

(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
2016年7月21日 (21.07.2016)

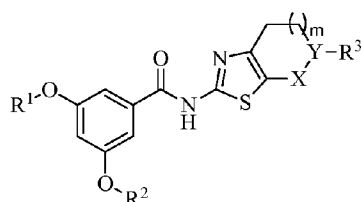


(10) 国际公布号
WO 2016/112863 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 513/04 (2006.01) A61K 31/429 (2006.01)
C07D 277/60 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/070899
- (22) 国际申请日: 2016年1月14日 (14.01.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510019458.6 2015年1月14日 (14.01.2015) CN
- (71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 段文虎 (DUAN, Wenhui); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。沈旭 (SHEN, Xu); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。陈静 (CHEN, Jing); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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: N-SUBSTITUTED-3,5-DISUBSTITUTED BENZAMIDE COMPOUND AND PREPARATION METHOD AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: N-取代-3,5-二取代苯甲酰胺类化合物及其制备方法和应用



(I)

(57) Abstract: Disclosed are an N-substituted-3,5-disubstituted benzamide compound and a preparation method and application thereof. The structure of the compound is represented by formula I, wherein m, X, Y, R¹, R², and R³ in formula I are represented as in claims and descriptions. Also disclosed is a pharmaceutical composition containing a compound represented by formula I. The compound of the present invention can be used as a glucokinase activator for preventing and/or treating diseases related to abnormal glucose metabolism.

(57) 摘要: 本发明公开一种 N-取代-3,5-二取代苯甲酰胺类化合物及其制备方法和应用, 该化合物结构如通式 I 所示, 式中, m、X、Y、R¹、R² 和 R³ 如权利要求书和说明书所示。本发明还公开了包含通式 I 所示化合物的药物组合物。本发明的化合物可以作为葡萄糖激酶激动剂, 用于预防和/或治疗与葡萄糖代谢异常相关的疾病。

WO 2016/112863 A1

N-取代-3,5-二取代苯甲酰胺类化合物及其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于药物化学和药物治疗学领域，具体涉及 N-取代-3,5-二取代苯甲酰胺类化合物、其药用盐、其前药及其水合物或溶剂合物，也涉及所述化合物的制备方法，包含所述化合物的药物组合物以及其作为葡萄糖激酶激动剂、在制备预防和/或治疗与 2 型糖尿病相关的药物中的用途。

背景技术

10 葡萄糖激酶 (GK) 主要分布于肝实质细胞和胰岛 β 细胞。葡萄糖激酶能够催化肝实质细胞的葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸，这是肝细胞内葡萄糖代谢的第一步。葡萄糖激酶也能作为胰岛 β 细胞的葡萄糖感受器，控制胰岛素对于某一特定糖负荷的反应。

研究表明，位于染色体 7p 的葡萄糖激酶基因与糖尿病的发病密切相关 (Nissim I. *et al*, *The Biochemical journal* 2012, 444 (3): 537-51)。高活性的纯合子 GK 会引起超高胰岛素血症和低血糖症；而失去功能的杂合子 GK 会导致青少年成年型糖尿病 (MODY-2) (Shammas C. *et al*, *Metabolism* 2013, 62 (11): 1535-42)。此外，肝脏 GK 活性降低可能参与诱发胰岛素抵抗，导致血糖升高，胰岛功能受损和胰岛素抵抗加重。这提示激活激活葡萄糖激酶，由此引起肝细胞对葡萄糖的磷酸化和/或降低胰岛 β 细胞对于糖负荷的调定点将用于治疗高血糖症和 2 型糖尿病。

20 GK 在调节血糖平衡方面主要受 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-双磷酸化酶 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase, PFK-2/FBPase-2)、促凋亡蛋白 BAD 和葡萄糖激酶调节蛋白(GKRP)等的调节。在肝脏和胰岛细胞中，PFK-2/FBPase-2 作为 GK 激活的结合伴侣，这种双功能酶通过一个二磷酸酶位点同 GK 相结合。在高糖状态下，胰岛 β 细胞中激活 PFK-2/FBPase-2 来激活 GK 后能够引起葡萄糖刺激的胰岛素分泌。促凋亡蛋白 BAD 作为 GK 结合蛋白主要存在于肝脏和胰岛细胞的线粒体中，通过调节葡萄糖刺激的线粒体呼吸，促进肝糖原合成，增强胰岛素分泌，并保护 β 细胞存活。GKRP 是特异性存在于肝脏中分子量为 68KDa 的蛋白质，是 GK 的内源性抑制剂，在低葡萄糖浓度状态下与 GK 结合形成复合物而使 GK 停留至细胞核内。GKRP 决定了 GK 的亚细胞位置以及在快变状态下酶在细胞核中的游离。Bourbonais F J 等报道有些葡萄糖激酶激动剂可以直接作用于 GK 或者使得 GK-GKRP 失稳来游离 GK 从核内向核外转移而发挥对 GK 的激活作用(Bourbonais F J.*et al*, *The Biochemical journal* 2012, 441 (3): 881-7)。

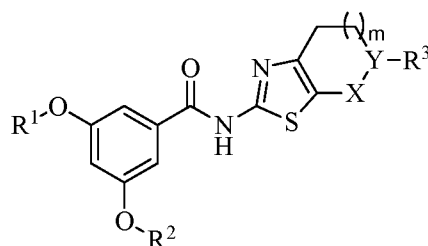
30 如前所述，通过直接和/或间接调节 GK 的活性是治疗 2 型糖尿病的重要策略。目前已经发现了许多能够有效激活 GK 并具有调节血糖平衡的化合物，为激活或增强葡萄糖激酶的活性，需要开展更多的研究。

发明内容

本发明的目的在于提供一种 *N*-取代-3,5-二取代苯甲酰胺类化合物、其药用盐、其前药及其水合物或溶剂合物，以及制备方法和应用。

5

本发明的第一方面，提供一种通式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物：



(I)

式中，*m* 为 0、1、2 或 3；

10 X 为 -O-、-S-、-(CH₂)_{*n*}-或 -C(O)-，其中 *n* 为 1、2 或 3；

Y 为 -O-、-S-、-N-或 -CH-；

R¹ 为取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、或取代或未取代的 3-8 元杂芳基，其中，所述取代是指具有选自下组的取代基：C₃-C₈ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₆ 烷氧基、3-8 元杂芳基；

15 R² 为取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂芳基，其中所述取代是指具有选自下组的取代基：卤素、氰基、卤代 C₁-C₆ 烷基、-SO₂(C₁-C₆ 烷基)、-SO₂(C₃-C₈ 环烷基)、-SO₂(3-8 元杂环烷基)、-CO(3-8 元杂环烷基)-、-CO(C₁-C₆ 烷基)-、-CO(C₃-C₈ 环烷基)-、-CO₂(3-8 元杂环烷基)-、-CO₂(C₁-C₆ 烷基)-、-CO₂(C₃-C₈ 环烷基)-、-CONR₄R₅-、C₆-C₁₀ 芳基；

20 R³ 为无、氢、C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₃ 羧基、-COO(C₁-C₆ 烷基)、3-8 元杂芳基、-NR₄R₅-、-CO(C₁-C₆ 烷基)、-COO(C₆-C₁₀ 芳基)、-COO(3-8 元杂芳基)、-CO(C₆-C₁₀ 芳基)、-CO(3-8 元杂芳基)；

各 R₄、R₅ 独立地选自：C₁-C₆ 烷基、氢、-COC₁-C₆ 烷基；

25 条件是 R¹、R² 不同时为未取代的 C₁-C₆ 烷基；且当 R² 为取代或未取代的 3-8 元杂芳基时，Y 为 -O-、-S-、-N-或 R³ 不为氢。

在另一优选例中，R¹ 为取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、或取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基，其中，所述取代是指具有选自下组的取代基：C₃-C₈ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₆ 烷氧基。

30 在另一优选例中，R¹ 为 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₃-C₈ 环烷基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基取代的 C₁-C₆ 烷基、苯基取代的 C₁-C₄ 烷基。

在另一优选例中，R¹ 为 C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₆ 环烷基取代的 C₁-C₄ 烷基、

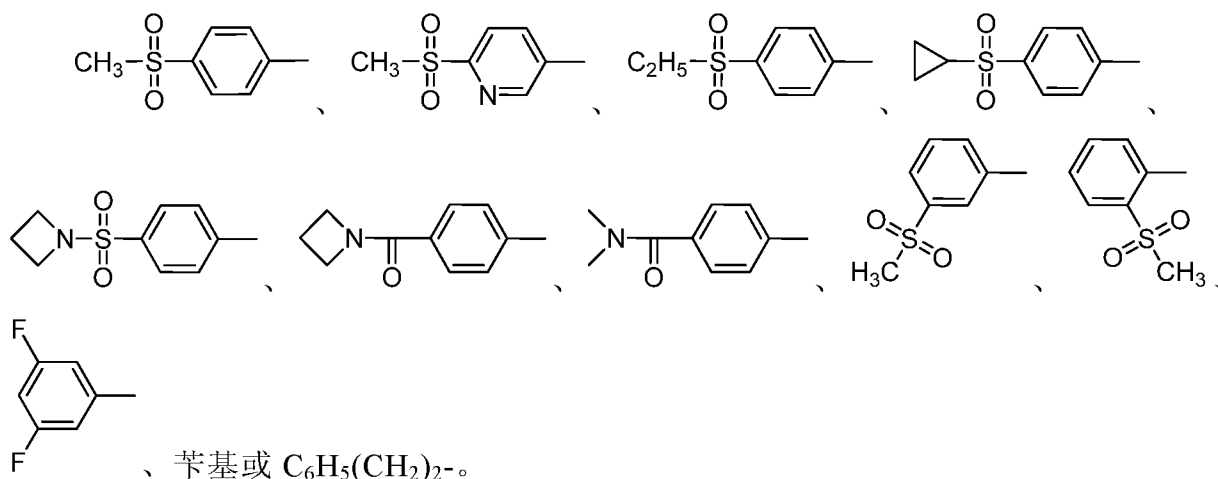
C₁-C₄ 烷氧基取代的 C₁-C₄ 烷基、苯基取代的 C₁-C₃ 烷基。

在另一优选例中，R¹ 为异丙基、-CH(CH₃)CH₂OCH₃、环戊基、-CH₂C₅H₉、环己基或苯甲基。

在另一优选例中，R² 为取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、
5 取代或未取代的 5-7 元杂芳基，其中所述取代是指具有选自下组的取代基：卤素、
-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(C₃-C₆ 环烷基)、-SO₂(3-6 元杂环烷基)、-CO(3-6 元杂环烷基)-、
-CON(C₁-C₆ 烷基)(C₁-C₆ 烷基)-、C₆-C₁₀ 芳基。

在另一优选例中，R² 为苯基取代的 C₁-C₄ 烷基、或选自下组的基团取代的 C₆-C₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基：卤素、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(C₃-C₆ 环烷基)、-SO₂(3-6 元杂环烷基)、
10 -CO(3-6 元杂环烷基)-、-CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)-。

在另一优选例中，R² 为：



15 在另一优选例中，m 为 0 或 1。

在另一优选例中，X 为 -CH₂- 或 -C(O)-。

在另一优选例中，Y 为 -N-、-CH-、或 -O-。

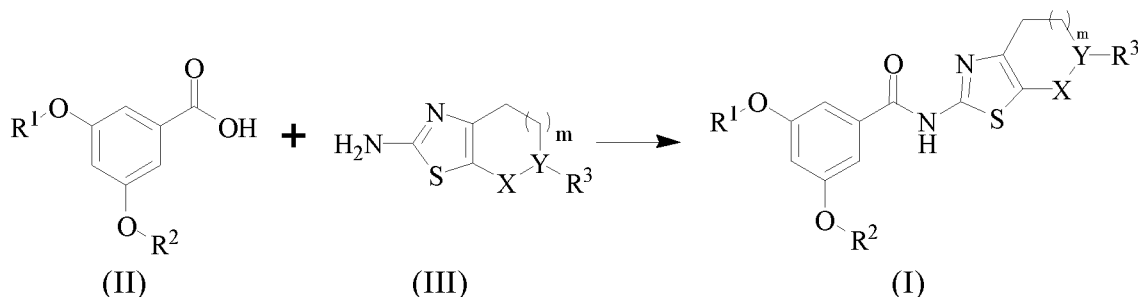
在另一优选例中，R³ 为无、氢、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₂ 羧基、-COO(C₁-C₆ 烷基)、C₆-C₁₀
20 芳基、3-8 元杂芳基、-NH(COC₁-C₆ 烷基)-、-N(C₁-C₆ 烷基)(COC₁-C₄ 烷基)-、-CO(C₁-C₆
烷基)。

在另一优选例中，R³ 为无、氢、C₁-C₄ 烷基、-COOH、-COO(C₁-C₆ 烷基)、苯基、
5-7 元杂芳基、-NH(COC₁-C₄ 烷基)-、-CO(C₁-C₄ 烷基)。

在另一优选例中，R³ 为无、氢、-COOH、-COOC(CH₃)₃、苯基、吡啶基、-NHCOCH₃、
-COCH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₃、-CH₃。

25 在另一优选例中，所述通式 I 所示化合物为实施例中制备的 I-1~I-44 中任一个。

本发明的第二方面，提供第一方面所述的通式 I 所示化合物的制备方法，包括式 II 化合物与式 III 化合物反应得到通式 I 所示化合物的步骤，



其中， m 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 和 R^3 的定义如第一方面所述。

5 本发明的第三方面，提供一种药物组合物，包括：

- (1) 第一方面所述的通式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物；和
- (2) 药学上可接受的载体。

10 本发明的第四方面，提供第一方面所述的通式 I 所示化合物或第三方面所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于：

- (1) 葡萄糖激酶激动剂；
- (2) 制备葡萄糖激酶激动剂的药物；和/或
- (3) 制备预防和/或治疗与葡萄糖代谢异常相关的疾病的药物。

15 在另一优选例中，所述葡萄糖代谢异常相关的疾病为与葡萄糖激酶活性缺乏相关的疾病或紊乱。

在另一优选例中，与葡萄糖激酶活性缺乏相关的疾病或紊乱为糖尿病与糖尿病相关的微血管并发症、与糖尿病相关的大血管并发症、心血管疾病、代谢综合征及其各组分病症（component conditions）、高血糖症、受损的葡萄糖耐受性、胰岛素抗性、高胰岛素血症、视网膜病、神经病、肾病、延迟的伤口愈合、动脉粥样硬化积极后遗症、异常的心脏功能、心急缺血、中风、代谢综合征、高血压、肥胖症、异常血脂症、高脂血症、高甘油三酯症、高胆固醇血症、低 HDL、高 LDL、非心脏缺血、感染、癌症、血管再狭窄、胰腺炎、神经退行性疾病、脂质紊乱、认知功能障碍和痴呆、骨病、青光眼和人类免疫缺陷病毒蛋白酶相关脂质代谢障碍。

25 在另一优选例中，与葡萄糖激酶活性缺乏相关的疾病或紊乱为 2 型糖尿病。

此外，依据本发明，提供预防、抑制或治疗与葡萄糖激酶活性缺乏相关的如上文和下文定义的疾病或紊乱的进展或发病，其中治疗有效量的通式 (I) 所示化合物被给予哺乳动物，即有需要的人、患者。

30 此外，本发明提供预防、抑制或治疗上文和下文定义的疾病的方法，其中通式 (I) 所示化合物和另一种通式 (I) 所示化合物和/或至少一种其他类型的治疗有效量的组合被给予哺乳动物，即有需要的人、患者。

在另一实施方案中，本发明涉及预防、抑制或治疗糖尿病、高血糖症、肥胖症、异常血脂症、高血压和认知功能障碍的进展或发病的方法，其中包括给予需要预防、抑制

或治疗的哺乳动物患者，例如，人类患者治疗有效量的本发明的化合物（单独或任选与另一种本发明的化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合）的步骤。

5 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

- 10 图 1 示出了 **I-13** 对 ob/ob 小鼠空腹血糖的影响。*, P<0.05; **, P<0.01; ***, P<0.001。
图 2 示出了 **I-20** 对 ob/ob 小鼠空腹血糖的影响。*, P<0.05。
图 3 示出了 **I-13** 对 ob/ob 小鼠糖化血红蛋白的影响。***, P<0.001。
图 4 示出了 **I-20** 对 ob/ob 小鼠糖化血红蛋白的影响。*, P<0.05; **, P<0.01。

具体实施方式

- 15 本申请的发明人经过广泛而深入地研究，首次研发出一种 *N*-取代-3,5-二取代苯甲酰胺类化合物，可用作葡萄糖激酶激动剂，预防和/或治疗与葡萄糖代谢异常相关疾病。在此基础上，完成了本发明。

术语

- 20 本发明说用的术语“取代”，意指任何指定原子或环上的一个或多个氢被取代，前提是不超过指定原子的正常化学价，且取代产生稳定的化合物。在另一优选例中，所述取代是单取代、二取代、三取代或四取代。具有两个以上取代基时，各取代基团可以相同或不同。

- 25 术语“烷基”或“烷”在本文中单独或作为另一个基团的一部分使用时，包括在正链上含有 1~6 个碳的直链和支链“烷基”或“烷”，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、其各种支链异构体等；这样的基团可以任选包括 1~4 个取代基，如 F、Cl、Br、I、卤代 C₁-C₆ 烷基如 CF₃、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、3-8 元杂芳基、氨基、羟基、酰基、烷硫基、硝基、氰基、硫羟基、-SO₂(C₁-C₆ 烷基)、-SO₂(C₃-C₈ 环烷基)、-SO₂(3-8 元杂环烷基)、-CO(3-8 元杂环烷基)-、-CO(C₁-C₆ 烷基)-、-CO(C₃-C₈ 环烷基)-、-CO₂(3-8 元杂环烷基)-、-CO₂(C₁-C₆ 烷基)-、-CO₂(C₃-C₈ 环烷基)-、-CONR₄R₅-(R₄R₅ 定义如前)取代。除非另外指明，本文中所用的术语“环烷基”单独或作为另一个基团的一部分时，包括饱和的或部分不饱和（含有 1 或 2 个双键）的环状烃基。所述环烷基包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、环癸烷和环十二烷基，这些基团中的任何一个可任选被 1~4 个取代基取代，所述取代基为卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、羟基、C₆-C₁₀ 芳基、C₆-C₁₀ 芳基氧基、C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、3-8 元杂芳基、C₁-C₆ 烷基酰胺基、C₁-C₆ 烷酰基氨基、氧代、酰基、
- 30
35

芳基羰基氨基、氨基、硝基、氰基、硫羟基和/或烷硫基。

本文所用的术语“卤素”或“卤代”单独或作为另一个基团的一部分时，指氟、氯、溴和碘以及 CF_3 ，优选氟和氯。

术语“芳基”单独或作为另一个基团的一部分时，指在环部分含有 6~10 个碳的单环和双环芳族基团，芳基基团可通过可利用的碳原子任选被 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基有例如， C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、3-8 元杂芳基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、环杂烷基、环杂烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、芳基氧基、环烷基烷基氧基、氨基、羟基、羟基烷基、酰基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、芳基氧基烷基、烷硫基、芳基烷硫基、芳基氧基芳基、烷基酰胺基、烷酰基氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、硫羟基、卤代烷基、三卤代烷基，和/或烷硫基。

术语“杂环”或“杂环基”或“杂环烷基”指取代的和未取代的非芳族 3~8 元单环基团、7~11 元双环基团和 10~15 元三环基团，其中至少一个环具有至少一个杂原子，所述杂原子为 O、S 或 N。含有杂原子的“杂环”或“杂环基”或“杂环烷基”的每个环可含有一个或两个氧或硫原子和/或 1~4 个氮原子，前提是每个环的杂原子总数为 4 个或更少，且进一步的前提是所述环含有至少一个碳原子。形成稠合环的二环和三环基团可只含有碳原子且可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。氮和硫原子可任选被氧化和氮原子可任选被季铵化。“杂环”或“杂环基”或“杂环烷基”可连接于任何可利用的氮或碳原子上。“杂环”或“杂环基”或“杂环烷基”可含有 0、1、2 或 3 个取代基，所述取代基为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基氧基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、3-8 元杂芳基、 C_1 - C_6 烷基酰胺基、 C_1 - C_6 烷酰基氨基、氧代、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、氰基、硫羟基和/或烷硫基。

术语“杂原子”应包括 O、S、N。

术语“杂芳基”表示包含 1-4 个选自 N、O、S 的杂原子的芳环基团，非限制性地包括吡啶基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基和吲哚基。

短语“药学上可接受的”用于本文指这样的化合物、物质、组合物和/或剂型，他们在合理的医学判断范围内适合用于鱼人和动物体组织接触，而无过度的毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，并于合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可以接受的盐”优选为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、三氟乙酸盐、乙酸盐、草酸盐、丁二酸盐、苹果酸盐、甲苯磺酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、葡糖醛酸盐、乳酸盐、戊二酸盐、精氨酸盐或马来酸盐。

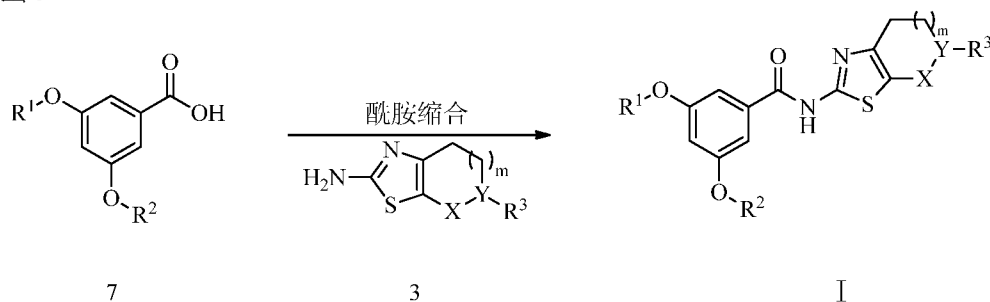
术语“前药”指给予患者后，通过代谢或化学过程经历化学转化，得到所述结构式的化合物和/或其盐和/或溶剂合物的化合物。例如，含有羧基的化合物可形成生理学上可水解的酯，起作用在体内经水解，得到式化合物本身的前药。这样的前药优选口服给予，

因为在许多情况下，水解主要发生在消化酶的影响下。当酯本身有活性时，或在水解发生在血液中的情况下，可采用胃肠外给药。

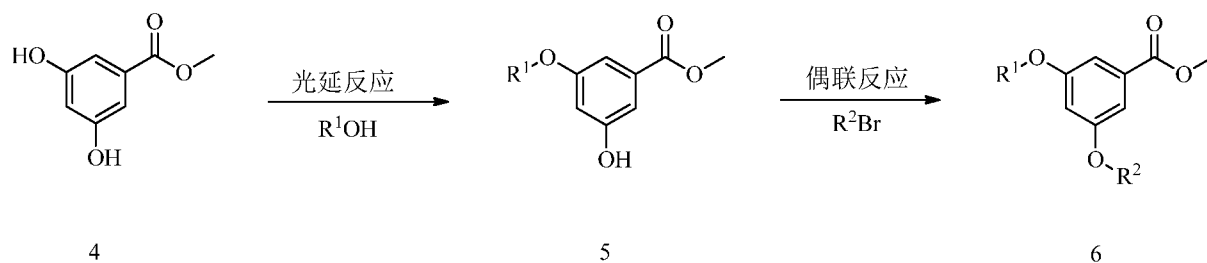
通式 I 所示化合物、其药用盐、其前药及其水合物和溶剂合物中可以含有一个或多个不对称中心。不对称碳原子可以以(R)或(S)构象或(R,S)构象存在。环上的取代基也可以以顺式(cis)或反式(trans)形式存在。所有这样的构象(包括对映体和非对映异构体)包含在本发明范围以内。优选的异构体是那些具有产生更需要的生物学活性的构象的异构体。分离的、纯的或部分纯化的异构体或本发明所述化合物的消旋混合物也包含在本发明范围以内。使用本领域内已知的常规技术或从光学活性的起始原料合成可以实现所述异构体的纯化和所述异构混合物的分离。已于包括所有的手性、非对映体的、外消旋形式和素有的几何异构形式的结构，除非特别指明具有的立体化学或异构形式。

