

(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
2019 年 11 月 21 日 (21.11.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/219016 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 263/26 (2006.01) C07D 417/10 (2006.01)
C07C 15/14 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)
C07D 263/62 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
C07C 15/12 (2006.01) A61K 31/15 (2006.01)
C07D 277/14 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)
C07D 277/18 (2006.01) A61K 31/194 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/086905

(22) 国际申请日: 2019 年 5 月 14 日 (14.05.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201810457963.2 2018年5月14日 (14.05.2018) 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]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。复旦大学(FUDAN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市杨浦区邯郸路220号, Shanghai 200433 (CN)。

(72) 发明人: 柳红(LIU, Hong); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。刘滢(LIU, Yi); 中国上海市杨浦区邯郸路220号, Shanghai 200433 (CN)。李佳(LI, Jia); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。王江(WANG, Jiang); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。陈亚琼(CHEN, Yaqiong); 中国上海市杨浦区邯郸路220号, Shanghai 200433 (CN)。蒋昊文(JIANG,

Haowen); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。王一冰(WANG, Yibing); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。夏春梅(XIA, Chunmei); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。傅杨杰(FU, Yangjie); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。董天成(DONG, Tiancheng); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。蒋华良(JIANG, Hualiang); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。陈凯先(CHEN, Kaixian); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

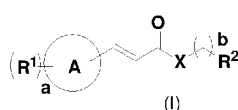
(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司(XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

(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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, 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,

(54) Title: ACRYLIC COMPOUND AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一类丙烯酸类化合物及其制备方法、药物组合物和用途



(57) Abstract: Provided by the present invention are an acrylic compound and a preparation method therefor and a pharmaceutical composition and application thereof. In particular, the present invention provides a compound of formula I, wherein each group is as defined in the specification. The compound can be used as a CREB/CRTC2 interaction inhibitor for the preparation of a pharmaceutical composition for treating diseases such as diabetes. (I)

(57) 摘要: 本发明提供了一类丙烯酸类化合物及其制备方法、药物组合物和用途, 具体地, 本发明提供了一种如下式I所示的化合物, 其中, 各基团的定义如说明书中所述。所述的化合物可以作为CREB/CRTC2 交互抑制剂, 用于制备治疗糖尿病等疾病的药物组合物。(I)

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))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

一类丙烯酸类化合物及其制备方法、药物组合物和用途

技术领域

5 本发明涉及药物化学和医药领域，具体涉及一类丙烯酸类化合物、其制备方法、含此类化合物的药物组合物及作为 CREB/CRTC2 互作抑制剂，特别是制备用于治疗糖尿病等疾病的药物的用途。

背景技术

CREB/CRTC2(cAMP-responsive element-binding protein / CREB-regulated
10 transcription co-activator 2)转录复合物与血糖相关的生物钟调节相关联。肝糖异生作用的异常活跃是导致 II 型糖尿病患者血糖水平持续较高的主要原因之一，更是患者出现空腹高血糖的主要元凶。国内外研究机构证实，肝脏中 CREB/CRTC2 转录复合物的形成是启动肝糖异生作用的关键环节。饥饿状态下，胰高血糖素通过 3,5-环单磷酸腺苷(cAMP)信号通路激活肝细胞中的 CREB 转录活化因子，进而上调两个肝糖异生途径中的关键酶：
15 葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)的表达。近年来，研究表明 CRTC 家族(CRTC1、CRTC 2 和 CRTC 3)是强效 CREB 转录辅激活因子，其中 CRTC2 在肝脏中表达最高。在肝细胞中，未激活状态的 CRTC2 处于持续被激酶 SIK2 磷酸化的状态，与 14-3-3 蛋白相结合。当胰高血糖素与肝细胞膜上的胰高血糖素受体结合后，通过 cAMP-PKA 级联反应抑制 SIK2 活性，使 CRTC2 发生去磷酸化并脱离 14-3-3 蛋白，
20 去磷酸化后的 CRTC2 转移入细胞核与 CREB 结合，形成的 CREB/CRTC2 转录复合物能够有力地地上调 CREB 控制的基因表达。在 II 型糖尿病模型小鼠中，CREB/CRTC2 转录复合物的活性异常上调，这是导致空腹高血糖的主要原因之一。因此，干扰 CREB/CRTC2 转录复合物的形成，是一个具有潜力的防治 II 型糖尿病尤其是具有空腹高血糖表型的 II 型糖尿病的新靶标。