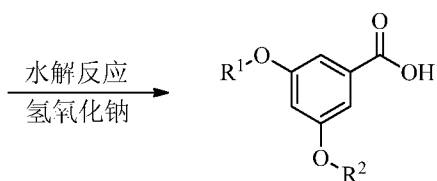
制备方法

通式 (I) 所示化合物可按下面的反应流程及其描述中所示制备，以及按照本领域技术人员可采用的相关文献方法制备。用于这些反应的示例性试剂和程序在下文和工作实施例中示出。



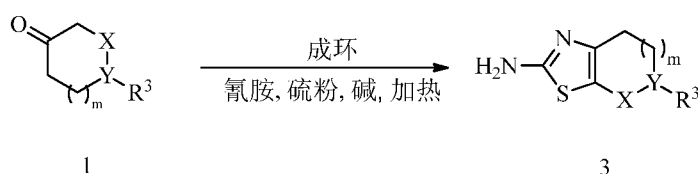
化合物 I 由化合物 3 与化合物 7 的反应而获得，例如通过按照在 WO2008/154563 中的描述的程序，使用选自下组的合适的酰胺缩合试剂：1-羟基苯并三唑、N-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺或其盐酸盐(EDC 或 EDC.HCl)，碳酰二咪唑(CDI)、N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(TBTU)、O-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)和六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(PyBOP)中的一种或几种，优选的缩合剂为 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐/1-羟基苯并三唑、1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐/N-羟基-7-偶氮苯并三氮唑等。





7

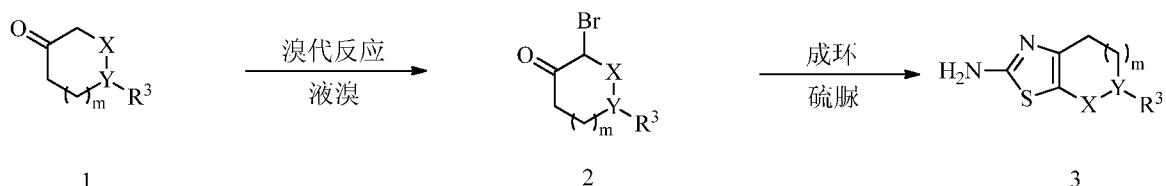
化合物 4 与 R^1OH 可通过光延反应得到化合物 5，反应中所用催化试剂为偶氮二甲酸二异丙酯/三苯基膦或偶氮二甲酸二乙酯/三苯基膦，或本领域技术人员使用的其他缩合试剂。接着用化合物 5 与 R^2Br 通过碳酸铯/碘化亚铜/2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮或碳酸钾/ N,N -二甲基甲酰胺，或本领域技术人员使用的其他偶联催化试剂，加热下得到化合物 6。化合物 6 再用 2 摩尔每升的氢氧化钠水溶液为碱完成苯甲酸酯的水解反应，得到苯甲酸化合物 7。



1

3

10 以化合物 1 为起始原料，通过与氨基脒和硫粉在吡啶或乙二胺，或本领域技术人员使用的碱性试剂条件下回流可以获得相应的噻唑并环化合物 3。



1

2

3

此外，以化合物 1 为起始原料，通过与溴代反应得到溴取代的化合物 2。化合物 2 再与硫脒共热也可以获得相应的噻唑并环化合物 3。

15 除另有说明， m 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 和 R^3 的定义如前所述。

药物组合物

本发明的化合物能够激活或增强葡萄糖激酶的活性，可作为葡萄糖激酶激动剂用于预防和/或治疗与葡萄糖代谢异常相关疾病如 2 型糖尿病。

20 本发明还提供一种药物组合物，包含治疗有效量或安全有效量的通式 I 所示 N -取代-3,5-二取代苯甲酰胺类化合物、其药用盐、其前药及其水合物和溶剂合物中的一种或多种以及任选地，药学上可接受的载体，其可用于预防和/或治疗与葡萄糖代谢异常相关疾病如 2 型糖尿病等。

本发明所述的“活性成分”是指本发明所述的通式 I 所示化合物。

25 本发明活性成分可单独、与其他本发明的化合物组合，或与一种或多种其他治疗剂组合使用。

“治疗有效量”意欲包括有效治疗或预防与葡萄糖代谢异常相关疾病如糖尿病和/或

肥胖的单独的本发明化合物的量或要求保护的化合物的组合的量，或本发明的化合物与其他活性剂组合的量。

“安全有效量”是指活性成分的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。

“药学上可接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的活性成分以及它们之间相互掺和，而不明显降低活性成分的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

所述药物组合物可以根据不同给药途径而制备成各种形式。给药途径没有特别限制，代表性的给药途径包括(但并不限于)：口服、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)等。

在另一优选例中，本发明通式 I 所示化合物可与大分子化合物或高分子通过非键合作用形成复合物。在另一优选例中，本发明通式 I 所示化合物作为小分子还可通过化学键与大分子化合物或高分子相连接。所述大分子化合物可以是生物大分子如高聚糖、蛋白、核酸、多肽等。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。

在这些固体剂型中，活性成分与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

所述的固体剂型还可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性成分的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性成分外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化

剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性成分外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

5 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

10 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000 毫克，优选 20~500 毫克。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

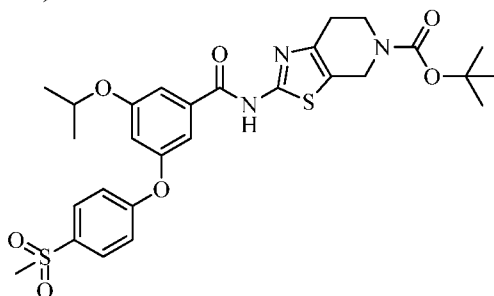
15 本发明提到的上述特征，或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用，说明书中所揭示的各个特征，可以被任何提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明，所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

20 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件如 Sambrook 等人，分子克隆：实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

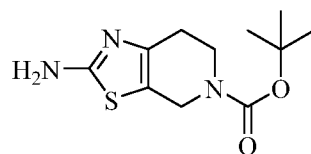
除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

25 实施例 1

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-异丙基氧基苯甲酰胺 (I-1)



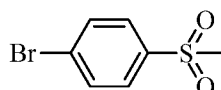
步骤 1: 制备 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯



向 500 毫升干燥的三口瓶中投入 19.9 克(0.1 摩尔)*N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮和 0.2 升氯仿，氩气保护下于 0℃ 条件搅拌得浅黄色澄清液。缓慢滴加液溴 5.1 毫升(0.1 摩尔)，溶液变为棕色液体，继续搅拌 2 小时，得到浅黄色澄清液体。反应完全后，真空浓缩反应液得淡黄色粉末。以 0.1 升丙酮溶解上述淡黄色粉末后，加入 7.6 克硫脲并于室温继续搅拌 12 小时。反应液真空浓缩得到淡黄色固体；用 50.0 毫升丙酮洗涤该固体，随后以 0.1 升水溶解得黄色透明溶液，用 2N 氢氧化钠溶液缓慢调节 pH 值为 9.0~9.5，析出大量浅黄色固体，真空抽滤收集滤饼，再以 30.0 毫升甲醇洗涤滤饼，得到白色固体 21.8 克为化合物 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯，产率为 85.4%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 4.80 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。

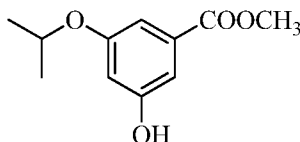
步骤 2: 制备 1-溴-4-甲磺基苯



向 500 毫升干燥的三口瓶中依次投入 20.3 克(0.1 摩尔)4-溴硫代苯甲醚、0.1 升蒸馏水和 0.1 升乙醇，冰浴下搅拌。然后加入 92.1 克(0.3 毫摩尔毫摩尔)单过硫酸氢钾复合盐缓慢加入三口瓶后，缓慢升温至室温后，搅拌 12 小时。TLC 检测显示反应完全，用 0.3 升乙酸乙酯洗涤一遍，分取有机相，有机相以 0.5 升饱和食盐水洗涤一遍后，再经无水硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩溶剂后得 21.6 克白色粉末为化合物 1-溴-4-甲磺基苯，产率 92.1%。

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO, δppm): 7.92 - 7.84 (m, 4H), 3.25 (s, 3H)。

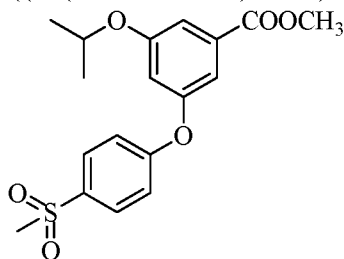
步骤 3: 制备 3-羟基-5-异丙基氧基苯甲酸甲酯



向 500 毫升干燥三口瓶中投入 1.9 克(10.0 毫摩尔)3,5-二羟基苯甲酸甲酯、异丙醇 1.0 毫升(10.0 毫摩尔)和 0.2 L 的 THF，冰浴下搅拌。然后加入三苯基膦为 5.2 克(20.0 毫摩尔)，以氩气充分置换反应装置内气体后，缓慢加入 3.9 毫升(20.0 毫摩尔)偶氮二甲酸二异丙酯。使反应混合物升温至室温并搅拌 48 小时。反应混合物用蒸馏水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，得粗品为粘稠深黄色油状物。粗品物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)分离，得到无色油状物 1.2 克为化合物 3-羟基-5-异丙基氧基苯甲酸甲酯，产率为 57.5%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.16 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.61 (dd, *J* = 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.55 (dt, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

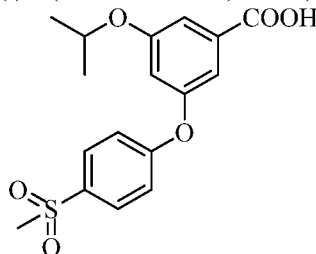
步骤 4: 制备 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯



向 100 毫升干燥三口瓶中投入 420.4 毫克(2.0 毫摩尔) 3-羟基-5-异丙基氧基苯甲酸酸甲酯、467.9 毫克(2.0 毫摩尔) 1-溴-4-甲磺基苯、1.3 克(4.0 毫摩尔)碳酸铯、76.2 毫克(0.4 毫摩尔)碘化亚铜和 10.0 毫升的 N,N-二甲基乙酰胺。冰浴下搅拌, 并以氩气充分置换反应装置内气体。然后缓慢滴加 0.2 毫升(0.8 毫摩尔)的 2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮。使反应混合物升温至 85℃并搅拌 24 小时, 反应液由黄色变为棕色溶液, 并产生少量蓝色沉淀。反应完全后, 反应液冷却到室温, 以 50.0 毫升饱和氯化铵水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得粗品为黄色色油状物。粗品物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)分离, 得到黄色油状物 395.1 毫克为化合物 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯, 产率为 49.3%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.62 (dq, $J = 12.0, 6.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)。

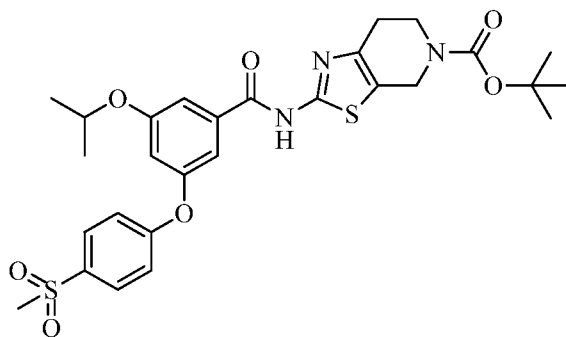
步骤 5: 制备 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸



向 100 毫升干燥三口瓶中投入 365.0 毫克(1.0 毫摩尔)的 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯、2.0 毫升甲醇和 6.0 毫升四氢呋喃, 冰浴下搅拌。缓慢加入 1 摩尔每升的氢氧化钠水溶液 2.3 毫升(3.0 毫摩尔), 室温搅拌 4 小时。反应完全后, 真空浓缩得粗品为淡黄色油状物。粗品物以 2.0 毫升水溶解后, 用 1N 盐酸溶液缓慢调节 pH 值为 4, 析出白色沉淀。用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得白色粉末 332.1 毫克为化合物 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸, 产率为 94.9%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.60 (dt, $J = 12.0, 6.1$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)。

步骤 6: 制备 N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-异丙基氧基苯甲酰胺 (I-1)



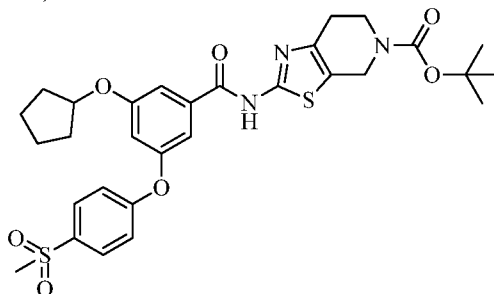
I-1

向 100 毫升干燥三口瓶中投入 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸 52.6 毫克(0.2 毫摩尔)、2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]嘧啶-5(4H)羧酸叔丁酯 114.9 毫克(0.5 毫摩尔)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酸二亚胺盐酸盐为 57.5 毫克(0.3 毫摩尔)、1-羟基苯并三唑为 60.9 毫克(0.5 毫摩尔)和 5.0 毫升的 *N,N*-二甲基甲酰胺。冰浴下搅拌，并以氩气充分置换反应装置内气体。反应液于室温搅拌 6 小时。反应完全后，以 10.0 毫升饱和氯化铵水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，得粗品为淡黄色粉末。粗品物经柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)分离，得到白色粉末 66.0 毫克为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-异丙基氧基苯甲酰胺(**I-1**)，产率为 74.9%。

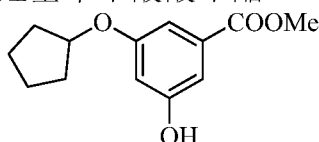
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)。

实施例 2

15 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-环戊基氧基苯甲酰胺 (**I-2**)



步骤 1: 制备 3-环戊基氧基-5-羟基苯甲酸甲酯

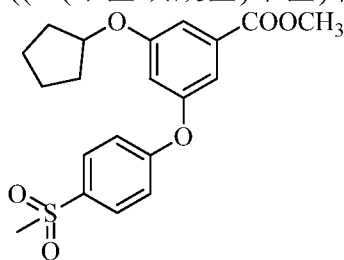


20 向 100 毫升干燥三口瓶中投入 1.7 克(10.0 毫摩尔)3,5-二羟基苯甲酸甲酯、2.6 克碘代环戊烷(13.0 毫摩尔)、碳酸钾 1.8 克(13.0 毫摩尔)和 30.0 毫升的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)，冰浴下搅拌。以氩气充分置换反应装置内气体后，缓慢滴加 1.5 毫升(13.0 毫摩尔)碘代环戊烷。使反应混合物升温至 50℃并搅拌 8 小时。反应完全后，反应混合物

用蒸馏水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，得粗品为粘稠深黄色油状物。粗品物质经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=10:1至3:1)分离，得到棕色油状物 1.6 克为化合物 3-环戊基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯，产率为 67.3%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.12 (dd, J = 14.7, 1.3 Hz, 3H), 6.60 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.91 - 1.73 (m, 6H), 1.60 (dt, J = 9.8, 6.9 Hz, 2H)。

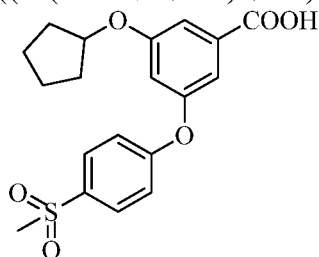
步骤 2: 制备 3-环戊基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯



将 3-羟基-5-异丙基氧基苯甲酸甲酯换成 3-环戊基氧基-5-羟基苯甲酸甲酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4，得黄色油状物为化合物 3-环戊基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 2.3, 1.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.78 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.79 (td, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.79 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.65 - 1.60 (m, 2H)。

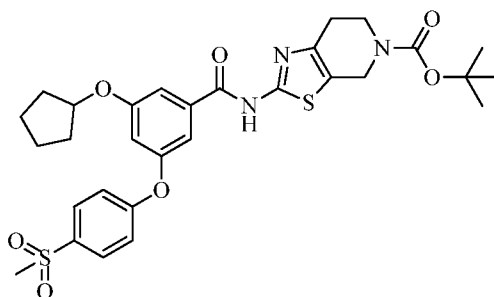
步骤 3: 制备 3-环戊基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸



将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-环戊基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5，得无色油状物为化合物 3-环戊基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 2.3, 1.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 6.78 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.78 (td, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.78 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.65 - 1.60 (m, 2H)。

步骤 4: 制备 N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-环戊基氧基苯甲酰胺 (I-2)

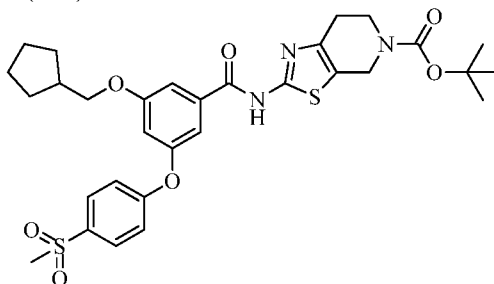


5 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-环戊基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得灰白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-环戊基氧基苯甲酰胺(I-2)。

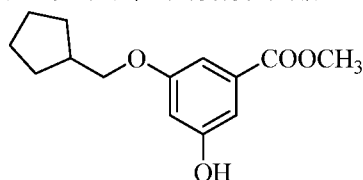
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 4.73 (td, $J = 4.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 1.91 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 2H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

10 实施例 3

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-环戊基甲氧基苯甲酰胺 (I-3)



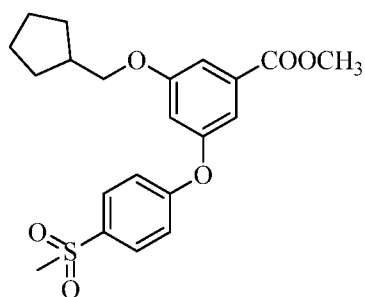
步骤 1: 制备 3-环戊基甲氧基-5-羟基苯甲酸酸甲酯



15 将碘代环戊烷换成碘甲基环戊烷，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-2 中的步骤 1，得黄色油状物为化合物 3-环戊基甲氧基-5-羟基苯甲酸酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.64 (dd, $J = 4.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 2H), 2.33 (dt, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H), 20 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 4H), 1.32 (dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz, 2H)。

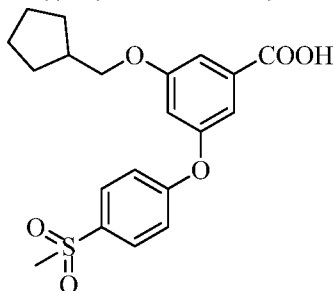
步骤 2: 制备 3-环戊基甲氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯



将 3-羟基-5-异丙基氧基苯甲酸酸甲酯换成 3-环戊基甲氧基-5-羟基苯甲酸酸甲酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4，得黄色油状物为化合物 3-环戊基甲氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯。

5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.37 (dt, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.62 (dd, $J = 11.8, 5.9$ Hz, 4H), 1.41 - 1.31 (m, 2H)。

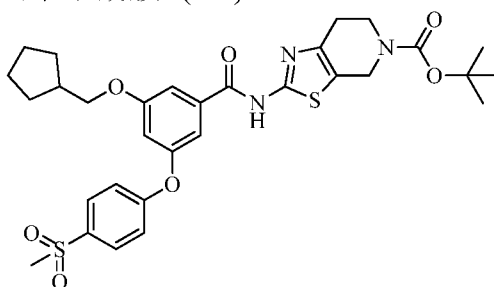
步骤 3: 制备 3-环戊基甲氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸



10 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-环戊基甲氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5，得白色粉末为化合物 3-环戊基甲氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸。

15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.37 (dt, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.62 (dd, $J = 11.8, 5.9$ Hz, 4H), 1.41 - 1.32 (m, 2H)。

步骤 4: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-环戊基甲氧基苯甲酰胺 (**I-3**)



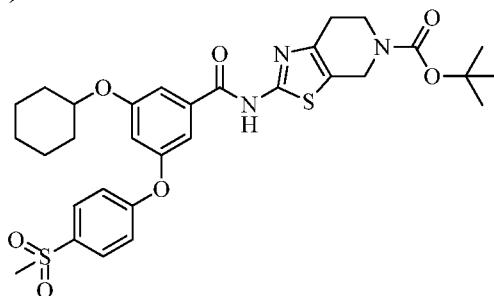
20 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-环戊基甲氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中

的步骤 6, 得白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-环戊基甲氧基苯甲酰胺(**I-3**)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.85 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 1.84 (dd, $J = 13.5, 7.3$ Hz, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.41 - 1.30 (m, 4H)。

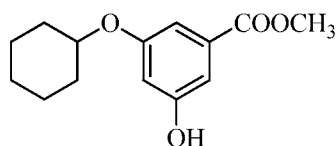
实施例 4

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-环己氧基苯甲酰胺 (**I-4**)



10

步骤 1: 制备 3-环己基氧基-5-羟基苯甲酸酸甲酯

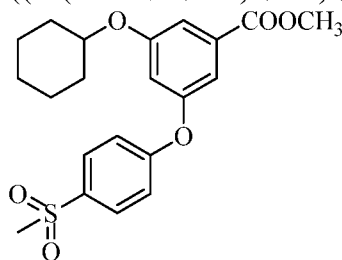


将异丙醇换成环己醇, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 3, 得灰白色粉末为化合物 3-环己基氧基-5-羟基苯甲酸酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.42 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.98 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.39 (dd, $J = 17.1, 4.2$ Hz, 4H)。

15

步骤 2: 制备 3-环己基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯



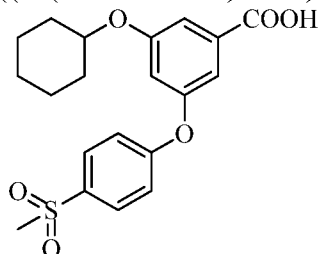
将 3-羟基-5-异丙基氧基苯甲酸酸甲酯换成 3-环己基氧基-5-羟基苯甲酸酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4, 得黄色油状物为化合物 3-环己基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.81 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.98 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.39

25

(dd, $J = 17.1, 4.2$ Hz, 4H)。

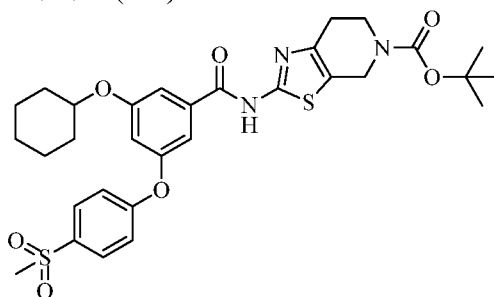
步骤 3: 制备 3-环己基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸



5 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-环己基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5, 得黄色油状物为化合物 3-环己基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 1.37 (dd, $J = 14.3, 9.3$ Hz, 4H)。

步骤 4: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-环己氧基苯甲酰胺 (**I-4**)

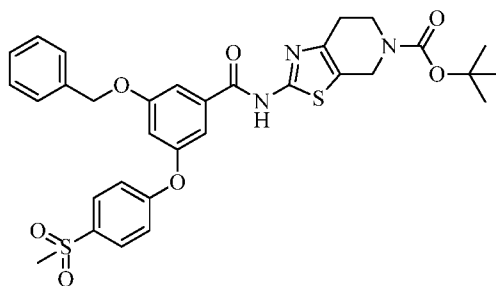


15 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-环己基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得灰白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-环己氧基苯甲酰胺(**I-4**)。

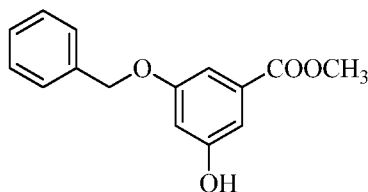
20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.6, 5.0$ Hz, 3H), 6.81 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 1.94 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.55 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H)。

实施例 5

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-苄氧基苯甲酰胺 (**I-5**)