25

发明内容

本发明的一个目的在于提供一种通式 I 及通式 II 所示的丙烯酸衍生物类化合物或其药学上可接受的盐、外消旋体、R-异构体或 S-异构体或它们的混合物。

30 本发明的另一个目的在于提供一种上述通式 I 及通式 II 所示的丙烯酸衍生物类化合物的制备方法。

本发明的再一个目的在于提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的选自上述通式 I 及通式 II 所示的丙烯酸衍生物类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种。

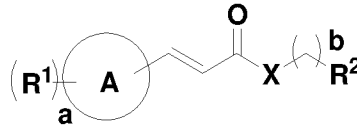
35 本发明的又一个目的在于提供一种 CREB/CRTC2 互作抑制剂，其包含选自上述通式 I 及通式 II 所示的丙烯酸衍生物类化合物或其药学上可接受的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种。

本发明的又一个目的在于提供上述通式 I 及通式 II 所示的丙烯酸衍生物类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物在制备用于治疗与 CREB/CRTC2 互作抑制剂相关的糖尿病等疾病的药物中的用途。

本发明的又一个目的在于提供一种治疗与 CREB/CRTC2 交互抑制剂相关的糖尿病等疾病药物的方法，其包括向需要该治疗的患者给药选自上述通式 I 及通式 II 所示的丙烯酸衍生物类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种。

5 基于上述目的，本发明提供了一种具有如下通式 I 及通式 II 所示的丙烯酸衍生物类化合物或其药学上可接受的盐、外消旋体、R-异构体或 S-异构体或它们的混合物：

本发明的第一方面，提供了一种具有如下通式 I 所示结构的丙烯酸衍生物类化合物，或者其外消旋体、R-异构体、S-异构体、药学上可接受的盐或它们的混合物：



I
通式 I

其中：

A 选自下组：3~12 元饱和碳环、3~12 元不饱和碳环、含有 1~8 个杂原子的 3~12 元杂环、C6~C10 芳环、或者含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元杂芳环；

R₁ 各自独立地选自下组：氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的 C1~C6 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C6 烷基-苯基、取代或未取代的 C1~C6 烷基-(含有 1~3 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、取代或未取代的 C2~C10 酰基、取代或未取代的 C2~C10 酯基、取代或未取代的 C6~C10 芳氧基、取代或未取代的 C1~C6 酰胺基、-OSO₂R₅、-OCOR₅、-COR₅、-SO₂R₅；

a 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11；

X 为 N(CH₂)_cR₃、O、或 S；

b 为 0、1、2、3、4、5；

c 为 0、1、2、3、4、5；

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组：无、氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的脒基(-C(=NH)NH₂)、取代或未取代的胍基(-NH-C(=NH)NH₂)、取代或未取代的 C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂环、取代或未取代的 C1~C6 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C6 烷基-(5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、取代或未取代的 C2~C10 酰基、取代或未取代的 C2~C10 酯基、取代或未取代的 C1~C6 酰胺基、-SO₂R₅、-COR₅；

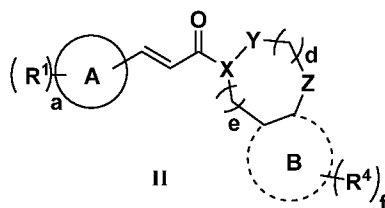
或-(CH₂)_b-R₂、-(CH₂)_c-R₃ 和相连的 X 原子共同构成选自下组的环：取代或未取代的含有 1~8 个杂原子的 3~12 元杂环(包括单环或双环)、取代或未取代的含有 1~4 个选

自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元杂芳环(包括单环或双环);

所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、氧原子(=O)、C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、C1~C6 烷氧基、C6~C10 芳基、含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂环、C1~C6 烷基-苯基、C1~C6 烷基二苯基、C1~C6 烷基-(5-7 元杂芳基)、C3~C12 环烷基、C2~C10 酰基、C2~C10 酯基、C6~C10 芳氧基、C1~C6 酰胺基、 $-C(=NH)N(R_5)_2$ 、 $-NH-C(=NH)N(R_5)_2$ 、 $-COR_5$ 、 $-OSO_2R_5$ 、 $-OCOR_5$ 、 $-SO_2R_5$;

R_5 选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、氧原子(=O)、C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、C1~C6 烷氧基、C6~C10 芳基、含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、C1~C6 烷基苯基、C1~C6 烷基 5-7 元杂芳基、C3~C12 环烷基、C2~C10 酰基、C2~C10 酯基、C2~C10 芳氧基、C1~C6 酰胺基。

在另一优选例中, 所述的化合物具有如下式 II 所示的结构:



通式 II

其中,

X 为 N;

Y 为 CH_2 、CO、NH、O、S、 SO_2 ;

Z 为 CH_2 、CO、NH、O、S、 SO_2 ;

d 为 0、1、2、3;

e 为 0、1、2、3;

B 选自下组: 无、3~12 元饱和碳环、3~12 元不饱和碳环、含有 1~8 个杂原子的 3~12 元杂环、C6~C10 芳环、或者含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环;

R_4 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、C1~C6 烷氧基、C6~C10 芳基、含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、C1~C6 烷基-苯基、C1~C6 烷基-(5-7 元杂芳基)、C3~C12 环烷基、C2~C10 酰基、C2~C10 酯基、C2~C10 芳氧基、C1~C6 酰胺基、 $-OSO_2R_5$ 、 $-OCOR_5$ 、 $-SO_2R_5$;

f 为 1、2、3、4、5、6、7、8。

在另一优选例中, 通式 I 及通式 II 中:

A 选自下组: C3~C8 碳环、含有 1~3 个杂原子的 3~8 元杂环、萘环、苯环、或含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-10 元的芳香杂环;

R_1 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的 C1~C3 烷基、~取代或未取代的 C1~C3 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子 5-7 元的杂环、取代

或未取代的 C1~C3 烷基-苯基、取代或未取代的 C1~C3 烷基-(5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C3~C8 环烷基、取代或未取代的 C2~C6 酰基、取代或未取代的 C2~C6 酯基、取代或未取代的 C6~C10 芳氧基、取代或未取代的 C1~C6 酰胺基、-OSO₂R₅、-OCOR₅、-COR₅、-SO₂R₅;

- 5 R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组：氢、氘、氚、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的 C1~C6 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C3 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C3 烷基-(5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C3~C8 环烷基、取代或未取代的 C2~C6 酰基、取代或未取代的 C2~C6 酯基、取代或未取代的 C1~C6 酰胺基、-SO₂R₅、-COR₅。

在另一优选例中，

A 选自下组：C3~C8 碳环、萘环、苯环、含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环；

- 15 a 为 1、2、3 或 4；

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组：氢、氘、氚、氨基、羟基、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的 C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C3 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C3 烷基 5-7 元杂芳基、取代或未取代的 C3~C8 环烷基、-SO₂R₅、-COR₅。

在另一优选例中，B 选自下组：无、或取代或未取代的苯环，其中，所述的取代的苯环上包括 1~4 个取代基；

Y 为 CO、SO₂；

Z 为 CH₂、NH、O、S；

- 25 d 为 0、1；

e 为 0、1；

R₄ 各自独立地选自下组：氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、C1~C6 烷基、C1~C3 烷氧基、C6~C10 芳基、5-7 元的杂环、C1~C3 烷基苯基、C1~C3 烷基 5-7 元杂芳基、C3~C8 环烷基、C2~C6 酰基、C2~C6 酯基、C2~C10 芳氧基、C1~C6 酰胺基、-OSO₂R₅、-OCOR₅、-SO₂R₅。

在另一优选例中，通式 I 中，R₁ 各自独立地选自下组：氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的 C1~C3 烷基、~取代或未取代的 C1~C3 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C3 烷基-苯基、取代或未取代的 C1~C3 烷基-(5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C2~C6 酰基、取代或未取代的苯氧基、取代或未取代的 C1~C3 酰胺基、-OSO₂R₅、-OCOR₅、-SO₂R₅；

a 为 1、2、3、4；

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组：氢、氘、氚、氨基、羟基、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的 C1~C6 烷基、~取代或未取代的苯基、取代或

未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C3 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C3 烷基-(5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C3~C8 环烷基、-SO₂R₅、-COR₅;

b 为 0、1、2、3;

5 c 为 0、1、2、3。

在另一优选例中, 通式 II 中, Y 为 CO、SO₂;

Z 为 CH₂、NH、O、S;

d 为 0、1;

e 为 0、1;

10 R₄ 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、C1~C3 烷基、C1~C6 烷氧基、C6~C10 芳基、C1~C3 烷基苯基、-OSO₂R₅、-OCOR₅、-SO₂R₅;

f 为 1、2、3、4。

在另一优选例中, 所述的取代或未取代的 C1~C6 烷基为含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基。