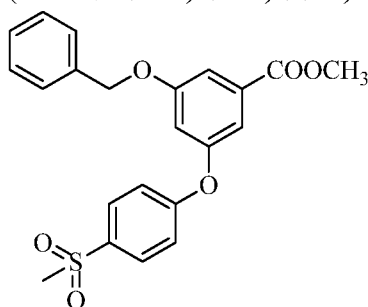
步骤 1: 制备 3-苄氧基-5-羟基苯甲酸酸甲酯



5 将碘代环戊烷换成溴化苄, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-2 中的步骤 1, 得淡黄色油状物为化合物 3-苄氧基-5-羟基苯甲酸酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 9.88 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.62 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)。

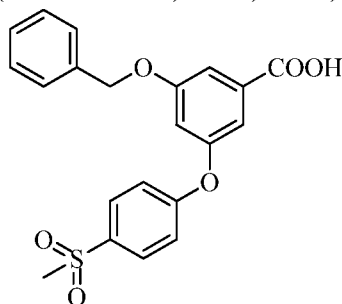
步骤 2: 制备 3-苄氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯



10 将 3-羟基-5-异丙基氧基苯甲酸酸甲酯换成 3-苄氧基-5-羟基苯甲酸酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4, 得黄色油状物为化合物 3-苄氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯。

15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.89 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 5H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)。

步骤 3: 制备 3-苄氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸

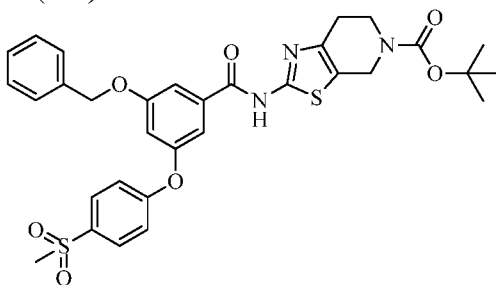


将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸酸甲酯换成 3-苄氧基-5-((4-(甲

基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5, 得白色粉末为化合物 3-苄氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 5H), 7.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.07 (s, 3H)。

步骤 4: *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-苄氧基苯甲酰胺 (**I-5**)

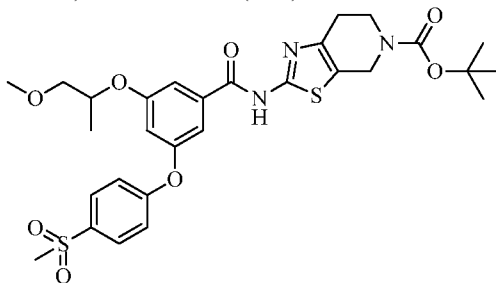


将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-苄氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-苄氧基苯甲酰胺(**I-5**)。

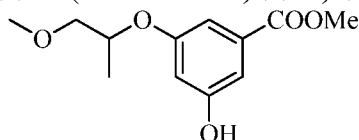
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.89 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 5H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。

实施例 6

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-6**)



步骤 1: 制备 3-羟基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯

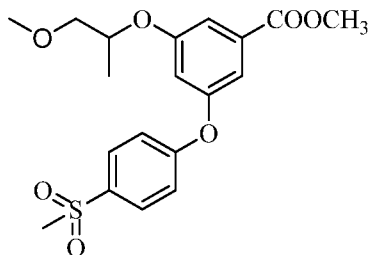


将异丙醇换成丙二醇甲醚, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 3, 得淡黄色油状物为化合物 3-羟基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δppm): 9.82 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 2.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (qd,

$J = 10.5, 5.0 \text{ Hz}, 2\text{H}), 3.28 \text{ (s, 3H)}, 1.20 \text{ (d, } J = 6.2 \text{ Hz, 3H)}$ 。

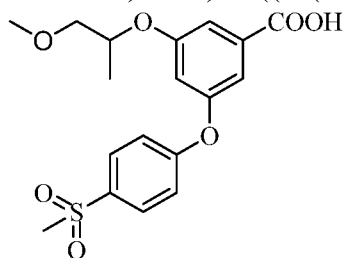
步骤 2: 制备 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯



5 将 3-羟基-5-异丙基氧基苯甲酸酸甲酯换成 3-羟基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4, 得黄色油状物为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δppm): 7.94 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7.14 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 2.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.72 (qd, $J = 10.5, 5.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.83 (s, 10 3H), 3.47 (dd, $J = 4.8, 2.3 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 3.27 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}, 3\text{H}$)。

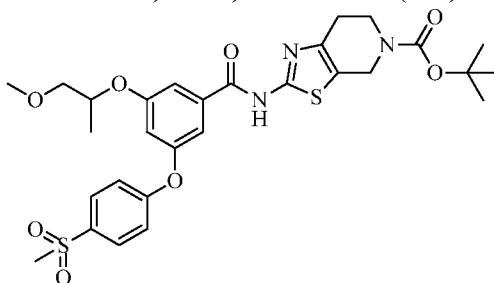
步骤 3: 制备 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸



15 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5, 得黄色油状物为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δppm): 13.16 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7.12 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.72 (qd, $J = 10.5, 5.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.47 (dd, $J = 4.5, 3.6 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 3.27 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}, 3\text{H}$)。

20 步骤 4: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-6**)



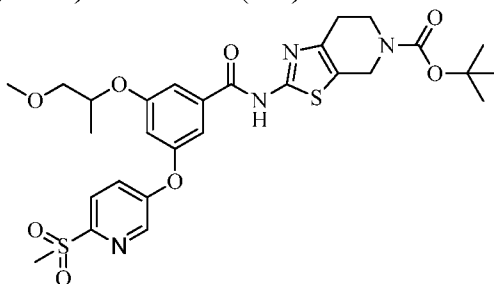
将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸

氧基)-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-6**)。

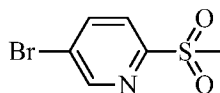
¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO, δppm): 12.61 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.00 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). MS(ESI): 617.3[M-H]⁺。

实施例 7

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((6-(甲基磺酰基)吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-7**)



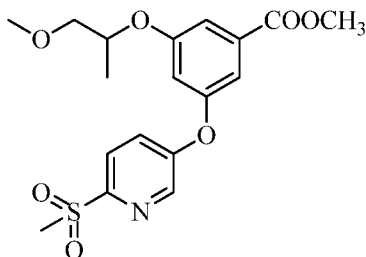
步骤 1: 制备 5-溴-2-甲磺基吡啶



向 100 毫升干燥的三口瓶中依次投入 137.2 毫克(0.7 毫摩尔)5-溴-2-(硫代甲基)吡啶和 8.0 毫升的二氯甲烷, 冰浴下搅拌。然后加入 0.3 克(1.7 毫摩尔)间氯过氧苯甲酸, 缓慢升温至室温后, 搅拌 6h。TLC 检测显示反应完全, 反应混合物用蒸馏水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得淡黄色粉末 74.9 毫克为化合物 5-溴-2-甲磺基吡啶, 产率为 47.4%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 8.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H)。

步骤 2: 制备 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((6-(甲基磺酰基)吡啶)氧基)苯甲酸甲酯

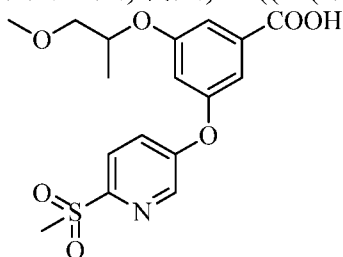


将 1-溴-4-甲磺基苯换成 5-溴-2-甲磺基吡啶, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4, 得淡黄色油状物为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((6-(甲基磺酰基)吡啶)氧基)苯甲酸甲酯。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 8.48 - 8.41 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49

(d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.87 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

步骤 3: 制备 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((6-(甲基磺酰基)吡啶)氧基)苯甲酸

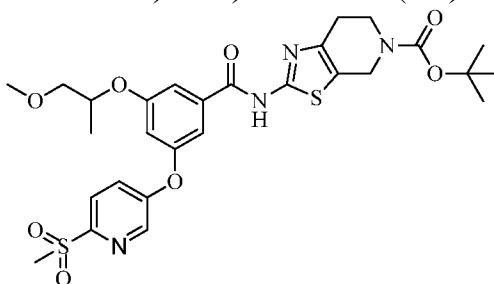


5

将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((6-(甲基磺酰基)吡啶)氧基)苯甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5, 得黄色粉末为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((6-(甲基磺酰基)吡啶)氧基)苯甲酸。

10 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.47 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

步骤 4: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((6-(甲基磺酰基)吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-7**)



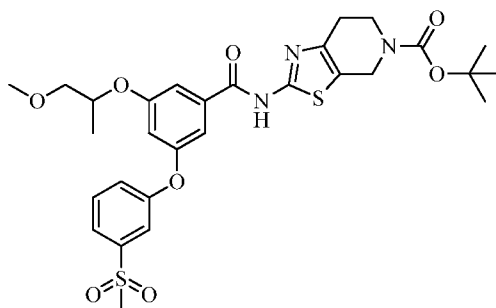
15

将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((6-(甲基磺酰基)吡啶)氧基)苯甲酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((6-(甲基磺酰基)吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-7**)。

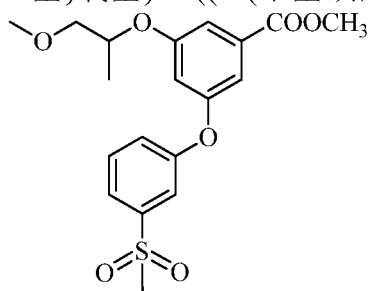
20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.54 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 8

25 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((3-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-8**)



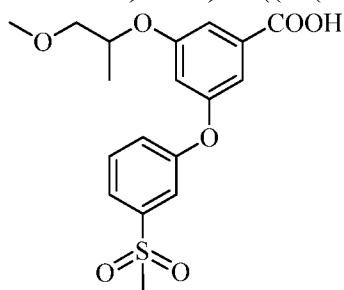
步骤 1: 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((3-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯



5 将 1-溴-4-甲磺基苯换成 1-溴-3-甲磺基苯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4, 得无色油状物为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((3-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 3.3, 2.7$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.52 (dd, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

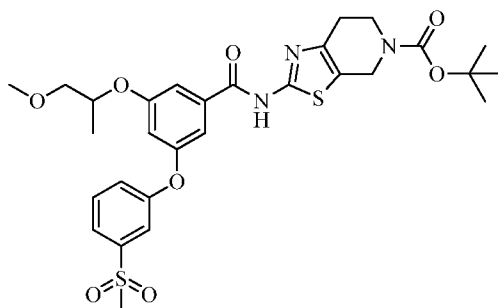
10 步骤:2: 制备 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((3-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸



15 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((3-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5, 得黄色粉末为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((3-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 3.3, 2.7$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

20 步骤 3: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((3-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-8**)

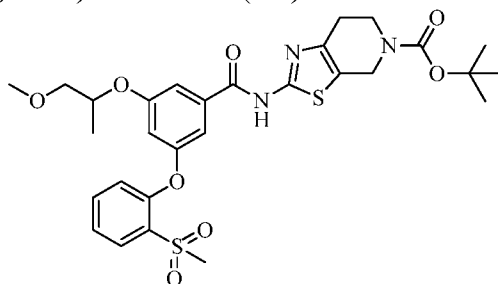


5 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((3-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((3-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-8**)。

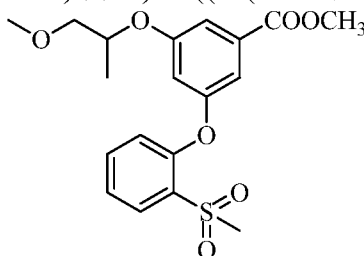
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 3.3, 2.7$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (dd, $J = 12.8, 3.9$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

10 实施例 9

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((2-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-9**)



步骤 1: 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((2-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯

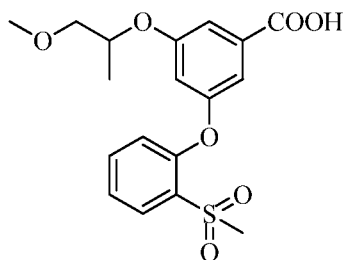


15

将 1-溴-4-甲磺基苯换成 1-溴-2-甲磺基苯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4，得淡黄色油状物为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((2-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯。

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 8.14 - 8.01 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (ddd, $J = 14.2, 10.4, 5.1$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

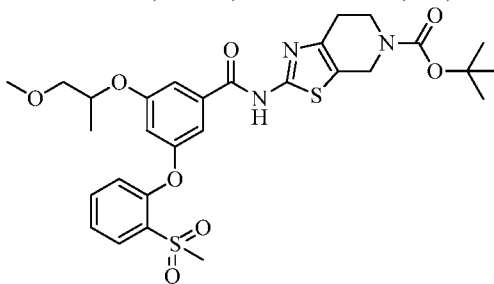
步骤 2: 制备 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((2-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸



将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((2-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5，得淡黄色粉末为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((2-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 8.08 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (dd, $J = 2.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.61 (td, $J = 6.2, 4.1$ Hz, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

10 步骤 3: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((2-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (I-9)

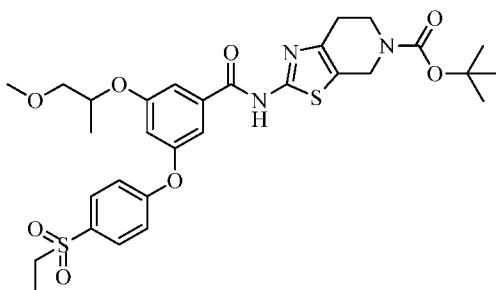


15 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((2-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((2-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(I-9)。

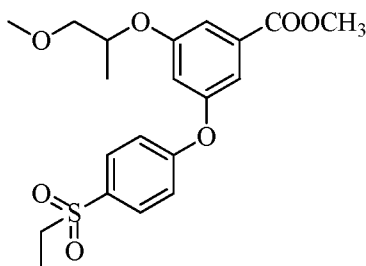
20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 2H), 4.57 - 4.53 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 10

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*] 吡啶-2-基)-3-((4-(乙基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (I-10)



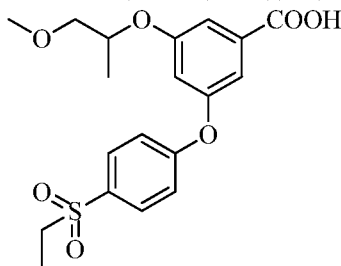
步骤 1: 制备 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(乙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯



5 将 1-溴-4-甲磺基苯换成 1-溴-4-乙磺基苯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4, 得黄色油状物为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(乙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 2.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 2.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.86 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.61 (td, $J = 6.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (dt, $J = 18.5, 5.3$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.12 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 1.32 - 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

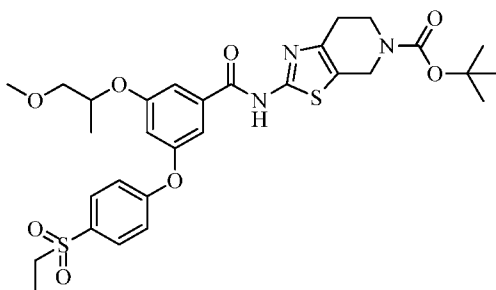
步骤:2: 制备 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(乙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸



15 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(乙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5, 得淡黄色粉末为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(乙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸。

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 3.56 (ddd, $J = 14.2, 10.4, 5.0$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.13 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.32 - 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步骤 3: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(乙基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-10**)

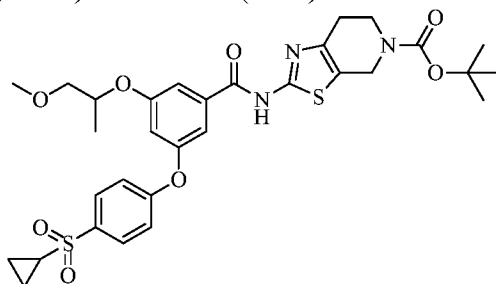


5 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(乙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(乙基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-10**)。

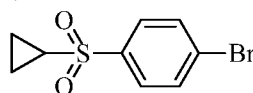
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.83 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.11 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

10 实施例 11

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(环丙基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-11**)



步骤 1: 制备 1-溴-4-环丙基磺基苯

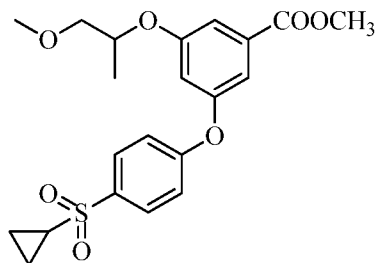


15

将 4-溴硫代苯甲醚换成 1-溴-4-环丙基磺基苯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 2, 得淡黄色油状物为化合物 1-溴-4-环丙基磺基苯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.12 - 1.03 (m, 2H), 0.73 - 0.64 (m, 2H)。

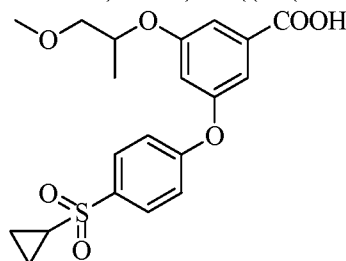
20 步骤 2: 制备 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(环丙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯



将 1-溴-4-甲砒基苯换成 1-溴-4-环丙基砒基苯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4，得黄色油状物为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(环丙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.10 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.61 (td, $J = 6.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.47 (tt, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 6H)。

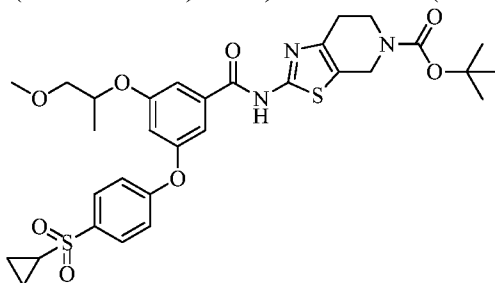
步骤 3: 制备 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(环丙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸



10 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(环丙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5，得淡黄色粉末为化合物 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(环丙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸。

15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.62 (td, $J = 6.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.47 (dq, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 1.38 - 1.34 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.04 (dd, $J = 7.4, 5.3$ Hz, 2H)。

步骤 4: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(环丙基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-11**)



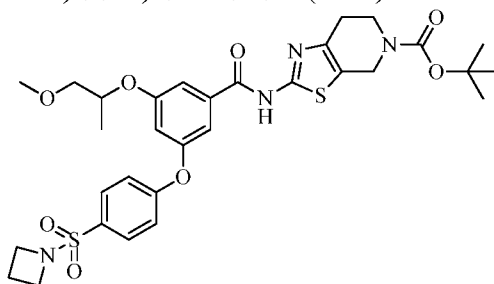
20 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-((4-(环丙基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(环丙基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-11**)。

25 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): δ 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz, 3H), 6.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 3H), 3.63 (t, $J = 5.8$ Hz,

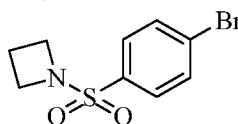
2H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.57 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.39 - 1.34 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H)。

实施例 12

5 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-12**)



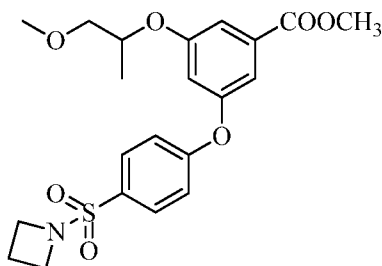
步骤 1: 制备 1-(4-溴苯基磺酰)吡啶



10 向干燥 100 毫升三口瓶中加入氮杂环丁烷盐酸盐 0.5g(5.0 毫摩尔)和 1.0 毫升蒸馏水，冰浴下搅拌，以氩气置换反应体系气体后，缓慢加入氢氧化钠 0.2 克(5.9 毫摩尔)后，升温至室温，搅拌 2h 溶液颜色澄清，真空浓缩反应液的淡黄色粘稠物质，然后加入 14.0 毫升的 DCM、1.6 克(4.2 毫摩尔)4-溴苯磺酰氯和 4N K_2CO_3 水溶液 10.0 毫升。室温搅拌 8h。TLC 检测显示反应完全后，以蒸馏水稀释并用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，得 0.9 克白色晶体为化合物 1-(4-溴苯基磺酰)吡啶，产率为 15 71.9%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.84 - 7.54 (m, 4H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 2.15 - 2.04 (m, 2H)。

步骤 2: 制备 3-(4-(氮杂环丁烷-1-磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯

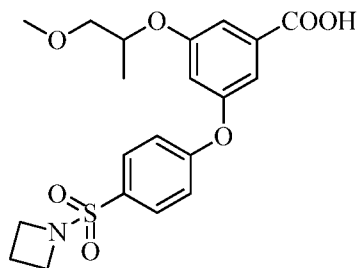


20 将 1-溴-4-甲磺基苯换成 1-(4-溴苯基磺酰)吡啶，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4，得黄色油状物为化合物 3-(4-(氮杂环丁烷-1-磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯。

25 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.10 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz,

2H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

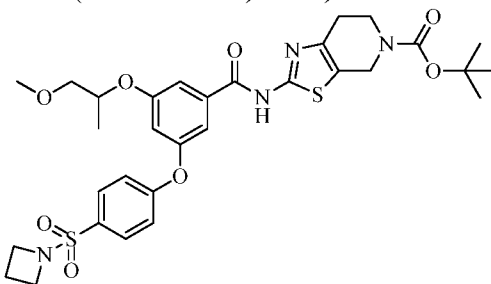
步骤3:制备 3-(4-(氮杂环丁烷-1-磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸



5 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(4-(氮杂环丁烷-1-磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5, 得黄色油状物为化合物 3-(4-(氮杂环丁烷-1-磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.91 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 1H), 3.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

步骤4: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-12**)

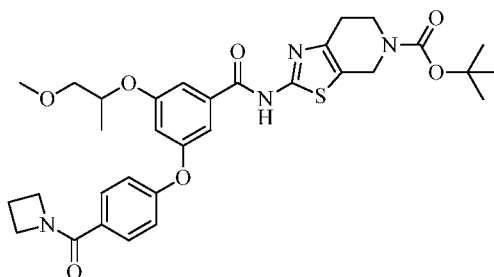


15 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(4-(氮杂环丁烷-1-磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-12**)。

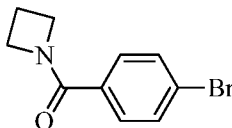
20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 6.88 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 3.71 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.54 (dt, $J = 16.4, 5.4$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.64 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

25 实施例 13

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-13**)



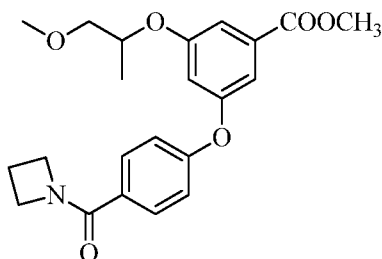
步骤 1: 制备 1-(4-溴苯甲酰基)氮杂丁烷



向 100 毫升三口瓶中加入 2.0 克(10.0 毫摩尔)的 4-溴苯甲酸、50.0 毫升的 DCM 和 1
5 滴 DMF。冰浴搅拌, 然后缓慢滴加草酰氯 1.1 毫升(12.0 毫摩尔)。滴加结束室温搅拌 12h。
TLC 检测显示反应完全后, 真空浓缩得到黄色粘稠物。于氩气保护下加入 25.0 毫升的
DCM、1.1 克(12.0 毫摩尔)氮杂环丁烷盐酸盐和 4.2 毫升(30.0 毫摩尔)的 TEA。室温搅拌
2.5 小时后, 用 1N HCl 溶液缓慢调节 pH 值为 6, 用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸
钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得粗品为黄色油状物。粗品物经柱层析(二氯甲烷: 甲醇=50:1)
10 分离, 得到白色晶状粉末 1.5 克为化合物 1-(4-溴苯甲酰基)氮杂丁烷, 产率为 60.4%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.73 - 7.32 (m, 4H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 2.16 - 2.01 (m, 2H)。