15 在另一优选例中, 所述丙烯酸类化合物选自如实施例中所示的化合物。

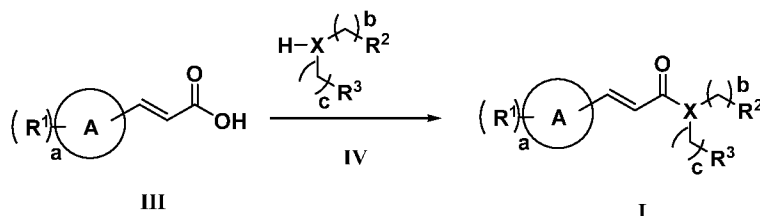
在另一优选例中, 所述药学上可接受的盐为所述丙烯酸化合物与无机酸或有机酸反应制得。其中, 所述无机酸为盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、胺基磺酸或磷酸; 所述有机酸为柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、萘磺酸、乙磺酸、萘二磺酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、富马酸、琥珀酸、丙酸、草酸、三氟乙

20 酸、硬脂酸、扑酸、羟基马来酸、苯乙酸、苯甲酸、水杨酸、谷氨酸、抗坏血酸、对胺基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸或羟乙磺酸。

在另一优选例中, 所述药学上可接受的盐为所述丙烯酸类化合物与无机碱形成的钠盐、钾盐、钙盐、铝盐或铵盐; 或者所述丙烯酸类化合物与有机碱形成的甲胺盐、乙胺盐或乙醇胺盐。

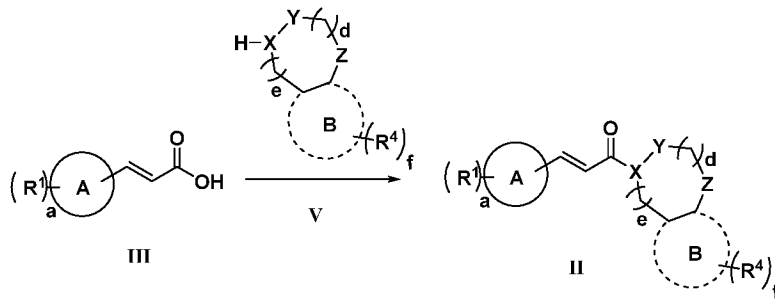
25 本发明的第二方面, 提供了一种如本发明第一方面所述的丙烯酸类化合物的制备方法, 所述制备方法选自如下步骤 1 及步骤 2:

步骤 1:



30 通式(I)的化合物可以方便的通过步骤 1 所示的方法制备, 化合物(III)在碱性条件下(例如三乙胺)被羧基活化试剂(例如 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐)活化, 和式(IV)化合物于室温反应, 缩合得到式(I)化合物;

步骤 2:



通式(II)的化合物可以方便的通过步骤 2 所示的方法制备, 化合物(III)在碱性条件下(例如三乙胺)被羧基活化试剂(例如特戊酰氯)活化, 和式(V)化合物于室温反应, 缩合得到式(II)化合物。

- 5 本发明的第三方面, 提供了一种药物组合物, 其含有治疗有效量的选自本发明第一方面所述的式 I 化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体和 S-异构体中的一种或多种, 以及任选地, 一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

在另一优选例中, 所述的药物组合物中还包括抗 II 型糖尿病药物。

- 10 本发明的第四方面, 提供了一种 CREB/CRTC 互作抑制剂, 其含有治疗有效量的如本发明第一方面所述的丙烯酸类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体和 S-异构体, 或其组合。

在另一优选例中, 所述的抑制剂用于治疗或预防糖尿病。

在另一优选例中, 所述的抑制剂用于与抗 II 型糖尿病药物联合用药治疗或预防糖尿病。

- 15 本发明的第五方面, 提供了一种如本发明第一方面所述的式 I 化合物、其外消旋体、R-异构体、S-异构体或可药用盐在制备治疗或预防与糖尿病相关的代谢性疾病的药物中的用途; 优选地, 所述疾病选自下组: 糖尿病、肥胖、肝纤维化、代谢性疾病。

- 20 在另一优选例中, 所述的药物还包括抗 II 型糖尿病药物; 优选地, 所述的抗 II 型糖尿病药物选自下组: 二甲双胍、西他列汀、阿格列汀、维格列汀、罗格列酮、曲格列酮、达格列净、伊格列净、卡格列净、恩格列净、托格列净、埃格列净、鲁格列净, 或其组合。

本发明提供了一种治疗糖尿病的方法, 所述方法包括步骤: 给需要的对象施用治疗有效量的权利要求 1 所述的丙烯酸类化合物或其药学上可接受的盐、外消旋体、R-异构体或 S-异构体或它们的混合物。

- 25 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。

30 附图说明

图 1 显示了药理活性实施例 1-2 中各个实验的结果;

图 2 显示了 A57 对 KIX-KID 相互结合的影响;

图 3 显示了受试物口服一次后血糖曲线(图 3A), 血糖曲线下面积 UCA 分析(图 3B);

图 4 显示了 A57 及其类似物急性降血糖活性测试；

图 5 显示了 A57 降低丙酮酸耐受性实验中血糖水平（图 5A）；血糖曲线下面积分析 UCA (图 5B), Ttest 分析, *, $p < 0.05$;

图 6 显示了 A57 降低 db/db 糖尿病模型鼠血浆中甘油三脂（左）和总胆固醇（右）的水平。

具体实施方式

本发明人通过广泛而深入的研究，首次意外地发现一类结构新颖、性能优异的 CREB/CRTC2 互作抑制剂。在此基础上完成了本发明。

术语

在本发明中，所述卤素为 F、Cl、Br 或 I。

在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

在本发明中，术语“C1-C6 烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，非限制性地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基等；优选乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

在本发明中，术语“C1-C6 烷氧基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

在本发明中，术语“C2-C6 烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个双键的直链或支链烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。

在本发明中，术语“C2-C6 炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个三键的直链或支链炔基，非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基和己炔基等。

在本发明中，术语“C3-C10 环烷基”是指在环上具有 3 至 10 个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基等。术语“C3-C8 环烷基”、“C3-C7 环烷基”、和“C3-C6 环烷基”具有类似的含义。

在本发明中，术语“C3-C10 环烯基”是指在环上具有 3 至 10 个碳原子的环状烯基，非限制性地包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和环癸烯基等。术语“C3-C7 环烯基”具有类似的含义。

在本发明中，术语“芳环”或“芳基”具有相同的含义，优选地“芳基”为“C6-C12 芳基”或“C6-C10 芳基”。术语“C6-C12 芳基”是指在环上不含杂原子的具有 6 至 12 个碳原子的芳香族环基，如苯基、萘基等。术语“C6-C10 芳基”具有类似的含义。

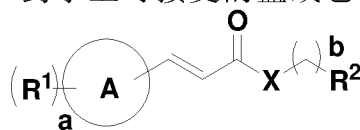
在本发明中，术语“芳香杂环”或“杂芳基”具有相同的含义，指包含一个到多个杂原子的杂芳族基团。这里所指的杂原子包括氧、硫和氮。例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

在本发明中，术语“3-12 元杂环基”是指在环上含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的饱和或不饱和的 3-12 元环基，例如二氧杂环戊基等。术语“3-7 元杂环基”具有类似的含义。

在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。环状取代基，例如杂环烷基，可以与另一个环相连，例如环烷基，从而形成螺二环系，例如，两个环具有一个共用碳原子。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但并不限于)：C1-8 烷基、C2-8 烯基、C2-8 炔基、C3-8 环烷基、3-至 12-元杂环基，芳基、杂芳基、卤素、羟基、羧基(-COOH)、C1-8 醛基、C2-10 酰基、C2-10 酯基、氨基、烷氧基、C1-10 磺酰基等。

作为 CREB/CRTC2 交互抑制剂的丙烯酸类化合物

本发明中，提供了一种具有如下通式 I 所示结构的丙烯酸衍生物类化合物，或者其外消旋体、R-异构体、S-异构体、药学上可接受的盐或它们的混合物：



I
通式 I

其中：

A 选自下组：3~12 元饱和碳环、3~12 元不饱和碳环、含有 1~8 个杂原子的 3~12 元杂环、C6~C10 芳环、或者含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元杂芳环；

R₁ 各自独立地选自下组：氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的 C1~C6 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C6 烷基-苯基、取代或未取代的 C1~C6 烷基-(含有 1~3 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、取代或未取代的 C2~C10 酰基、取代或未取代的 C2~C10 酯基、取代或未取代的 C6~C10 芳氧基、取代或未取代的 C1~C6 酰胺基、-OSO₂R₅、-OCOR₅、-COR₅、-SO₂R₅；

a 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11；

X 为 N(CH₂)_cR₃、O、或 S；

b 为 0、1、2、3、4、5；

c 为 0、1、2、3、4、5；

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组：无、氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的脒基(-C(=NH)NH₂)、取代或未取代的胍基(-NH-C(=NH)NH₂)、取代或未取代的 C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂环、取代或未取代的 C1~C6 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C6 烷基-(5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、取代或未取代的 C2~