步骤 2: 制备 3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯

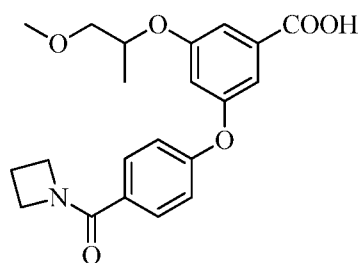


15

将 1-溴-4-甲砜基苯换成 1-(4-溴苯甲酰基)氮杂丁烷, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4, 得黄色油状物为化合物 3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.26 -
20 7.23 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.81 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

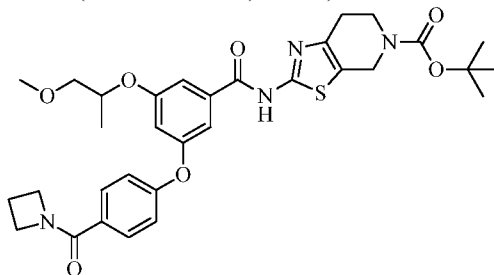
步骤 3: 制备 3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸



5 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(4-(氮杂环丁烷-1-磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5, 得黄色油状物为化合物 3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.58 (dt, $J = 11.9, 5.9$ Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

10 步骤 4: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-13**)

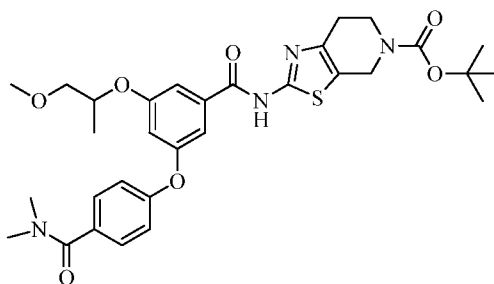


15 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-13**)。

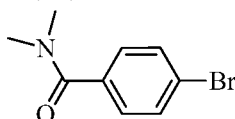
20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.45 (dd, $J = 16.7, 10.7$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

实施例 14

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(二甲胺基甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-14**)



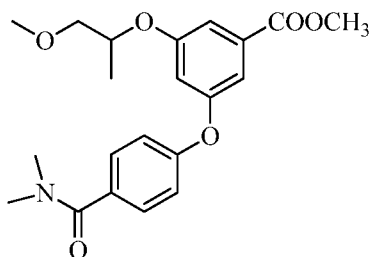
步骤 1: 制备 *N,N*-二甲基-4-溴苯甲酰胺



5 将氮杂环丁烷盐酸盐换成而甲胺盐酸盐，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-13 中的步骤 1，得黄色粉末为化合物 *N,N*-二甲基-4-溴苯甲酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)。

步骤 2: 制备 3-(4-(二甲胺基甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯

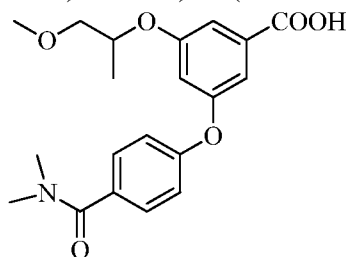


10

将 1-溴-4-甲磺基苯换成 *N,N*-二甲基-4-溴苯甲酰胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4，得淡黄色油状物为化合物 3-(4-(二甲胺基甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯。

15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.55 (s, 2H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.88 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 9.3, 2.2$ Hz, 3H), 4.60 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

步骤 3: 制备 3-(4-(二甲胺基甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸

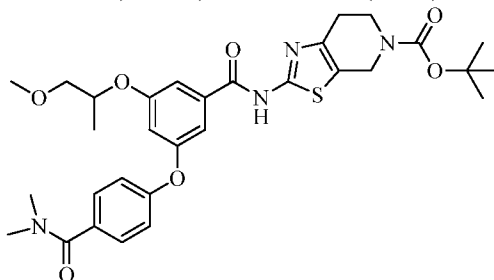


20 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(4-(二甲胺基甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5，得白色粉末为化合物 3-(4-(二甲胺基甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-

基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 8.54 (s, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.89 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 9.3, 2.1$ Hz, 3H), 4.60 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

5 步骤4: *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(二甲胺基甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-14**)

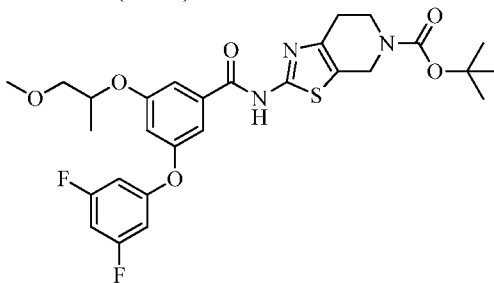


10 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(4-(二甲胺基甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得白色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(二甲胺基甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-14**)。

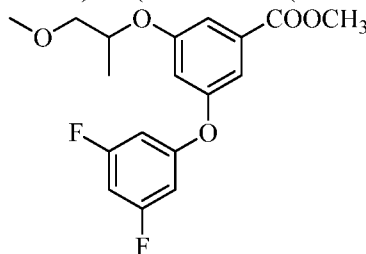
15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 5.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 15

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(3,5-二氟苯基氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-15**)



20 步骤 1: 制备 3-(3,5-二氟苯基氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯

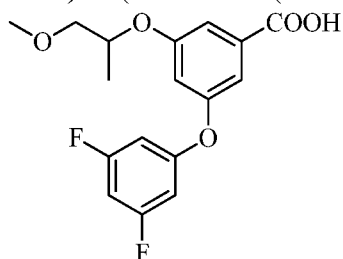


向 100 毫升三口瓶中分别加入 0.2 克(1.0 毫摩尔)3-羟基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸酸甲酯、0.2 克(1.4 毫摩尔)3,5-二氟苯硼酸、0.2 克(1.2 毫摩尔)的醋酸铜、1.0

克的 4Å 分子筛、30.0 毫升的 DCM 和 0.7 毫升(5.0 毫摩尔)的 TEA。室温搅拌 48 小时，反应完全后，将反应液过滤，真空浓缩滤液得棕黄色油状物。用 10.0 毫升乙酸乙酯溶解上述棕黄色油状物后，分别以 20.0% 柠檬酸水溶液和 1N 的 NaHCO₃ 水溶液各洗涤一次得淡黄色有机相。真空浓缩有机相，经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=1:1)分离，得到无色油状物 74.8 毫克为化合物 3-(3,5-二氟苯基氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯，产率为 21.2%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.36 (dd, *J* = 2.4, 1.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.75 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.54 - 6.35 (m, 3H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)

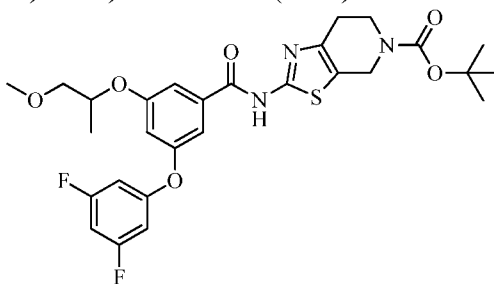
10 步骤 2: 制备 3-(3,5-二氟苯基氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸



15 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(3,5-二氟苯基氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5，得灰色粉末为化合物 3-(3,5-二氟苯基氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.48 (dd, *J* = 2.2, 1.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.46 (m, 3H), 4.62 (td, *J* = 6.2, 4.1 Hz, 1H), 3.56 (dt, *J* = 18.0, 5.3 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

20 步骤 3: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(3,5-二氟苯基氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-15**)



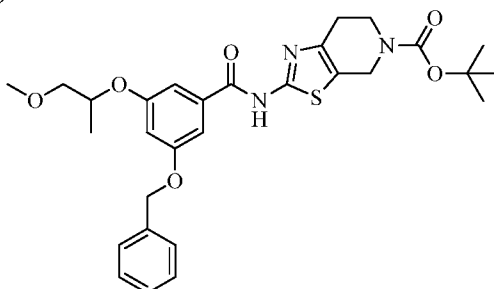
25 将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(3,5-二氟苯基氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得灰色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(3,5-二氟苯基氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-15**)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.62 - 6.50 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 2H),

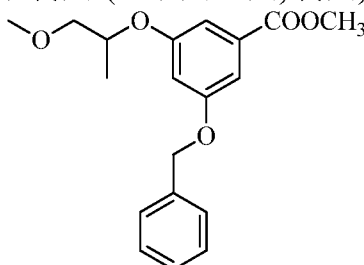
3.53 (dd, $J = 11.7, 5.0$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.59 (dd, $J = 8.2, 3.0$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 16

5 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-苄氧基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-16**)



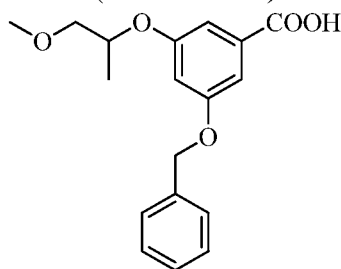
步骤 1: 制备 3-苄氧基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯



向 100 毫升三口瓶中分别加入 0.6 毫升(5.3 毫摩尔)溴化苄、1.2 克(5.0 毫摩尔)3-羟
10 基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸酸甲酯、10.0 毫升的 DMF 和 1.4 克(10.0 毫摩尔)
碳酸钾。反应液室温搅拌 8 小时。反应完全后, 以 50.0 毫升饱和 NH_4Cl 水溶液稀释并
用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得粗品为黄色油状物。
粗品物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=9:1)分离, 得到淡黄色油状物 1.4 克为化合物 3-苄氧
基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯, 产率为 83.2%。

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.37 (ddd, $J = 11.6, 8.6, 6.2$ Hz, 5H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.25 (dd, $J = 2.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.58 (td, $J = 6.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (ddd, $J = 14.5, 10.2, 4.3$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

步骤 2: 制备 3-苄氧基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸

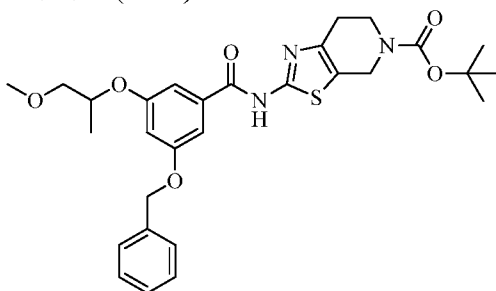


20

将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-苄氧基-5-(2-甲氧
基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步
骤 5, 得灰色粉末为化合物 3-苄氧基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.48 - 7.34 (m, 5H), 7.33 (dd, $J = 2.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 3.55 (ddd, $J = 14.5, 10.3, 5.1$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

步骤 3: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-苄氧基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-16**)

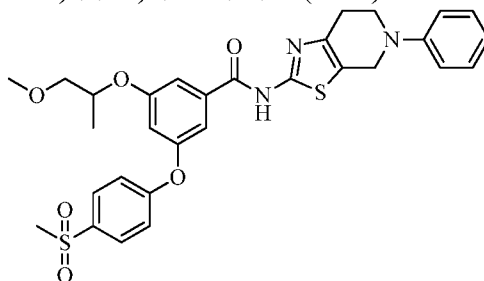


将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-苄氧基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得灰色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-苄氧基-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-16**)。

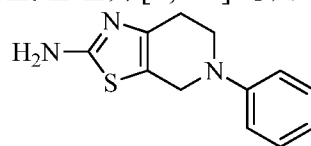
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.43 - 7.31 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (ddd, $J = 14.4, 10.3, 5.0$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

15 实施例 17

N-(6-苯基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-17**)



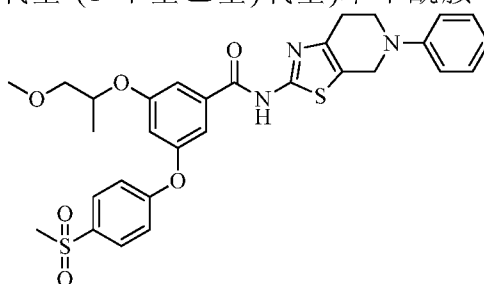
步骤 1: 制备 5-苯基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺



将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-苯基-4-哌啶酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1，得黄色粉末为化合物 5-苯基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.29-7.88 (m, 5H), 4.80 (d, $J = 0.5$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.69 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

步骤 2: 制备 *N*-(6-苯基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-17**)

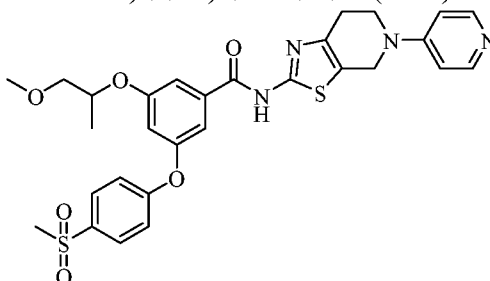


5 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 5-苯基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得灰色粉末为化合物 *N*-(6-苯基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-17**)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23-7.10 (m, 5H),
7.04-6.96 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 10.8, 4.6 Hz, 2H), 4.48-4.41 (m,
10 1H), 4.29 (s, 2H), 3.51 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.57
(t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

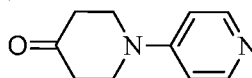
实施例 18

N-(6-(4-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-18**)



15

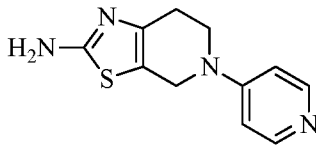
步骤 1: 制备 1-(4-吡啶)-4-哌啶酮



向 25 毫升微波反应瓶中加入对溴吡啶 6.2 克, 4-哌啶酮缩乙二醇 5.2 克, 催化量醋酸钡, 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 0.9 克, 叔丁醇钠 3.0 克, 甲苯 15.0 毫升, 叔丁醇 3.0 毫升, 微波加热到 160°C 反应 15 分钟后冷却到室温, 过滤取滤液, 滤液真空浓缩, 得到黄色粉末 1.5 克。该黄色粉末未经进一步处理, 直接转移至干燥的 100 毫升的两口瓶中, 然后加入 30.0 毫升四氢呋喃, 室温搅拌至溶解后。再以冰浴冷却至内温低于 10°C 后, 逐滴缓慢加入 6 摩尔每升的盐酸水溶液, 滴加完成后室温搅拌过夜。反应完全后, 真空浓缩, 得到黄色固体。溶于 20 毫升水中, 20%NaOH 调 PH 至 10, 氯仿萃取, 有机
25 相用无水硫酸钠干燥过滤, 真空浓缩, 得粗品。经柱层析(二氯甲烷: 甲醇=20:1)分离, 得到金色粉末 345.5 毫克, 为目标产物, 产率为 36.9%。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.74 (m, 4H), 2.68 (m, 4H)。

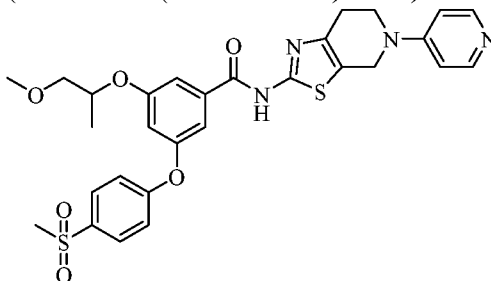
步骤 2: 制备 5-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺



5 将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 1-(4-吡啶)-4-哌啶酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1, 得黄色粉末为化合物 5-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.79 (d, $J = 0.5$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H)。

10 步骤 4: 制备 *N*-(6-(4-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-18**)

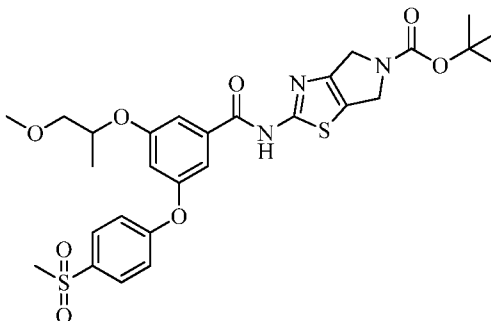


15 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 5-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得黄色粉末为化合物 *N*-(6-(4-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-18**)。

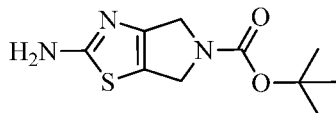
20 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 8.28 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.55 (dt, $J = 17.6, 5.3$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

实施例 19

N-(5-叔丁氧羰基-5,6-二氢-4*H*-吡咯并[3,4-*d*]噻唑-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-19**)



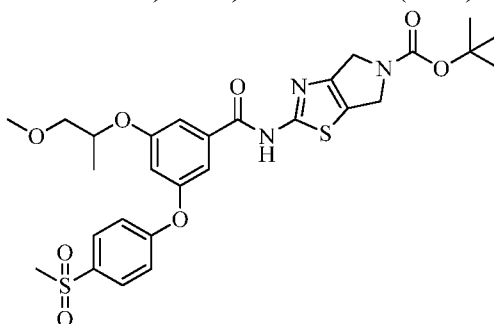
步骤 1: 制备 2-氨基-4*H*-吡咯并[3,4-*d*]噻唑-5(6*H*)-羧酸叔丁酯



5 将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 1-叔丁氧羰基-3-吡咯烷酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1, 得黄色粉末为化合物 2-氨基-4,6-二氢-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]噻唑-5-羧酸叔丁酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.44 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 4.53-4.45 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

步骤 2: 制备 *N*-(5-叔丁氧羰基-5,6-二氢-4*H*-吡咯并[3,4-*d*]噻唑-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-19**)



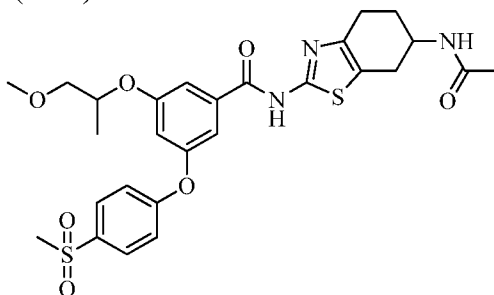
10

将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 2-氨基-4,6-二氢-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]噻唑-5-羧酸叔丁酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得黄色粉末为化合物 *N*-(5-叔丁氧羰基-5,6-二氢-4*H*-吡咯并[3,4-*d*]噻唑-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-19**)。

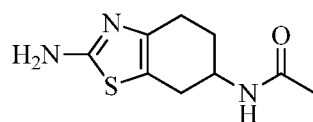
15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.55 (s, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 20

20 *N*-(6-乙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并(*d*)噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-20**)



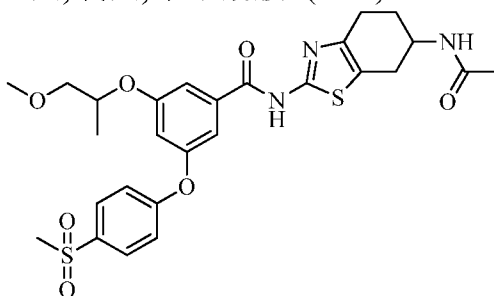
步骤 1: 制备 *N*-(2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-苯并(*d*)噻唑基)乙酰胺



向 500 毫升干燥的三口瓶中投入 15.6 克(0.1 摩尔)4-乙酰氨基环己酮和 0.2 L 冰醋酸，氩气保护下于 60℃ 加热搅拌得浅黄色澄清液；缓慢滴加液溴 5.1 毫升(0.1 摩尔)，溶液变为棕色液体，继续搅拌 2h，得到浅黄色澄清液体。停止加热，反应冷却至室温后，加入 5 硫脲 8.0 克(0.1 摩尔)，氩气保护下缓慢升温至 120℃，回流反应 1 小时。反应完全后，冷却到室温，真空抽滤得淡黄色固体；50.0 毫升丙酮洗涤滤饼，滤饼随后以 0.1 升水溶解得黄色透明溶液，用 2 摩尔每升的氢氧化钠水溶液缓慢调节 pH 值为 9~9.5，析出大量浅黄色固体，真空抽滤并收集滤饼，再以 30.0 毫升甲醇洗涤滤饼，得到淡灰色固体 17.7 克为化合物 *N*-(2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-苯并(*d*)噻唑基)乙酰胺，产率为 84.0%。

10 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 15.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 1H)。

步骤 2: 制备 *N*-(6-乙酰氨基-4,5,6,7-四氢-四氢-苯并(*d*)噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-20**)

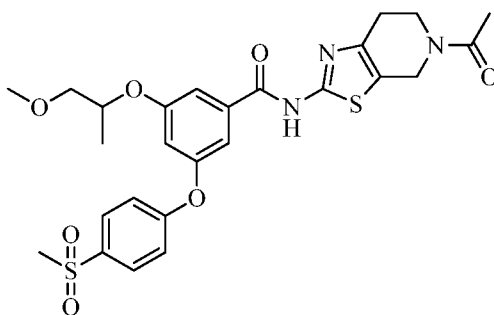


15 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 *N*-(2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-苯并(*d*)噻唑基)乙酰胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-6 中的步骤 4，得白色粉末为化合物 *N*-(6-乙酰氨基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-20**)。

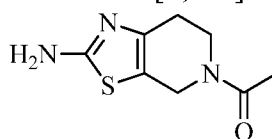
20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.06 (dd, $J = 35.4, 7.4$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.57 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 18.0, 11.0$ Hz, 2H), 2.16 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.83 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.23 (dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz, 3H)。

25 实施例 21

N-(6-乙酰氨基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-21**)



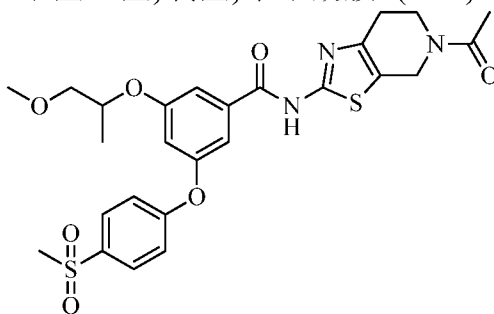
步骤 1: 制备 5-乙酰基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺



5 将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-乙酰基-4-哌啶酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1, 得淡黄色粉末为化合物 5-乙酰基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 4.79 (d, $J = 0.5$ Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

10 步骤 2: 制备 *N*-(6-乙酰基氨基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-21**)

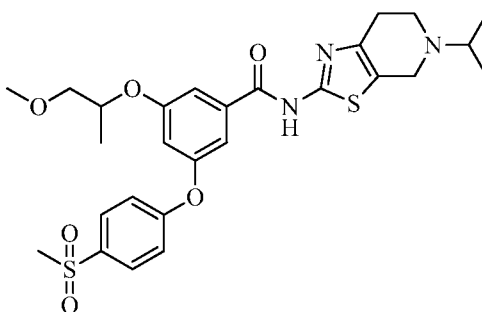


15 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 5-乙酰基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-6 中的步骤 4, 得黄色粉末为化合物 *N*-(6-乙酰基氨基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-21**)。

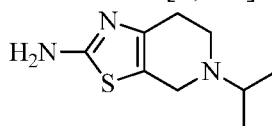
20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 15.4, 7.2$ Hz, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.60 (dd, $J = 10.2, 6.1$ Hz, 2H), 3.88 (dd, $J = 11.4, 5.9$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.54 (ddd, $J = 14.0, 10.3, 5.0$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.18 (dd, $J = 5.5, 1.6$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 22

N-(6-异丙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-22**)



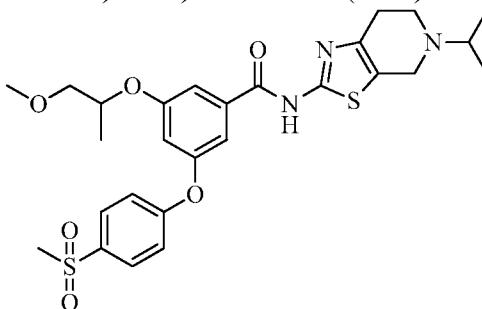
步骤 1: 制备 5-异丙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基胺



将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-异丙基-4-哌啶酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1，得棕黄色粉末为化合物 5-异丙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基胺。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.07 (d, $J = 35.4$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.94 -2.87 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.09 (dd, $J = 6.4, 3.4$ Hz, 6H)。

步骤 2: 制备 *N*-(6-异丙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-22**)



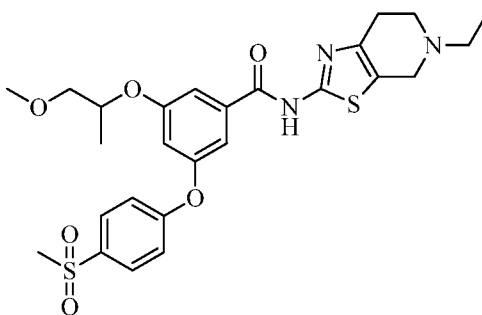
将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 5-异丙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-6 中的步骤 4，得黄色粉末为化合物 *N*-(6-异丙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-22**)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.95-7.87 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.87 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.55 (dt, $J = 16.7, 5.3$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.24 (dd, $J = 9.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.07 (s, 5H), 2.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.31-1.25 (m, 6H)。

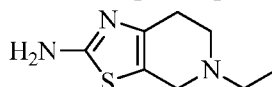
20

实施例 23

N-(6-乙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-23**)



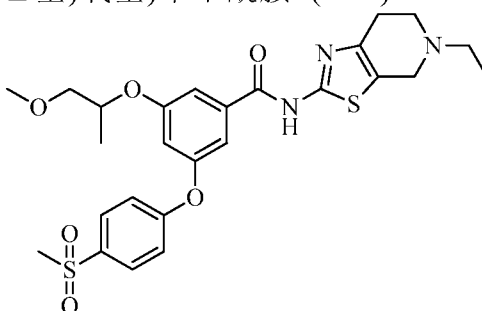
步骤 1: 制备 5-乙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺



将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-乙基-4-哌啶酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1，得棕黄色粉末为化合物 5-乙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基胺。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 5.16 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.77 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步骤 2: 制备 *N*-(6-乙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-23**)

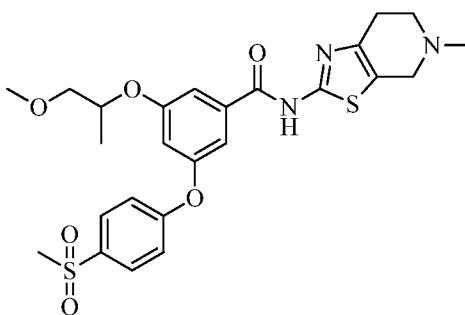


将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 5-乙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-6 中的步骤 4，得黄色粉末为化合物 *N*-(6-乙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-23**)。

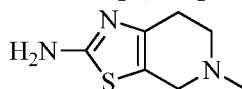
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.96-7.87 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (ddd, $J = 13.5, 10.0, 4.7$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 24

N-(6-甲基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-24**)



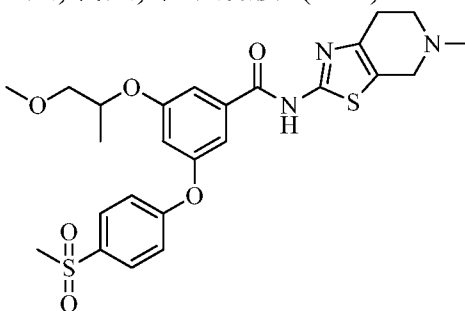
步骤 1: 制备 5-甲基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺



将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-甲基-4-哌啶酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1，得棕黄色粉末为化合物 5-甲基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基胺。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 4.85 (s, 2H), 3.46 - 3.45 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 4.8, 2.5$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)。

步骤 2: 制备 *N*-(6-乙基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-24**)

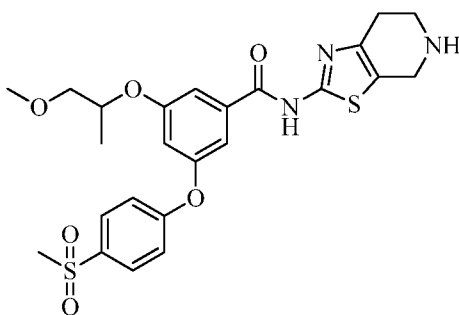


将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 5-甲基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-6 中的步骤 4，得黄色粉末为化合物 *N*-(6-甲基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-24**)。

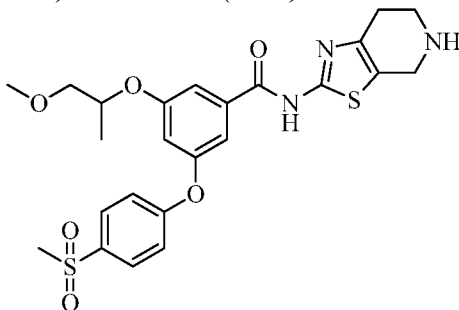
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.77 (dd, $J = 14.3, 4.5$ Hz, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

20 实施例 25

N-(4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-25**)



步骤 1: 制备 *N*-(4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-25**)

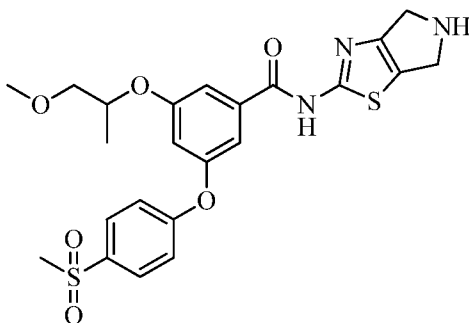


5 向干燥的 25 毫升两口瓶中,加入 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-6**) 0.3 克, 5 毫升二氯甲烷, 室温搅拌溶解后, 冰浴冷却至 0°C, 逐滴加入三乙胺, 滴加完成后室温搅拌过夜。反应完全后, 将反应液倒入 10 毫升水中, 加入过量 1N HCl 后过滤。滤液用乙酸乙酯萃取, 水层用 20%的氢氧化钠水溶液调 PH 至 9, 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得粗品。经柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)分离, 得到黄色粉末 0.2 克, 为目标产物, 产率为 90.3%。

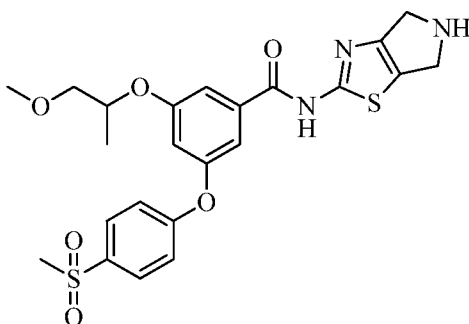
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.98-7.91 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 10.4, 5.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.58-3.43 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.09 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

实施例 26

N-(5*H*-吡咯并[3,4-*d*]噻唑-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-26**)



20 步骤 1: 制备 *N*-(5,6-二氢-4*H*-吡咯并[3,4-*d*]噻唑-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-26**)

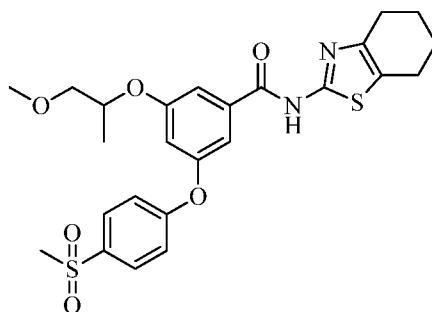


5 将 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(I-6)换成制备 *N*-(5-叔丁氧羰基-5,6-二氢-4*H*-吡咯并[3,4-*d*]噻唑-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(I-19), 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-25 中的步骤 1, 得棕色粉末为化合物 *N*-(5,6-二氢-4*H*-吡咯并[3,4-*d*]噻唑-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(I-26)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 4.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.50 (dt, J = 10.0, 8.4 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

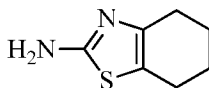
实施例 27

N-(4,5,6,7-四氢-苯并(*d*)噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (I-27)



15

步骤 1: 制备 4,5,6,7-四氢苯并(*d*)噻唑-2-胺

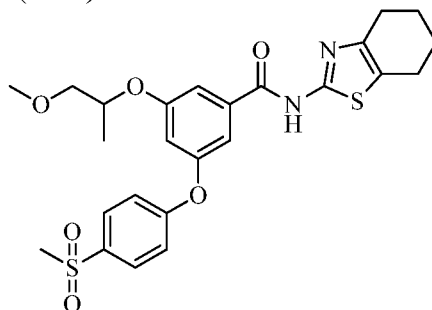


20 向干燥的 25 毫升密封反应瓶中, 加入环己酮 1.0 毫升, 硫脲 1.5 克, 碘粒 2.5 克后加热 110°C 约 12 个小时。冷却至室温后, 向反应瓶中加入并 10 毫升蒸馏水并搅拌 30 分钟以淬灭反应。搅拌结束后, 缓慢加入固体碳酸氢钠至无气体放出后。以二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得粗品为黄色油状物。经柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:2)分离, 得到黄色油状物 0.9 克, 产率为 56.3%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 4.84-4.66 (s, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.55-2.27 (m, 4H)。

25 步骤 2: 制备 *N*-(4,5,6,7-四氢-苯并(*d*)噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基

基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (I-27)

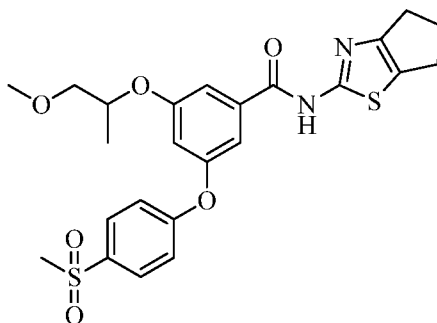


5 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 4,5,6,7-四氢苯并噻唑-2-胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-6 中的步骤 4，得黄色粉末为化合物
5 *N*-(4,5,6,7-四氢-苯并(*d*)噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(I-27)。

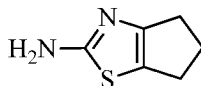
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.45 (dt, J = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.88-2.61 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.84 (dd, 10 J = 22.8, 9.5 Hz, 2H), 1.51-1.30 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

实施例 28

N-(5,6-二氢-4*H*-环戊并(*d*)噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (I-28)



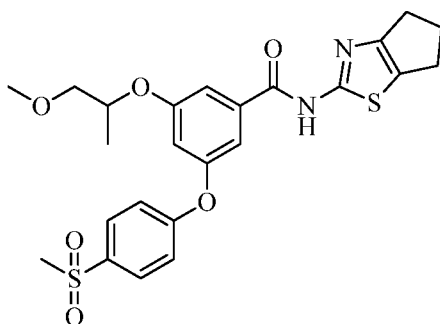
15 步骤 1: 制备 5,6-二氢-4*H*-环戊并噻唑-2-胺



将环己酮换成环戊酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-27 中的步骤 1，得黄色粉末为化合物 5,6-二氢-4*H*-环戊并噻唑-2-胺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 4.92-4.78 (s, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 20 2H), 2.42-2.30 (m, 2H)。

步骤 2: 制备 *N*-(5,6-二氢-4*H*-环戊并(*d*)噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (I-28)

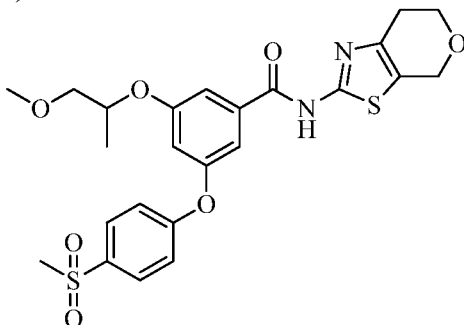


5 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 5,6-二氢-4*H*-环戊并噻唑-2-胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得黄色粉末为化合物 *N*-(5,6-二氢-4*H*-环戊并(*d*)噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-28**)。

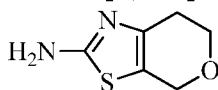
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.92-7.86 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.83 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.51 (td, *J* = 6.2, 4.1 Hz, 1H), 3.50 (dt, *J* = 16.9, 5.3 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.87 (dd, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 2H), 2.46-2.30 (m, 4H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

10 实施例 29

N-(6,7-二氢-4*H*-吡喃并[4,3-*d*]噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-29**)



步骤 1: 制备 2-氨基-6,7-二氢-4*H*-吡喃并[4,3-*d*]噻唑

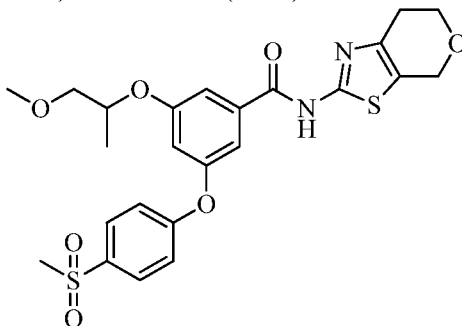


15 向干燥的 25 毫升两口瓶中，加入四氢吡喃酮 1.0 克和 10mL 二氯甲烷，于室温下搅拌溶解后转至冰水浴条件下接续搅拌，当反应液温度降至 10°C 以下后，逐滴滴加液溴 5.0 毫升，滴加完成后室温搅拌至溶液澄清。反应液澄清后，于冰水浴条件下继续加入 2.0g 的碳酸氢钠粉末，继续搅拌 30 分钟，反应液变成淡黄色，过滤后脱溶，得淡黄色油状物 1.2 克。将上述淡黄色油状物转移至干燥的 50 毫升两口瓶中，加入 3-溴四氢-4*H*-吡喃-4-酮 1.3 克、硫脲 0.5 克和 20 毫升丙酮后，氩气保护下回流，溶液由浅黄色变成黄色，一个小时前停止加热，室温搅拌过夜。脱溶，少量甲醇溶解，加入乙酸乙酯后产生灰白色固体，过滤后经柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)，得黄色粉末 0.4 克为化合物 2-氨基-6,7-二氢-4*H*-吡喃并[4,3-*d*]噻唑，产率为 64.04%。

25 ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO, δppm): 6.83 (d, *J* = 19.9 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.81 (t, *J*

= 5.0 Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 4.8$, 2H)。

步骤 2: 制备 *N*-(6,7-二氢-4*H*-吡喃并[4,3-*d*]噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-29**)

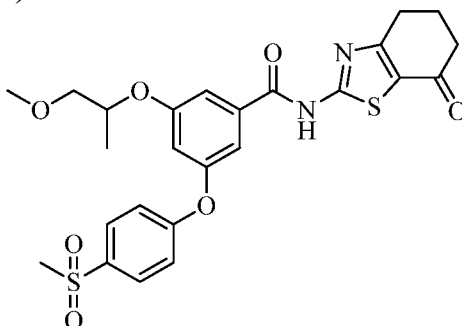


5 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 2-氨基-6,7-二氢-4*H*-吡喃并[4,3-*d*]噻唑, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得淡黄色粉末为化合物 *N*-(6,7-二氢-4*H*-吡喃并[4,3-*d*]噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-29**)。

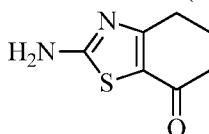
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H),
10 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.78 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.74-4.55 (m, 3H), 4.15 (dd, $J = 35.6, 11.0$ Hz, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

实施例 30

15 *N*-(7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并(*d*)噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-30**)



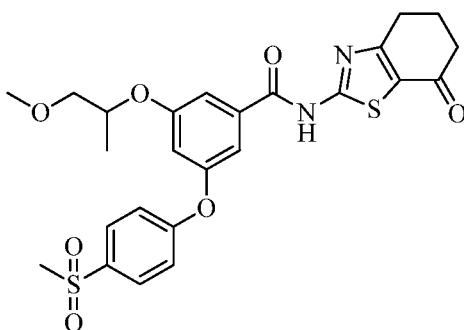
步骤 1: 制备 2-氨基-5,6-二氢-1,3-苯并噻唑-7-(4*H*)-酮



20 将四氢吡喃酮换成 2-溴-1,3-环己二酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-29 中的步骤 1, 得黄色粉末为化合物 2-氨基-5,6-二氢-1,3-苯并噻唑-7-(4*H*)-酮。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 5.49 (s, 2H), 2.81 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.16 (dd, $J = 12.6, 6.4$ Hz, 2H)。

步骤 2: 制备 *N*-(7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并(*d*)噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-30**)

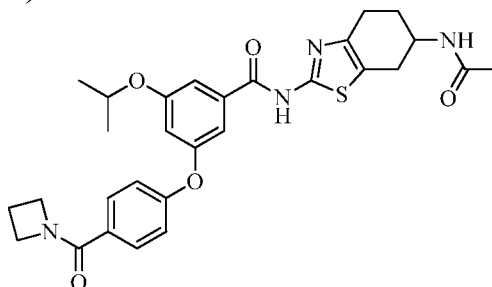


5 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)羧酸叔丁酯换成 2-氨基-5,6-二氢-1,3-苯并噻唑-7-(4H)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得黄色粉末为化合物 *N*-(7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并(*d*)噻唑-2-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-30**)。

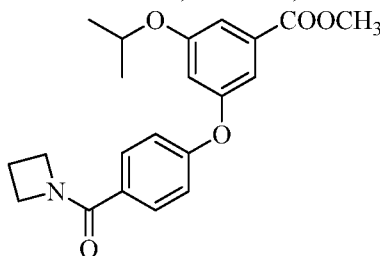
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.4, 5.0$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.21 (dt, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

10 实施例 31

N-(6-乙酰氨基-4,5,6,7-四氢-苯并(*d*)噻唑-2-基)-(3(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-异丙氧基苯甲酰胺 (**I-31**)



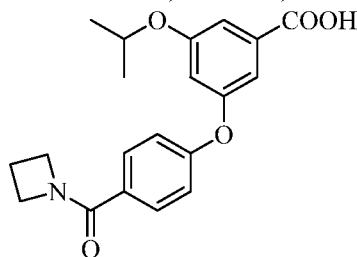
步骤 1: 制备 3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-异丙氧基苯甲酸甲酯



15 将 1-溴-4-甲磺基苯换成 1-(4-溴苯甲酰基)氮杂丁烷，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 4，得棕色油状物为化合物 3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-异丙氧基苯甲酸甲酯。

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.79 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.58 (dt, $J = 12.1, 6.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)。

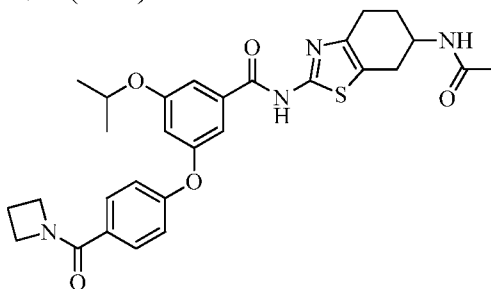
步骤 2: 制备 3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-异丙基氧基苯甲酸



将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-异丙基氧基苯甲酸甲酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5, 得淡黄色粉末为化合物 3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-异丙基氧基苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.79 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.58 (dt, $J = 12.1, 6.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)

步骤 3: 制备 *N*-(6-乙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并(*d*)噻唑-2-基)-(3(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-异丙氧基苯甲酰胺 (**I-31**)

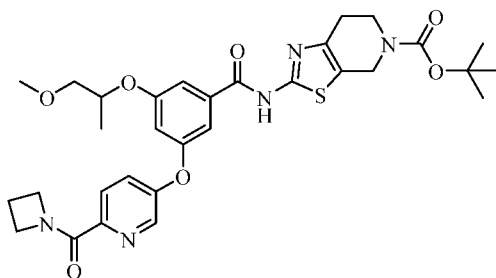


将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-异丙基氧基苯甲酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得灰色粉末为化合物 *N*-(6-乙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并(*d*)噻唑-2-基)-(3(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-异丙氧基苯甲酰胺(**I-31**)。

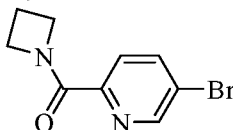
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.62 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.74 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 2H), 3.08 (dd, $J = 16.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 2H), 2.46 (dd, $J = 15.0, 8.4$ Hz, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

实施例 32

N-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(3-(6-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-32**)



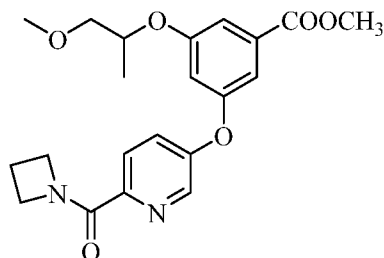
步骤 1: 制备 1-(5-溴-2-吡啶甲酰基)氮杂丁烷



向 100 毫升三口瓶中加入 1.0 克(5.0 毫摩尔)的 5-溴-2-吡啶羧酸、50.0 毫升的 DCM
 5 和 1 滴 DMF。冰浴搅拌, 然后缓慢滴加草酰氯 0.50 毫升(6.0 毫摩尔)。滴加结束后于室
 温搅拌 12h。TLC 检测显示反应完全后, 真空浓缩得到黄色粘稠物。于氩气保护下加入
 25.0 毫升的 DCM、0.6 克(6.0 毫摩尔)氮杂环丁烷盐酸盐和 2.2 毫升(12.5 毫摩尔)的 TEA。
 室温搅拌 2.5 小时后, 用 1N HCl 溶液缓慢调节 pH 值为 6, 用乙酸乙酯萃取。有机相用
 10 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得粗品为黄色油状物。粗品物经柱层析(二氯甲烷:
 甲醇=20:1)分离, 得到棕色粉末 0.7 克为化合物 1-(5-溴-2-吡啶甲酰基)氮杂丁烷, 产率为
 54.0%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.00 (dt, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H),
 7.92 (ddd, $J = 3.6, 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H),
 2.41 - 2.29 (m, 2H)。

15 步骤 2: 制备 3-(3-(6-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯

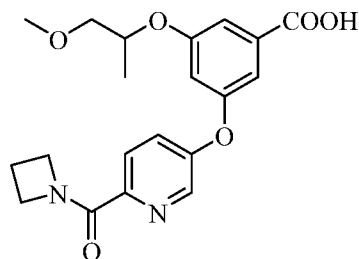


将 1-溴-4-甲磺基苯换成 1-(5-溴-2-吡啶甲酰基)氮杂丁烷, 其余所需原料、试剂及制
 备方法同实施例 I-1 中的步骤 4, 得无色油状物为化合物 3-(3-(6-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)
 20 吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 8.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H),
 7.43 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.34 (ddd, $J = 8.7, 2.8, 0.5$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.83 (t, $J = 2.0$ Hz,
 1H), 4.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.59 (td, $J = 6.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.88 (s,
 3H), 3.53 (ddd, $J = 14.3, 10.3, 5.1$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.3$
 25 Hz, 3H)。

步骤 3: 制备 3-(3-(6-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)

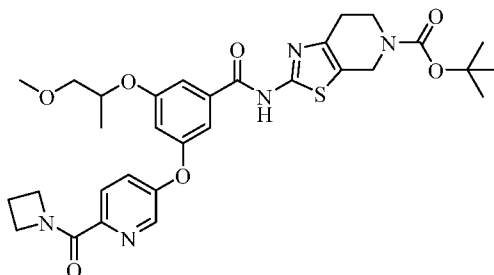
基)苯甲酸



将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸甲酯换成 3-(3-(6-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸甲酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 5，得淡黄色油状物为化合物 3-(3-(6-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 8.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 4.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.55 (qd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

步骤 4: 制备 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(3-(6-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-32**)

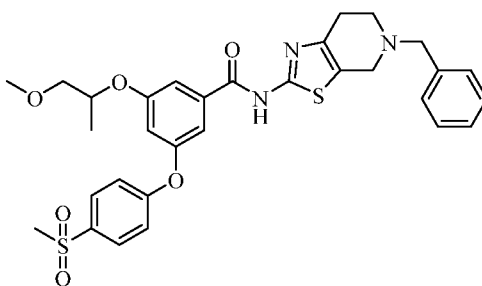


将 3-异丙基氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酸换成 3-(3-(6-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得淡黄色粉末为化合物 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(3-(6-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)吡啶)氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-32**)。

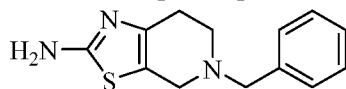
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 8.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.85 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.63 - 4.52 (m, 3H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 33

N-(6-苄基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺



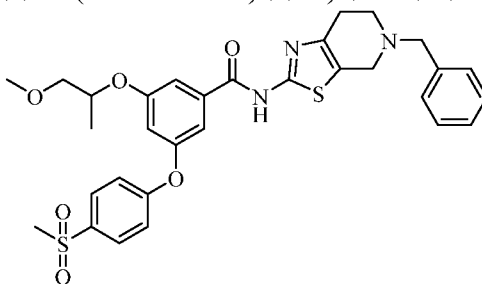
步骤 1: 制备 5-苄基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺



5 将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-苄基-4-哌啶酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1，得淡黄色粉末为化合物 5-苄基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.17 - 7.29 (m, 5H), 3.70(s, 2H), 3.58(s, 2H), 2.80 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H)。

10 步骤 2: 制备 *N*-(6-苄基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-33**)

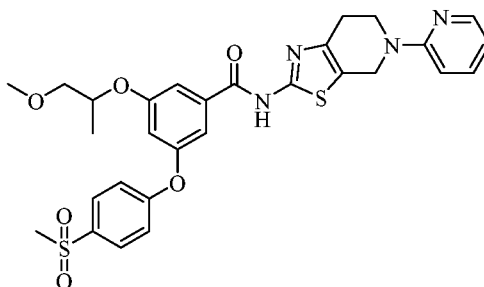


15 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 5-苄基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得淡黄色粉末为化合物 *N*-(6-苄基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-33**)。

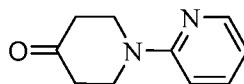
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.31 (dd, $J = 29.3, 6.9$ Hz, 8H), 7.00 (s, 1H), 4.79 (td, $J = 11.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

20 实施例 34

N-(6-(2-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-34**)



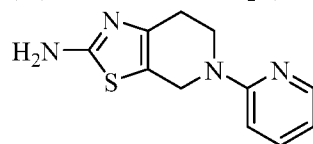
步骤 1: 制备 1-(2-吡啶)-4-哌啶酮



向 25 毫升微波反应瓶中加入 2-溴吡啶 0.2 克, 4-哌啶酮缩乙二醇 0.1 毫升, 催化量
5 醋酸钯, 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 23.8 毫克, 叔丁醇钾 0.1 克, 甲苯 1.0 毫升,
叔丁醇 0.2 毫升, 微波加热到 160°C 反应 15 分钟后冷却到室温, 过滤取滤液, 滤液真空
浓缩, 得到黄绿色油状物 0.2 克。该黄色油状物未经进一步处理, 直接转移至干燥的 100
毫升的两口瓶中, 然后加入 3.0 毫升四氢呋喃, 室温搅拌至溶解后。再以冰浴冷却至内
10 温低于 10°C 后, 逐滴缓慢加入 6 摩尔每升的盐酸水溶液 8.5 毫升, 滴加完成后室温搅拌
过夜。反应完全后, 真空浓缩, 得到黄色固体。溶于 20 毫升水中, 20%NaOH 调 PH 至
10, 氯仿萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥过滤, 真空浓缩, 得粗品。经柱层析 (二氯甲
烷: 甲醇=20:1) 分离, 得到无色油状物 145.4 毫克, 为目标产物 1-(2-吡啶)-4-哌啶酮,
产率为 84.67%。

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO, δppm): 8.09 (dd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m,
15 1H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 3.74 (m, 4H), 2.68 (m, 4H)。

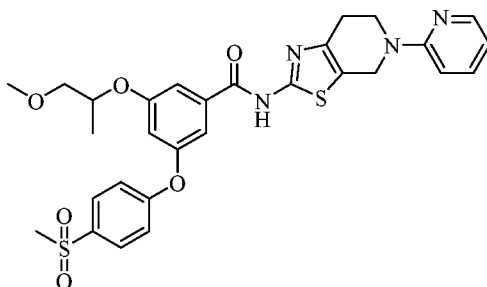
步骤 2: 制备 5-(吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺



将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 1-(2-吡啶)-4-哌啶酮, 其余所需原料、试剂及制备方
法同实施例 I-1 中的步骤 1, 得黄色粉末为化合物 5-(吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]
20 吡啶-2-胺。

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO, δppm): 8.09 (dd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m,
1H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.61 (dd, *J* = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.83
(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H)。

步骤 4: *N*-(6-(2-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯
25 基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (I-34)

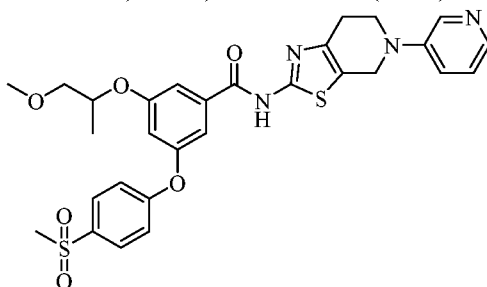


5 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)羧酸叔丁酯换成 5-(吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得淡黄色粉末为化合物 *N*-(6-(2-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-34**)。

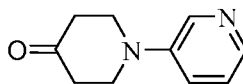
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO, δppm): 12.60 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 4.2, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 7.0, 4.9 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.75 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

实施例 35

N-(6-(3-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-35**)



15 步骤 1: 制备 1-(3-吡啶)-4-哌啶酮

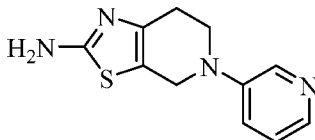


20 向 25 毫升微波反应瓶中加入 3-氯吡啶 124.8 毫克, 4-哌啶酮缩乙二醇 143.2 毫克, 催化量醋酸钼, 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 11.2 毫克, 叔丁醇钾 112.2 毫克, 甲苯 1.0 毫升, 叔丁醇 0.2 毫升, 微波加热到 160°C 反应 15 分钟后冷却到室温, 过滤取滤液, 滤液真空浓缩, 得到淡黄色油状物 0.2 克。该黄色油状物未经进一步处理, 直接转移至干燥的 100 毫升的两口瓶中, 然后加入 3.0 毫升四氢呋喃, 室温搅拌至溶解后。再以冰浴冷却至内温低于 10°C 后, 逐滴缓慢加入 6 摩尔每升的盐酸水溶液 8.0 毫升, 滴加完成后室温搅拌过夜。反应完全后, 真空浓缩, 得到黄色固体。溶于 20 毫升水中, 20%NaOH 调 PH 至 10, 氯仿萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥过滤, 真空浓缩, 得粗品。

25 经柱层析(二氯甲烷: 甲醇=20:1)分离, 得到黄色油状物 146.6 毫克, 为目标产物 1-(3-吡啶)-4-哌啶酮, 产率为 97.28%。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 8.40 - 8.35 (m, 1H), 8.14 (dd, $J = 4.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 11.8, 5.1, 3.3$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H)。

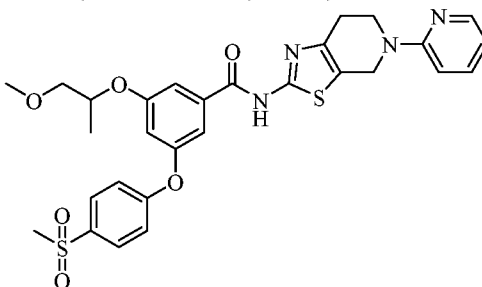
步骤 2: 制备 5-(吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺



5 将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 1-(3-吡啶)-4-哌啶酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1, 得黄色粉末为化合物 5-(吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 8.34 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H)。

步骤 4: *N*-(6-(3-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-35**)

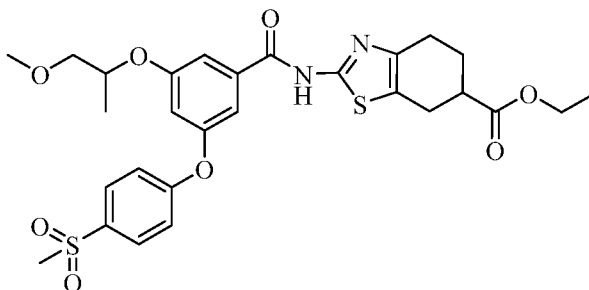


15 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 5-(吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得淡黄色粉末为化合物 *N*-(6-(3-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)氧基)苯甲酰胺基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-35**)。

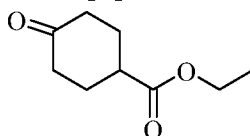
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 8.41 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 2H), 3.74 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.81 - 2.69 (m, 3H), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

实施例 36

25 2-(3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氧基)苯甲酰胺基)-4,5,6,7-四氢-苯并[*d*]噻唑-6-羧酸乙酯 (**I-36**)



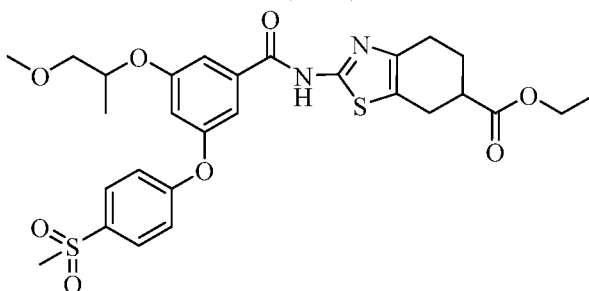
步骤 1: 制备 2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并[d]噻唑-6-羧酸乙酯



5 将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 4-氧代环己甲酸乙酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1, 得棕黄色粉末为化合物 2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并[d]噻唑-6-羧酸乙酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 6.67 (s, 2H), 4.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 3H), 2.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

10 步骤 2: 制备 2-(3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氧基)苯甲酰氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[d]噻唑-6-羧酸乙酯 (**I-36**)

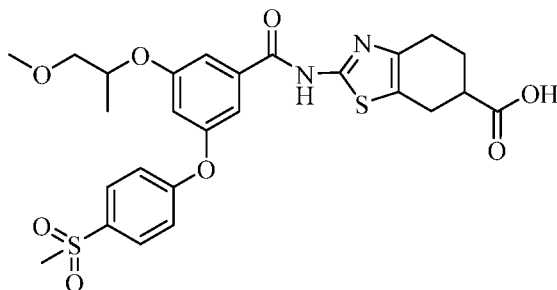


15 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并[d]噻唑-6-羧酸乙酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-6 中的步骤 4, 得淡黄色粉末为化合物 2-(3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氧基)苯甲酰氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[d]噻唑-6-羧酸乙酯(**I-36**)。

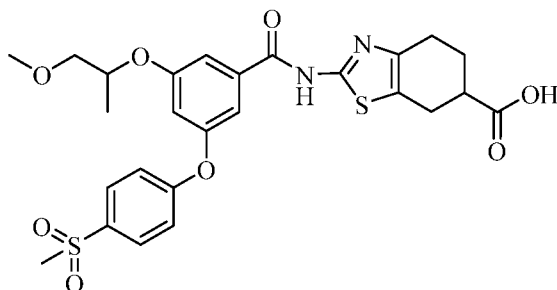
20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 3H), 3.50 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.06 (s, 3H), 1.92 (dt, $J = 14.0, 7.4$ Hz, 4H), 1.32 - 1.23 (m, 6H)。

实施例 37

2-(3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氧基)苯甲酰氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[d]噻唑-6-羧酸 (**I-37**)



步骤 1: 制备 2-(3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氧基)苯甲酰氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[d]噻唑-6-羧酸 (I-37)

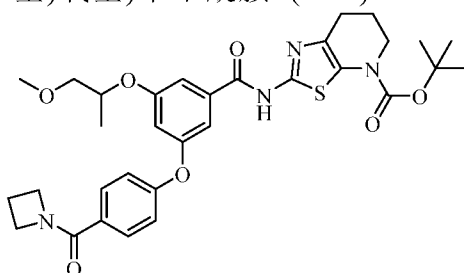


- 5 向干燥的 25 毫升两口瓶中, 加入 2-(3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氧基)苯甲酰氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[d]噻唑-6-羧酸乙酯(I-36) 58.8 毫克, 1.0 毫升四氢呋喃, 0.2 毫升甲醇, 室温搅拌溶解后, 冰浴冷却至 0°C, 逐滴加入 3N 氢氧化钾水溶液 0.2 毫升, 滴加完成后室温搅拌过夜。反应完全后, 真空浓缩得粗品为淡黄色油状物。粗品物以 2.0 毫升水溶解后, 用 1N 盐酸溶液缓慢调节 pH 值为 4, 析出白色沉淀。
- 10 用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得白色粉末 50.5 毫克为化合物 2-(3-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氧基)苯甲酰氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[d]噻唑-6-羧酸(I-37), 产率为 90.1%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.01 - 2.83 (m, 4H), 2.83 - 2.62 (m, 3H), 1.35 (dd, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 3H)。

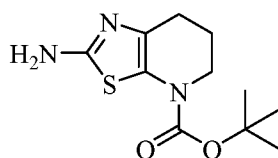
实施例 38

N-(7-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (I-38)



20

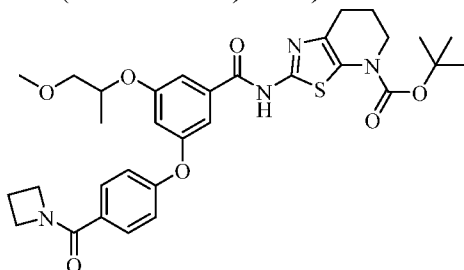
步骤 1: 制备 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*b*]吡啶-4(5*H*)羧酸叔丁酯



将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-叔丁氧羰基-3-哌啶酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1，得深黄色粉末为化合物 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*b*]吡啶-4(5*H*)羧酸叔丁酯。

5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 4.81 (s, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

步骤 2: 制备 *N*-(7-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-38**)

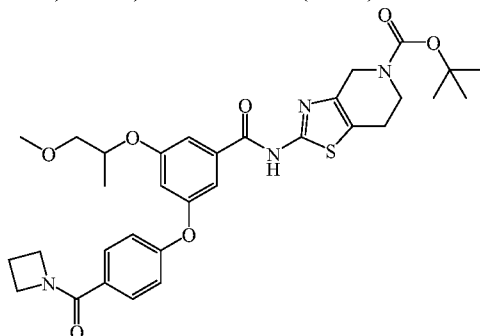


10 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*b*]吡啶-4(5*H*)羧酸叔丁酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得黄色粉末为化合物 *N*-(7-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-38**)。

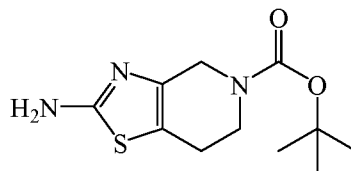
15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 8.01 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.51 (dt, $J = 9.6, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 3.74 (dd, $J = 8.5, 6.6$ Hz, 2H), 3.50 (ddd, $J = 14.0, 10.2, 4.9$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.34 (dt, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

实施例 39

20 *N*-(5-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-39**)



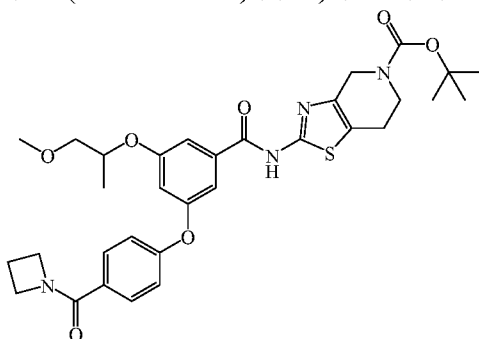
步骤 1: 制备 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯



将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-叔丁氧羰基-3-哌啶酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1，得棕黄色粉末为化合物 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯。

5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.00 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步骤 2: 制备 *N*-(5-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-39**)

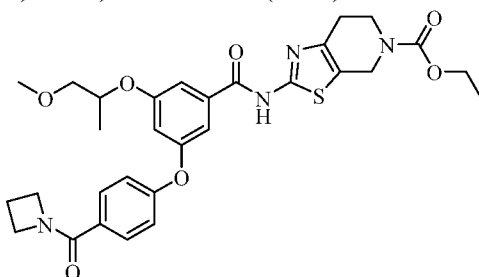


10 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[4,5-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得黄色粉末为化合物 *N*-(5-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-39**)。

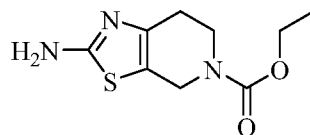
15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.52 (ddd, $J = 13.9, 10.4, 7.1$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.30 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

实施例 40

20 *N*-(6-乙氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-40**)



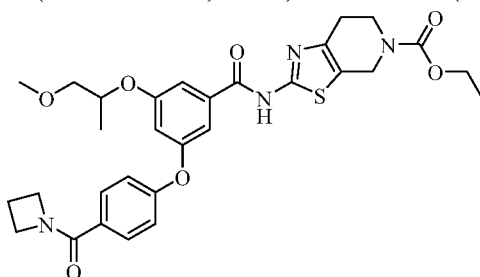
步骤 1: 制备 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸乙酯



将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-乙氧羰基-4-哌啶酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1，得黄色粉末为化合物 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸乙酯。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 6.82 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

步骤 2: 制备 *N*-(6-乙氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-40**)

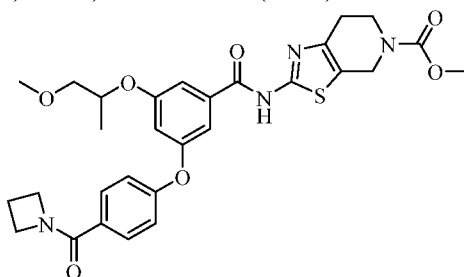


- 10 将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸乙酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得淡黄色粉末为化合物 *N*-(6-乙氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-40**)。

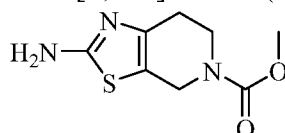
- 15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.45 (dd, $J = 16.7, 10.7$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 41

- 20 *N*-(6-甲氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-41**)



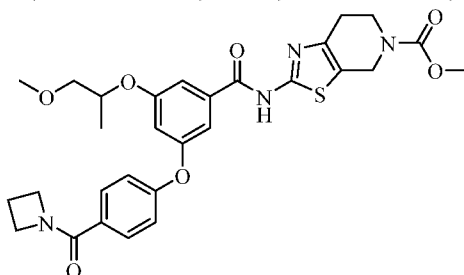
步骤 1: 制备 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸甲酯



将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-甲氧羰基-4-哌啶酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1，得淡黄色粉末为化合物 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸甲酯。

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO, δppm): 6.82 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 5H), 2.44 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H)。

步骤 2: 制备 *N*-(6-甲氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-41**)

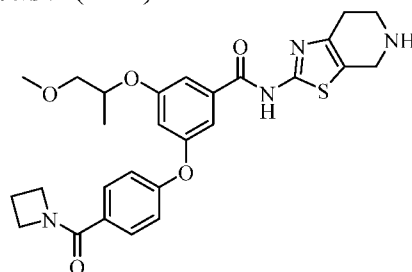


将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸甲酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得淡黄色粉末为化合物 *N*-(6-甲氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-41**)。

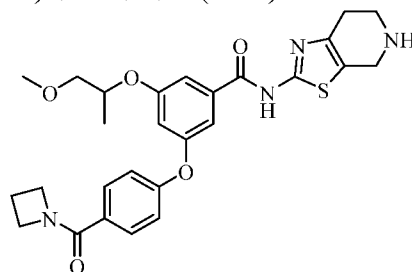
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.44 (dd, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

实施例 42

N-(4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-42**)



制备 *N*-(4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-42**)

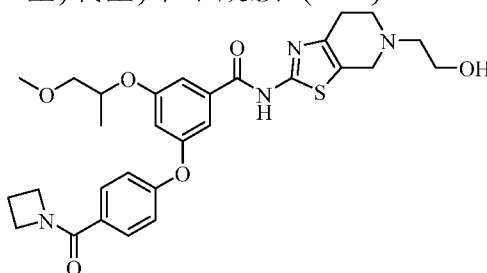


向干燥的 25 毫升两口瓶中，加入 62.3 毫克 *N*-(6-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(I-13) (0.1 毫摩尔)和 2.0 毫升二氯甲烷，与冰盐浴下搅拌 15 分钟后，逐滴加入三氟乙酸。加料结束后，反应液于室温环境下搅拌过夜。反应完全后，真空浓缩反应液得黄色油状物，黄色油状物经柱层析(二氯甲烷：甲醇=50:1)分离，得到白色粉末 50.2 毫克为化合物 *N*-(4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(I-42)，产率为 100.0%。

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO, δppm): 12.76 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.33 (dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz, 4H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.26 (dt, *J* = 15.3, 7.8 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

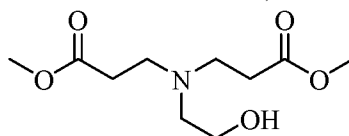
实施例 43

N-(6-(2-羟基乙基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (I-43)



15

步骤 1: 制备 *N,N*-二(3,3'-甲氧基-3,3'-氧代丙基)-2-羟基乙胺

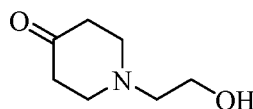


向干燥 250 毫升单口瓶中，加入 11.2 克丙烯酸甲酯 (130.0 毫摩尔)和 50.0 毫升甲醇后，逐滴加入 3.1 克(50.0 毫摩尔) 2-氨基乙醇。加料结束后，反应液于 40℃ 条件下搅拌 15 小时。反应完全后，真空浓缩反应液得到 12.2 克淡黄色油状物为 *N,N*-二(3,3'-甲氧基-3,3'-氧代丙基)-2-羟基乙胺，产率 100.0%。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δppm): 3.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 6H), 3.49 (t, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.69 (t, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H)。

步骤 2: 制备 *N*-(2-羟基乙基)-4-哌啶酮



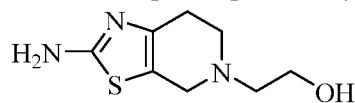
25

向干燥 500 毫升三口瓶中加入 13.4 克甲醇钠(74.0 毫摩尔)和 200 毫升甲苯后，逐滴加入 *N,N*-二(3,3'-甲氧基-3,3'-氧代丙基)-2-羟基乙胺 12.0 克(50.0 毫摩尔)。加料结束后，反应液于 115℃ 条件下搅拌 5 小时。向反应液中缓慢加入 120.0 毫升浓盐酸并继续搅拌 30 分钟后静置。反应液分层后，取水层并于 100℃ 条件下继续搅拌 4 小时以完成酸化。

充分酸化后，于冰浴条件下向反应液中缓慢加入 40%氢氧化钠至溶液 pH 值为 12。用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，得黄色油状物 0.5 克为化合物 *N*-(2-羟基乙基)-4-哌啶酮，产率为 6.6%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 3.64 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.78 (t, 4H), 2.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H)%。

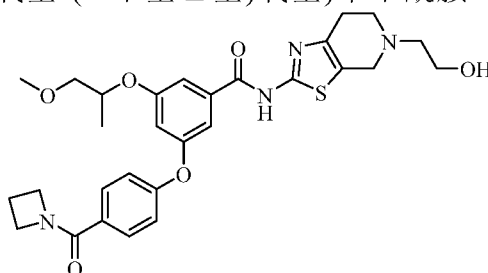
步骤 3: 制备 2-(2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)基)乙醇



将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-(2-羟基乙基)-4-哌啶酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1，得淡黄色粉末为化合物 2-(2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)基)乙醇。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δppm): 6.68 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H)。

步骤 4: 制备 *N*-(6-(2-羟基乙基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-43**)

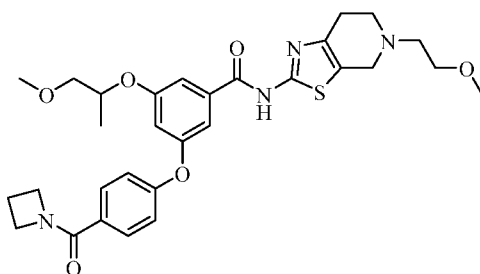


将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)羧酸叔丁酯换成 2-(2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5(4*H*)基)乙醇，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6，得淡黄色粉末为化合物制备 *N*-(6-(2-羟基乙基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺(**I-43**)。

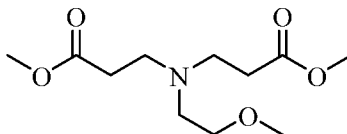
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δppm): 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.48 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.94 (dd, $J = 12.4, 5.8$ Hz, 4H), 2.65 (s, 2H), 2.35 (dt, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 2H), 1.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

25 实施例 44

N-(6-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-44**)



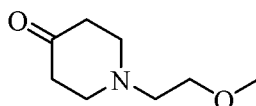
步骤 1: 制备 *N,N*-二(3,3'-甲氧基-3,3'-氧代丙基)-2-甲氧基乙胺



5 将 2-氨基乙醇换成 2-甲氧基乙胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-43 中的步骤 1，得淡黄色油状物为化合物 *N,N*-二(3,3'-甲氧基-3,3'-氧代丙基)-2-甲氧基乙胺。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.63 (s, 6H), 3.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H)。

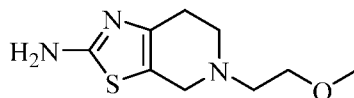
步骤 2: 制备 *N*-(2-甲氧基乙基)-4-哌啶酮



10 将 *N,N*-二(3,3'-甲氧基-3,3'-氧代丙基)-2-羟基乙胺换成 *N,N*-二(3,3'-甲氧基-3,3'-氧代丙基)-2-甲氧基乙胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-43 中的步骤 2，得黄色油状物为化合物 *N*-(2-甲氧基乙基)-4-哌啶酮。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.48 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.63 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H)。

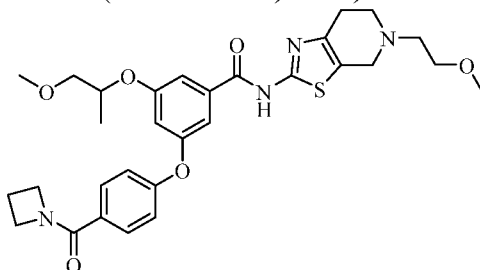
15 步骤 3: 制备 5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺



将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮换成 *N*-(2-甲氧基乙基)-4-哌啶酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 1，得棕色油状物为化合物 5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺。

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO, δ ppm): 6.69 (s, 2H), 3.46 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H)。

步骤 4: 制备 *N*-(6-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (**I-44**)



将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)羧酸叔丁酯换成 5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 I-1 中的步骤 6, 得黄色粉末为化合物制备 *N*-(6-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氢-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-3-(4-(氮杂环丁烷-1-甲酰基)苯氧基)-5-(2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)苯甲酰胺 (I-44)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.51 (dq, $J = 11.8, 5.9$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.27 - 4.15 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.50 (ddd, $J = 13.6, 10.1, 3.8$ Hz, 2H), 3.37 (s, 6H), 2.88 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

实施例 45

本发明的化合物在分子水平对葡萄糖激酶酶活的影响

步骤 1: 葡萄糖激酶酶活筛选评价系统的建立

基于葡萄糖在葡萄糖激酶的催化下变成 6-磷酸葡萄糖(glucose-6-phosphate, G6P), G6P 在 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)的催化下转变成 6-磷酸葡萄糖内酯, 在这个反应中同时将一份子的 (1-萘乙酰胺) 催化成 (β -烟酰胺腺嘌呤二核苷二钠), 而 NADH 在 340nm 处有吸光值, 通过吸光值的大小就可以反映出葡萄糖激酶的活性大小的原理。建立表 1 所示的葡萄糖激酶激动剂的酶活性筛选系统。体系共 120 μL , 在 96 孔板中进行活性测定, 每孔包括: 25 mmol/L 的 HEPES, 25 mmol/L 的 KCl, 2 mmol/L 的 MgCl_2 , 1 mmol/L 的 ATP, 1 mmol/L 的 DTT, 1 mmol/L NAD, 0.1% BSA, 5 $\mu\text{mol/mL}$ 的 G6PD, 5 mmol/L 葡萄糖, 18.7 $\mu\text{g/mL}$ 的 LGK2 蛋白, 加入 1.2 μL 相应浓度的化合物, 轻微混匀, 放置于 37 摄氏度孵育半小时。最后每孔加入 12 μL 的 ATP(1 mmol/L)启动反应, 在 340 nm 处测定动力学吸光值, 最后选择最大反应速率作为反应酶活水平高低的数值。

最大反应速率与 DMSO 比较得到该浓度下的激动率。

化合物的激动率通过下面的公式得到:

化合物激动率%=(化合物组 OD 平均值-阴性对照 DMSO 组 OD 平均值)/阴性对照 DMSO 组 OD 平均值

不同浓度下的激动率使用 Origin8 软件作图, 得到该化合物的浓度-激动率 S 型曲线。达到平台期的激动率作为化合物的最大激动率。达到 50%激动率时的化合物浓度作为化合物的 EC_{50} 。

表 1 葡萄糖激酶激动剂筛选体系

| 组分 | 浓度 | 加入体积(μL) |
|--------|----------------------|-----------------------|
| 葡萄糖 | 5 mmol/L | 12 |
| NAD | 1 mmol/L | 12 |
| G6PD | 5 $\mu\text{mol/mL}$ | 12 |
| Buffer | 25 mmol/L HEPES, | 12 |

| | | |
|-----|--|---|
| | 25 mmol/L KCl, 2 mmol/L MgCl ₂ , 1 mmol/L DTT | |
| BSA | 0.1% | 6 |

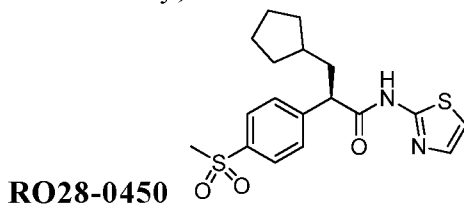
步骤 2: 实验结果

基于步骤 1 中所建立的葡萄糖激酶酶活筛选评价系统的酶活性测试表明, 本发明的 *N*-取代-3,5-二取代苯甲酰胺类化合物在浓度为微摩尔水平时对葡萄糖激酶有很好的激动效果, 大部分化合物对葡萄糖激酶的半最大效应浓度在 0.04-50 μ mol/L, 有的化合物对葡萄糖激酶的半最大效应浓度在 40 纳摩尔每升左右, 强于阳性对照化合物 **RO28-0450**, 是一类强效的葡萄糖激酶激动剂 (表 2)。

表 2 本发明实施例化合物对葡萄糖激酶的半最大效应浓度

| 化合物编号 | EC ₅₀ (μ mol/L) |
|-------------------------------|---------------------------------|
| RO28-0450 ^a | 0.13 |
| I-1 | 0.13 |
| I-2 | 0.51 |
| I-4 | 0.55 |
| I-5 | 0.94 |
| I-6 | 0.79 |
| I-7 | 0.47 |
| I-8 | 0.42 |
| I-9 | 14.10 |
| I-10 | 0.14 |
| I-11 | 0.20 |
| I-12 | 0.88 |
| I-13 | 0.10 |
| I-14 | 0.09 |
| I-15 | 0.20 |
| I-16 | 0.11 |
| I-17 | 19.6 |
| I-18 | 0.10 |
| I-19 | 20.00 |
| I-20 | 0.04 |
| I-21 | 2.00 |
| I-22 | 4.41 |
| I-23 | 10.1 |
| I-24 | 8.42 |
| I-26 | 10.30 |
| I-27 | 0.36 |
| I-28 | 0.11 |
| I-31 | 0.05 |
| I-32 | 0.88 |
| I-34 | 0.89 |
| I-37 | 0.41 |

^aRO28-0450 作为阳性对照 (Grimsby, J.等人 *Science*. 2003; 301 (5631): 370-3.)



实施例 46

检测化合物 **I-13** 和 **I-20** 对 ob/ob 小鼠血糖的影响

5 本发明通过测定以腹腔注射的方式分别给予 **I-13** 和 **I-20** 后 2 型糖尿病模型小鼠 (ob/ob 小鼠) 的空腹血糖和糖化血红蛋白来研究这 2 个化合物对 2 型糖尿病高血糖的治疗或改善作用。结果表明 **I-13** 和 **I-20** 都具有良好的降血糖作用。

1、实验原理

10 ob/ob 小鼠 (瘦素 (leptin) 缺乏) 属于 2 型糖尿病动物模型。本发明以该品系的小鼠作为评价化合物抗 2 型糖尿病的动物模型。

2、实验材料与方法

1) 动物来源: 糖尿病模型鼠 ob/ob 小鼠购自美国 Jackson 公司。

2) 动物培养条件: SPF 级动物房饲养; 温度: 22-24 °C; 湿度: 45-80%; 光照: 150-300Lx, 12 小时昼夜交替。其饲养, 给药, 各项生化指标的 (包括空腹血糖、糖化血红蛋白) 测定和处死均严格按照动物实验和福利的指导 (参照上海市实验动物管理条例)。

3) 动物分组与给药

20 A、**I-13** 的动物分组与给药方案: ob/ob 小鼠饲养于 SPF 级动物房中, 适应性驯养一周后。根据测定禁食 6 小时后空腹血糖结果的均值将小鼠分为空白对照组、阳性对照组和受试物组, 每组 8 只。各组小鼠每日早上 10: 00-11: 00 分别腹腔注射给予溶剂 (6% Tween 80, 2%DMSO, 溶剂组), 5 mg/kg 阳性化合物 (罗格列酮 Rosiglitazone, 阳性化合物组), 40 mg/kg **I-13** (**I-13** 高剂量组), 20 mg/kg **I-13** (**I-13** 低剂量组)。

25 B、**I-20** 的动物分组与给药方案: ob/ob 小鼠饲养于 SPF 级动物房中, 适应性驯养一周后。根据测定禁食 6 小时后空腹血糖结果的均值将小鼠分为空白对照组、阳性对照组和受试物组, 每组 8 只。各组小鼠每日早上 10: 00-11: 00 分别腹腔注射给予溶剂 (4% Tween 80, 1%DMSO, 溶剂组), 5 mg/kg 阳性化合物 (罗格列酮 Rosiglitazone, 阳性化合物组), 30 mg/kg **I-20** (**I-20** 高剂量组), 10 mg/kg **I-20** (**I-20** 低剂量组)。

4) 观察指标

30 对小鼠空腹血糖的长期作用: 给药期间每周监测空腹血糖一次, 空腹血糖为小鼠禁食不禁水后 6 h (从上午 9:30-10:30 到下午 3:30-4:30) 后的血糖值, 并统计各组平均血糖。

对小鼠糖化血红蛋白 (HbA1c) 的作用: 实验结束处死动物, 采用摘除眼球取血的方法收集血液, 取全血 100 μL 左右, 加入预先放好抗凝剂的 EP 管中, 离心分离血清和

红细胞（2000 rpm，2 分钟），收集下层红细胞用于 HbA1c 测定。利用全自动生化分析仪（日立 7020 型）来检测，试剂采用全自动生化分析仪配套的糖化血红蛋白测定试剂盒。

5 5) 数据处理和统计分析：数据以均值±标准差(mean ± sem)表示，采用 one-way ANOVA 对数据进行统计学分析。

3、实验结果：

(1) I-13 和 I-20 对 ob/ob 小鼠空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)的影响

10 A、I-13 对 ob/ob 小鼠空腹血糖的影响：空白对照组小鼠实验期间空腹血糖一直维持在相对较高水平。阳性对照组的空腹血糖一直处于溶剂组下方，这种现象一直持续到实验结束。I-13 高、低剂量组从第一周也表现处于溶剂组下方的现象，其中高剂量组降低空腹血糖的这种现象一直持续到实验结束，也就是说，I-13 高剂量给药组表现出良好的降糖活性（图 1）。

15 B、I-20 对 ob/ob 小鼠空腹血糖的影响：空白对照组小鼠实验期间空腹血糖一直维持在相对较高水平。阳性对照组的空腹血糖一直处于溶剂组下方，这种现象一直持续到实验结束。I-20 高剂量组从第一周也表现处于溶剂组下方的现象，并且这种现象一直持续到实验结束，也就是说，I-20 高剂量给药组表现出良好的降糖活性（图 2）。

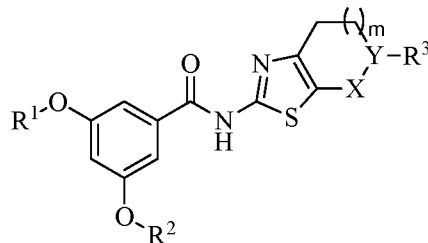
(2) I-13 和 I-20 对 db/db 小鼠糖化血红蛋白（HbA1c）的影响

20 给药结束后，阳性化合物组和 I-13 高剂量组的糖化血红蛋白都比溶剂组显著性降低，说明 I-13 给药组具有良好的降糖活性（图 3）。同样，阳性化合物组和 I-20 的高剂量组的糖化血红蛋白都比溶剂组显著性降低，说明 I-20 给药组具有良好的降糖活性（图 4）。

25 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1、通式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物：



(I)

5 式中，m 为 0、1、2 或 3；

X 为 -O-、-S-、-(CH₂)_n- 或 -C(O)-，其中 n 为 1、2 或 3；

Y 为 -O-、-S-、-N- 或 -CH-；

R¹ 为取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、或取代或未取代的 3-8 元杂芳基，其中，所述取代是指具有选自下组的取代基：C₃-C₈ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₆ 烷氧基、3-8 元杂芳基；

R² 为取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂芳基，其中所述取代是指具有选自下组的取代基：卤素、氰基、卤代 C₁-C₆ 烷基、-SO₂(C₁-C₆ 烷基)、-SO₂(C₃-C₈ 环烷基)、-SO₂(3-8 元杂环烷基)、-CO(3-8 元杂环烷基)-、-CO(C₁-C₆ 烷基)-、-CO(C₃-C₈ 环烷基)-、-CO₂(3-8 元杂环烷基)-、-CO₂(C₁-C₆ 烷基)-、-CO₂(C₃-C₈ 环烷基)-、-CONR₄R₅-、C₆-C₁₀ 芳基；

R³ 为无、氢、C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₃ 羧基、-COO(C₁-C₆ 烷基)、3-8 元杂芳基、-NR₄R₅-、-CO(C₁-C₆ 烷基)、-COO(C₆-C₁₀ 芳基)、-COO(3-8 元杂芳基)、-CO(C₆-C₁₀ 芳基)、-CO(3-8 元杂芳基)；

各 R₄、R₅ 独立地选自：C₁-C₆ 烷基、氢、-COC₁-C₆ 烷基；

20 条件是 R¹、R² 不同时为未取代的 C₁-C₆ 烷基；且当 R² 为取代或未取代的 3-8 元杂芳基时，Y 为 -O-、-S-、-N- 或 R³ 不为氢。

2、如权利要求 1 所述的通式 I 所示化合物，其特征在于，R¹ 为取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、或取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基，其中，所述取代是指具有选自下组的取代基：C₃-C₈ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₆ 烷氧基。

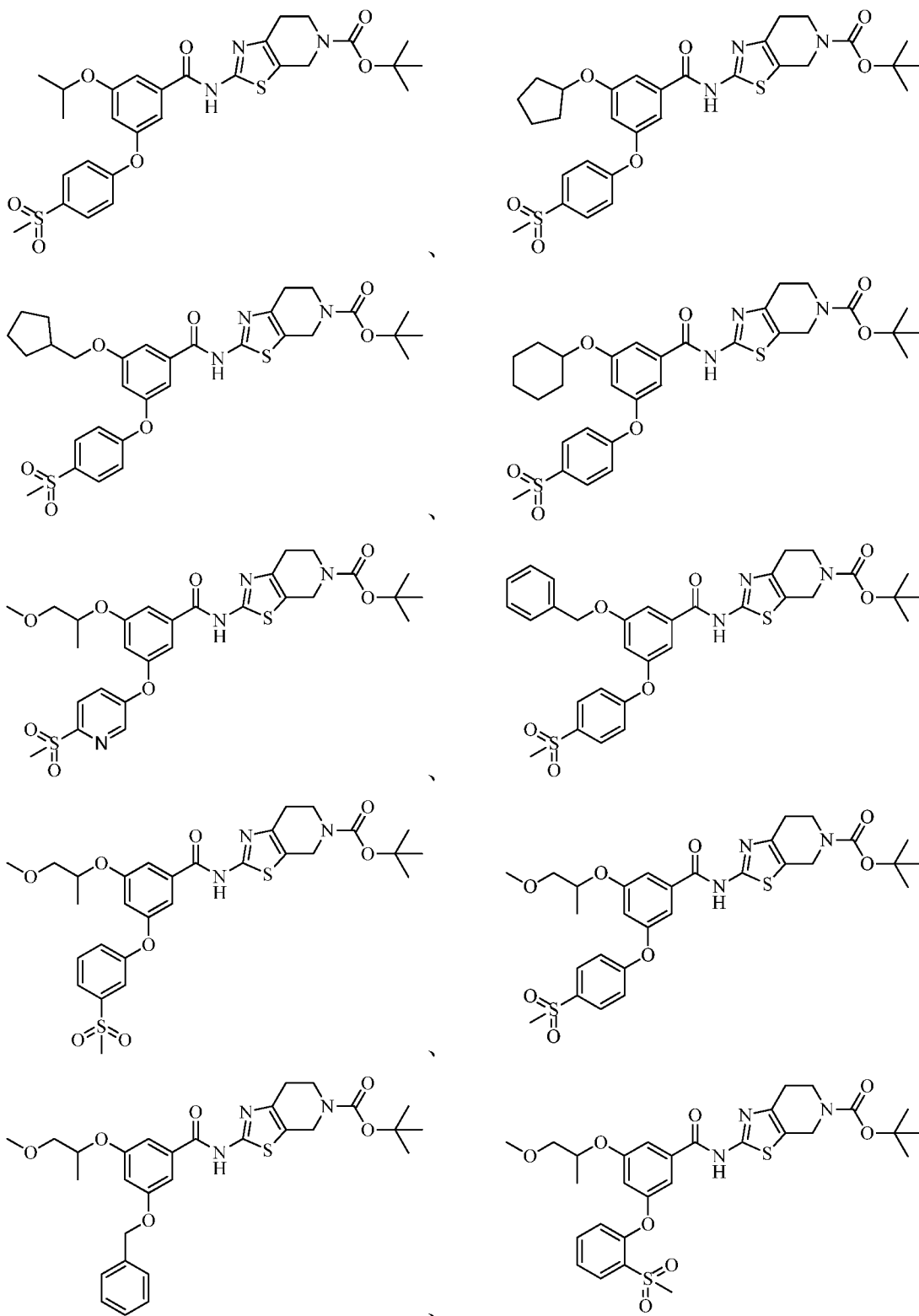
25 3、如权利要求 1 所述的通式 I 所示化合物，其特征在于，R² 为取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-7 元杂芳基，其中所述取代是指具有选自下组的取代基：卤素、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(C₃-C₆ 环烷基)、-SO₂(3-6 元杂环烷基)、-CO(3-6 元杂环烷基)-、-CON(C₁-C₆ 烷基)(C₁-C₆ 烷基)-、C₆-C₁₀ 芳基。

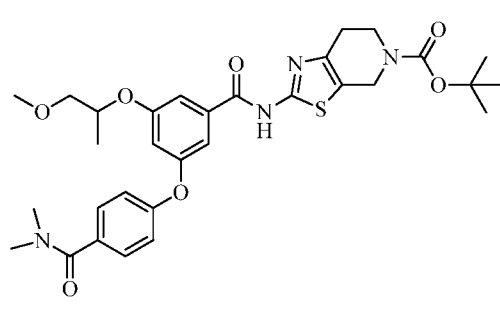
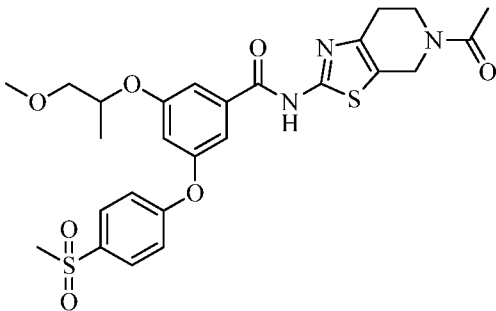
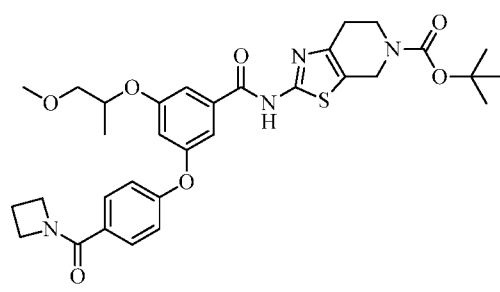
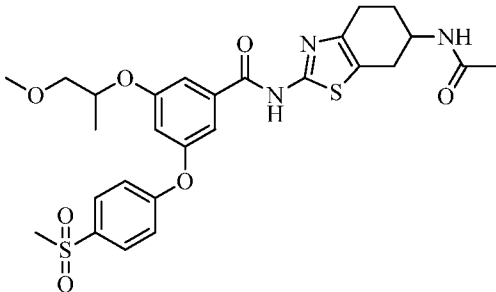
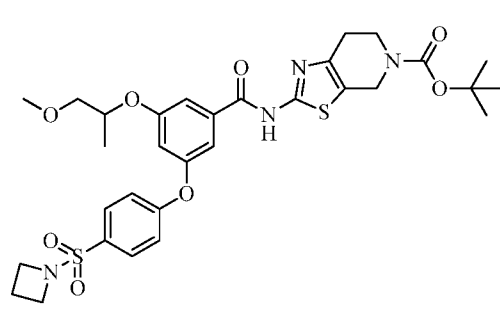
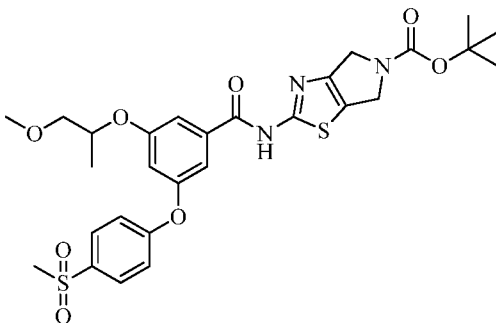
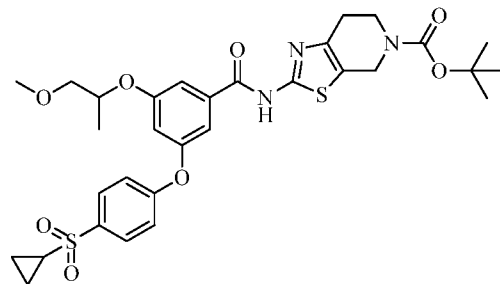
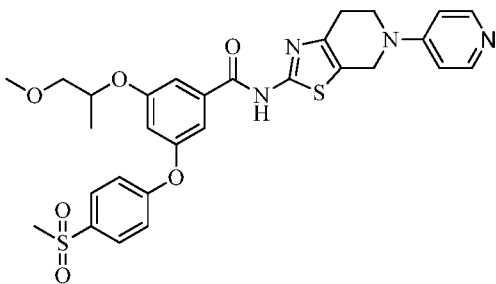
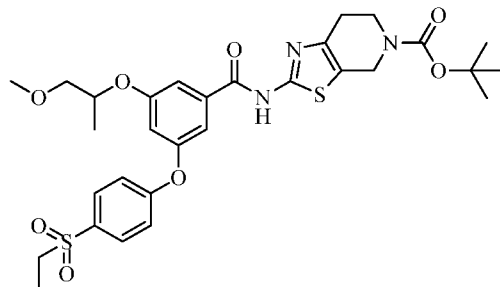
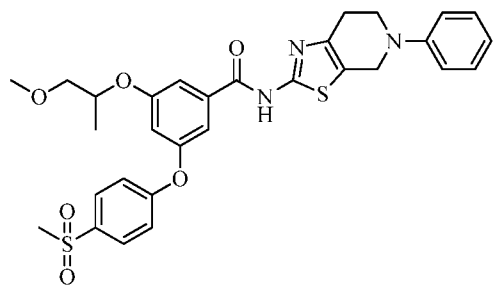
4、如权利要求 1 所述的通式 I 所示化合物，其特征在于，m 为 0 或 1。

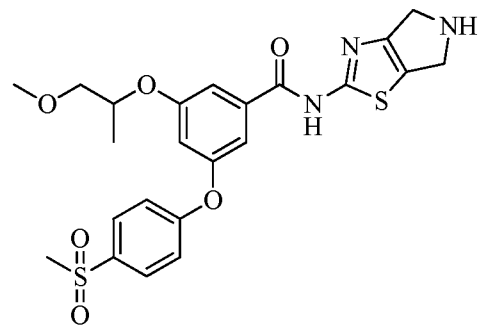
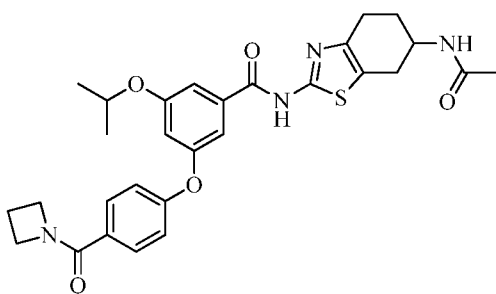
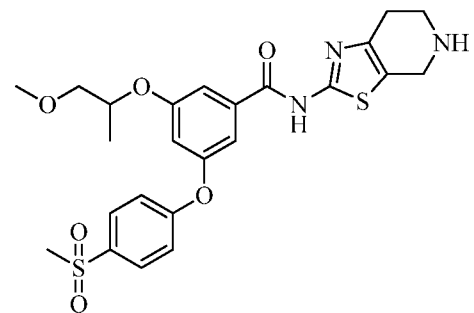
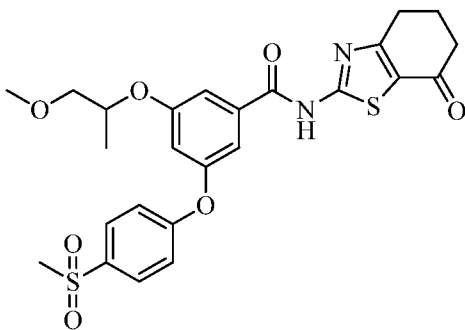
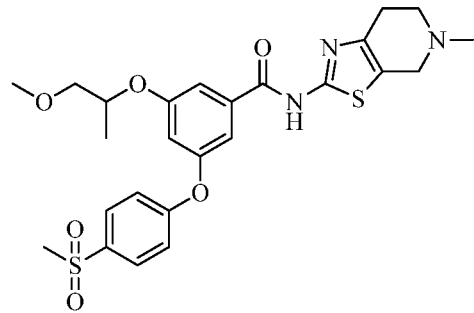
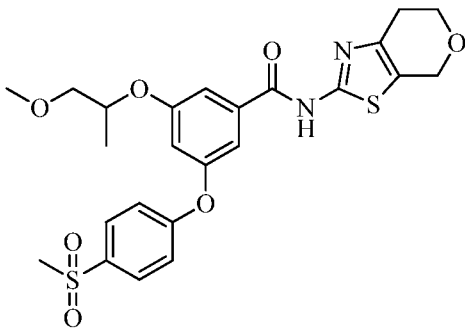
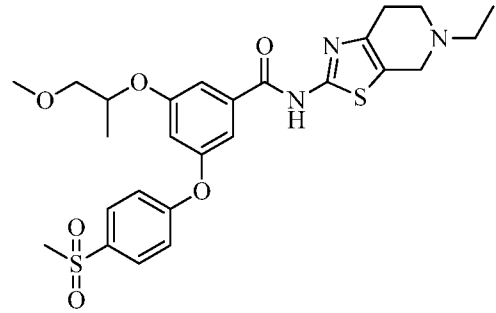
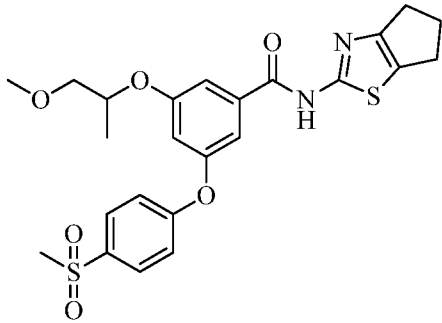
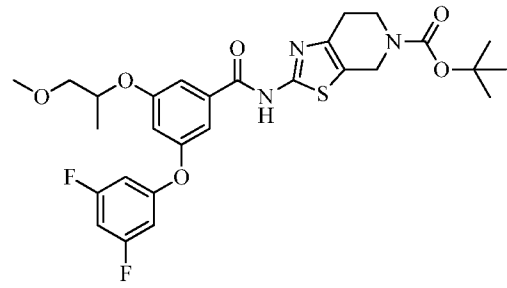
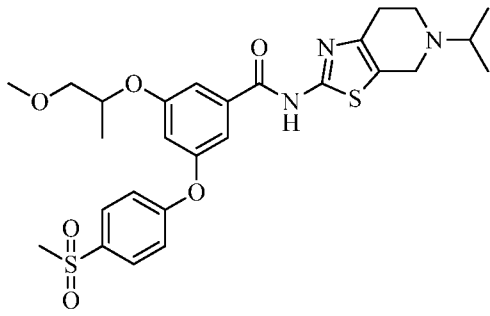
30 5、如权利要求 1 所述的通式 I 所示化合物，其特征在于，R³ 为无、氢、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₂ 羧基、-COO(C₁-C₆ 烷基)、C₆-C₁₀ 芳基、3-8 元杂芳基、-NH(COC₁-C₆ 烷基)-、-N(C₁-C₆

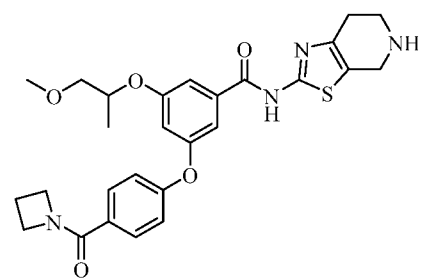
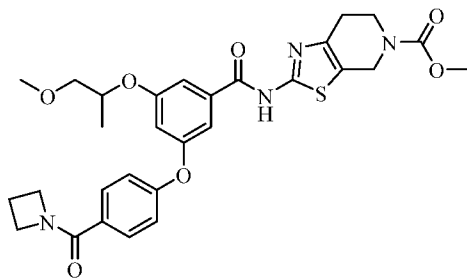
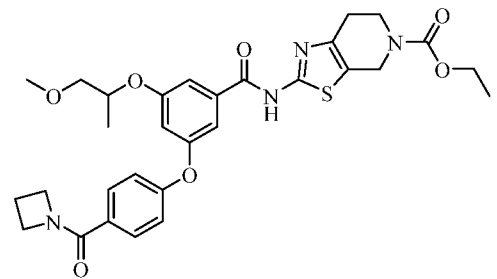
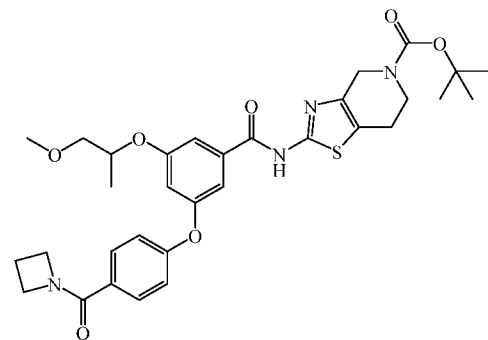
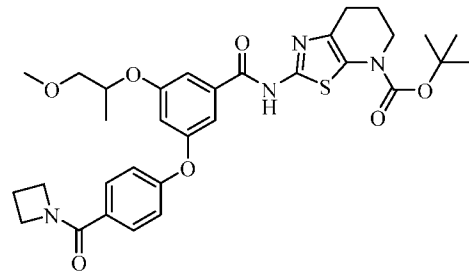
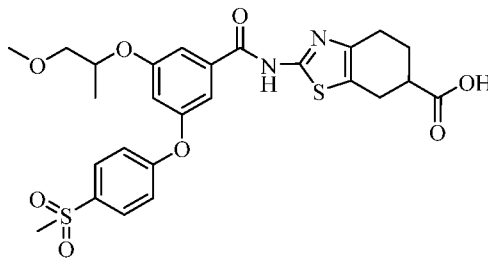
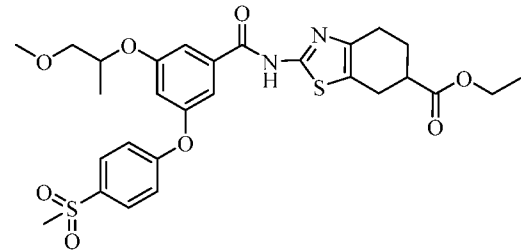
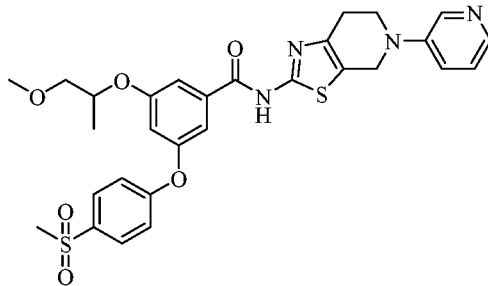
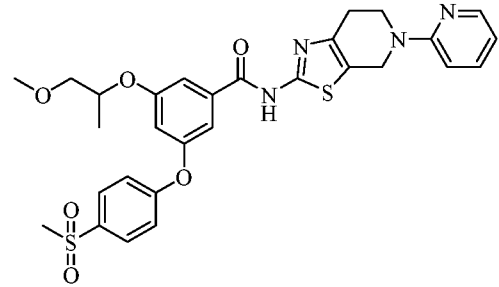
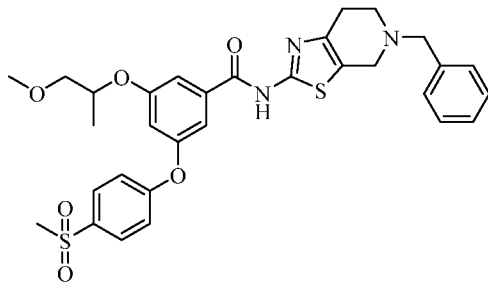
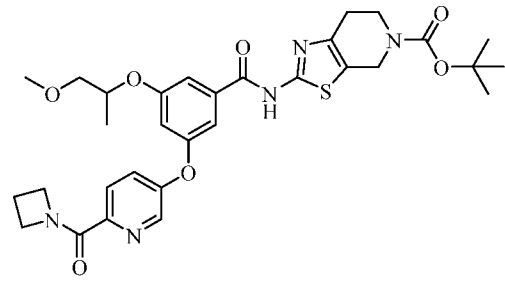
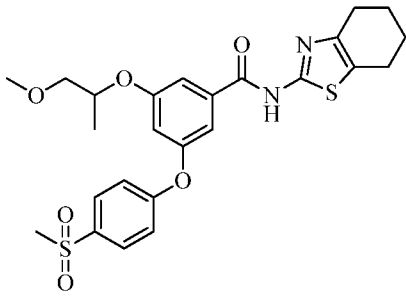
烷基)(COC₁-C₄ 烷基)-、-CO(C₁-C₆ 烷基)。

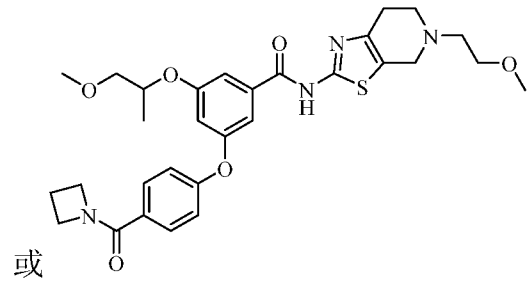
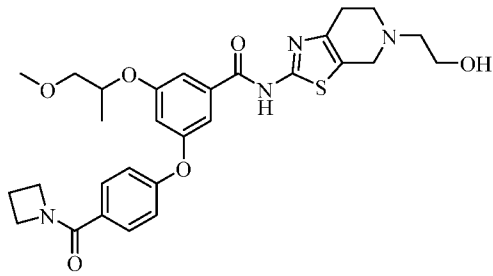
6、如权利要求 1 所述的通式 I 所示化合物，其特征在于，所述通式 I 所示化合物为：





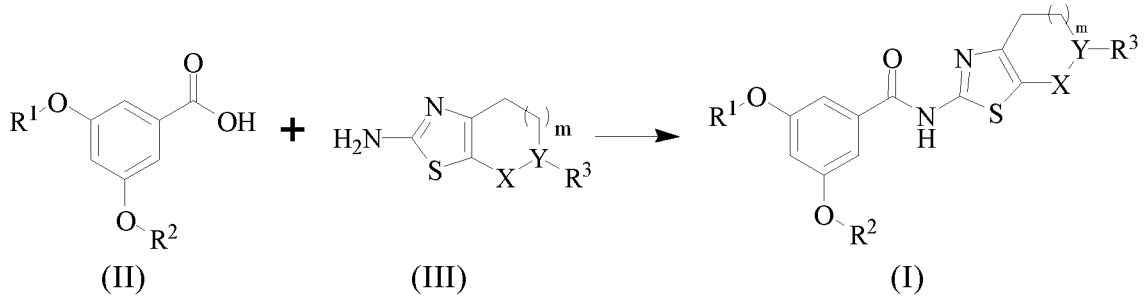






或

7、如权利要求 1 所述的通式 I 所示化合物的制备方法，其特征在于，所述方法包括式 II 化合物与式 III 化合物反应得到通式 I 所示化合物的步骤，



5

其中， m 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 和 R^3 的定义如权利要求 1 所述。

8、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：

(1) 权利要求 1 所述的通式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物；和

10

(2) 药学上可接受的载体。

9、如权利要求 1 所述的通式 I 所示化合物或权利要求 8 所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于：

(1) 葡萄糖激酶激动剂；

(2) 制备葡萄糖激酶激动剂的药物；和/或

15

(3) 制备预防和/或治疗与葡萄糖代谢异常相关的疾病的药物。

10、如权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述葡萄糖代谢异常相关的疾病为与葡萄糖激酶活性缺乏相关的疾病或紊乱。

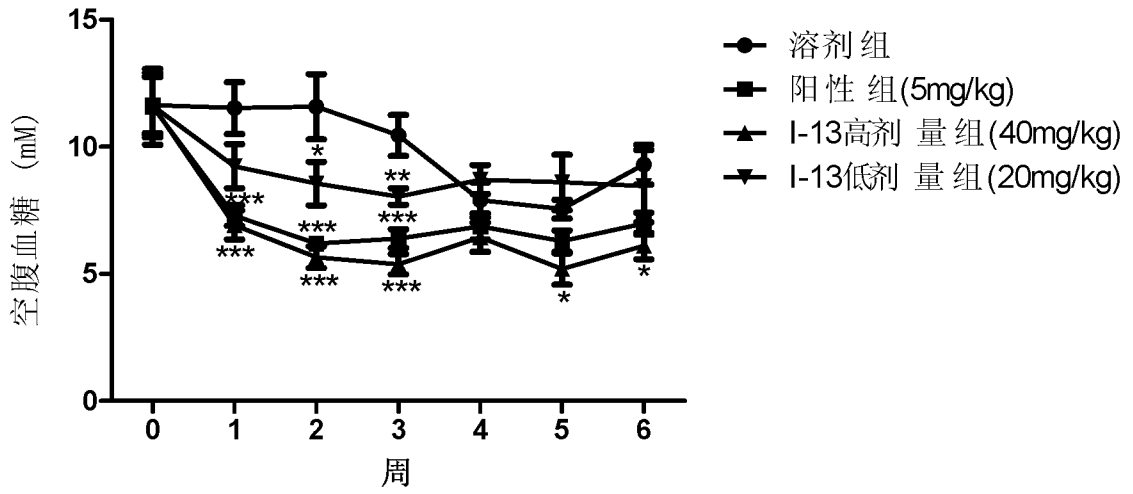


图 1

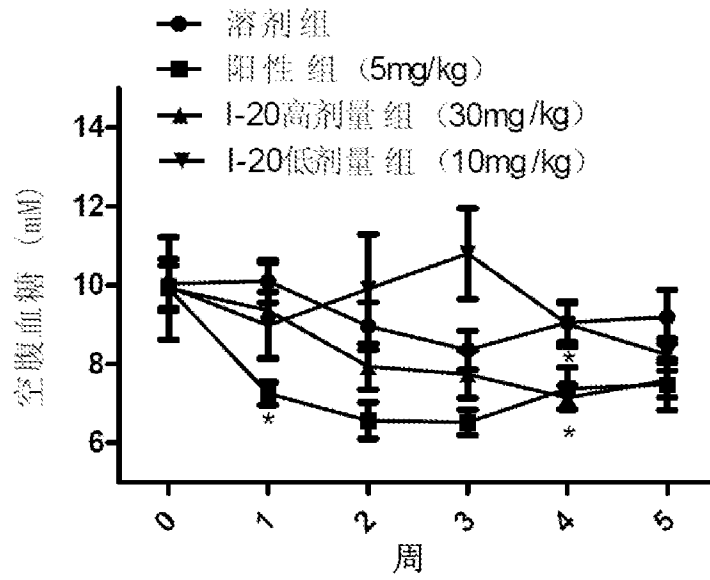


图 2

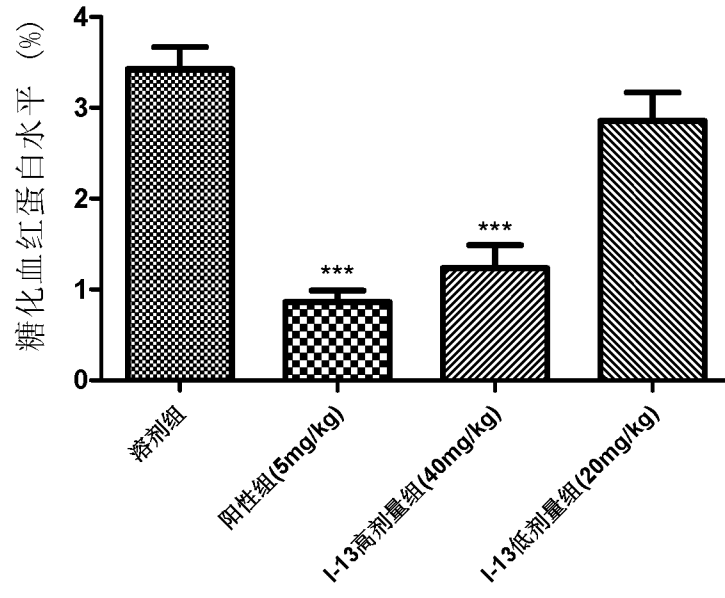


图 3

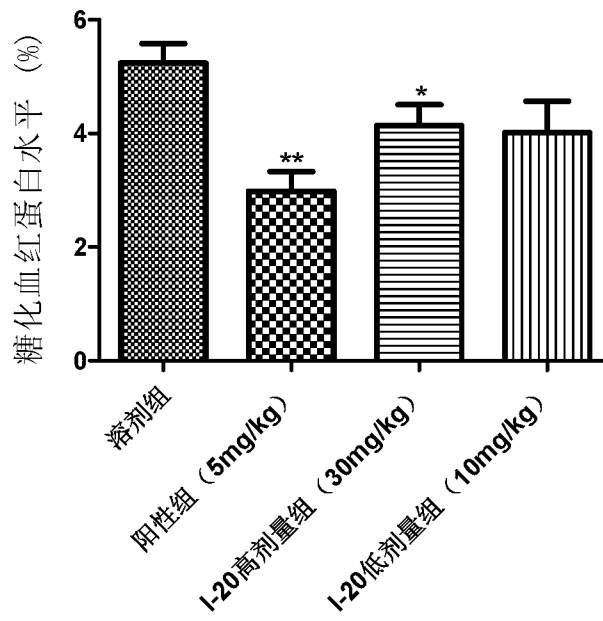


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/070899

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 513/04 (2006.01) i; C07D 277/60 (2006.01) i; A61K 31/437 (2006.01) i; A61K 31/444 (2006.01) i; A61K 31/429 (2006.01) i;
A61K 31/428 (2006.01) i; A61P 3/10 (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 513/-; C07D 277/-; A61K 31/-; A61P 3/-

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)

CNKI, CPRS, DWPI, SIPOABS, STN (CAplus, Registry): phenyl amide, diabetes, glucokinase, phenylamide

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | WO 2011095997 A1 (ADVINUS THERAPEUTICS PRIVATE LTD.) 11 August 2011 (11.08.2011) claims 16 and 20, description, pages 72, 76-78, 80 and example A1 | 1-5, 7-10 |
| A | CN 101711238 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 19 May 2010 (19.05.2010) the whole document | 1-10 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | |
|---|---|
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p> |
|---|---|

| | |
|--|---|
| Date of the actual completion of the international search 22 March 2016 | Date of mailing of the international search report 01 April 2016 |
|--|---|

| | |
|---|--|
| Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451 | Authorized officer DI, Yanxin Telephone No. (86-10) 62086311 |
|---|--|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/070899

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:9 (partly)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Methods for diagnosis or treatment of diseases
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/070899

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|---|------------------|------------------|------------------|
| WO 2011095997 A1 | 11 August 2011 | None | |
| CN 101711238 A | 19 May 2010 | EP 2170852 A | 07 April 2010 |
| | | WO 2008154563 A1 | 18 December 2008 |
| | | JP 2010529203 A1 | 26 August 2010 |
| | | US 2010179121 A1 | 15 July 2010 |
| | | US 8222285 B2 | 17 July 2012 |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/070899

| <p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 513/04(2006.01)i; C07D 277/60(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/429(2006.01)i; A61K 31/428(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i</p> <p>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</p> | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------|-----|-------------------|---------|---|--|-----------|---|--|------|
| <p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 513/-; C07D 277/-; A61K 31/-; A61P 3/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNKI, CPRS, DWPI, SIPOABS, STN(CAplus, Registry): 苯基酰胺, 苯酰胺, 苯甲酰胺, 葡糖激酶激, 糖尿病, phenyl amide, diabetes, glucokinase, phenylamide</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2011095997 A1 (ADVINUS THERAPEUTICS PRIVATE LTD) 2011年 8月 11日 (2011 - 08 - 11) 权利要求16, 20, 说明书第72页, 76-78页, 80页, 实施例A1</td> <td>1-5, 7-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101711238 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2010年 5月 19日 (2010 - 05 - 19) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> | | | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | X | WO 2011095997 A1 (ADVINUS THERAPEUTICS PRIVATE LTD) 2011年 8月 11日 (2011 - 08 - 11) 权利要求16, 20, 说明书第72页, 76-78页, 80页, 实施例A1 | 1-5, 7-10 | A | CN 101711238 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2010年 5月 19日 (2010 - 05 - 19) 全文 | 1-10 |
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | | | | | | | | | |
| X | WO 2011095997 A1 (ADVINUS THERAPEUTICS PRIVATE LTD) 2011年 8月 11日 (2011 - 08 - 11) 权利要求16, 20, 说明书第72页, 76-78页, 80页, 实施例A1 | 1-5, 7-10 | | | | | | | | | |
| A | CN 101711238 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2010年 5月 19日 (2010 - 05 - 19) 全文 | 1-10 | | | | | | | | | |
| <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p> | | | | | | | | | | | |
| 国际检索实际完成的日期 | 国际检索报告邮寄日期 | | | | | | | | | | |
| 2016年 3月 22日 | 2016年 4月 1日 | | | | | | | | | | |
| ISA/CN的名称和邮寄地址 | 受权官员 | | | | | | | | | | |
| 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 | 狄延鑫 | | | | | | | | | | |
| 传真号 (86-10)62019451 | 电话号码 (86-10) 62086311 | | | | | | | | | | |

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 9(部分)
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 疾病的诊断和/或治疗方法。

2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/070899

| 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) |
|-------------|------------|----|----------------|------|------------|----|----------------|
| WO | 2011095997 | A1 | 2011年 8月 11日 | 无 | | | |
| CN | 101711238 | A | 2010年 5月 19日 | EP | 2170852 | A1 | 2010年 4月 7日 |
| | | | | WO | 2008154563 | A1 | 2008年 12月 18日 |
| | | | | JP | 2010529203 | A | 2010年 8月 26日 |
| | | | | US | 2010179121 | A1 | 2010年 7月 15日 |
| | | | | US | 8222285 | B2 | 2012年 7月 17日 |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)