C10 酰基、取代或未取代的 C2~C10 酯基、取代或未取代的 C1~C6 酰胺基、 $-\text{SO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{COR}_5$;

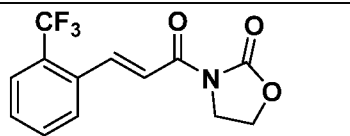
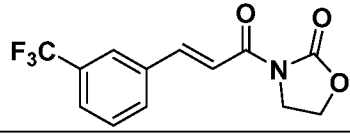
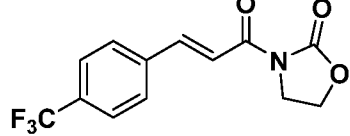
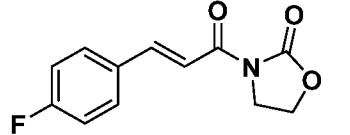
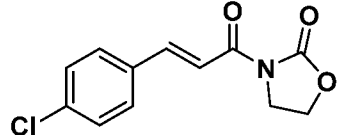
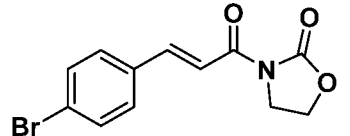
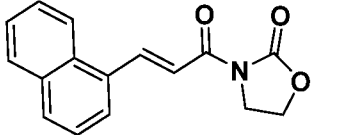
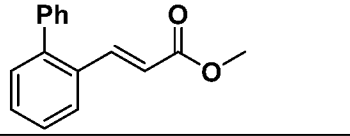
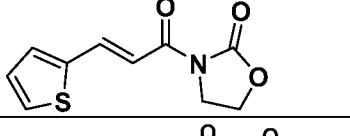
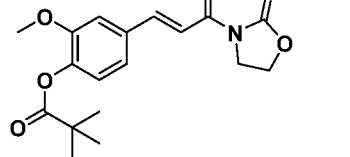
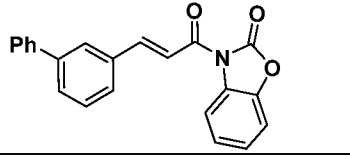
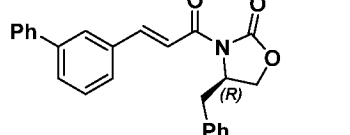
或 $-(\text{CH}_2)_b\text{R}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_c\text{R}_3$ 和相连的 X 原子共同构成选自下组的环: 取代或未取代的含有 1~8 个杂原子的 3~12 元杂环(包括单环或双环)、取代或未取代的含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元杂芳环(包括单环或双环);

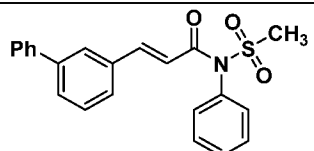
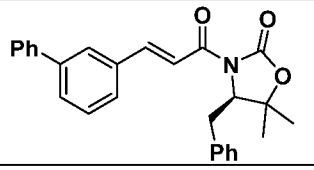
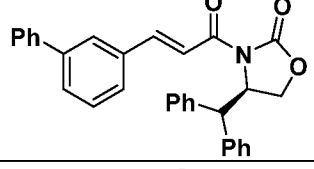
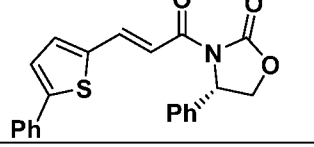
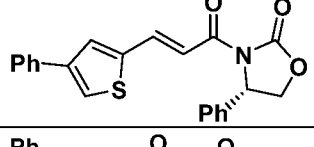
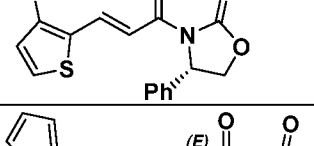
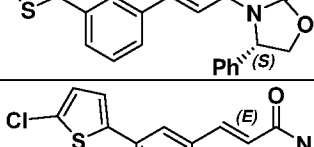
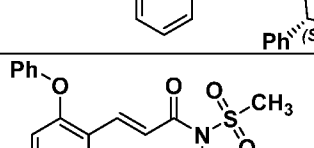
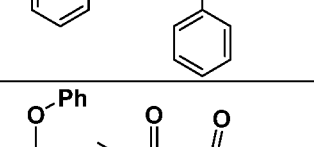
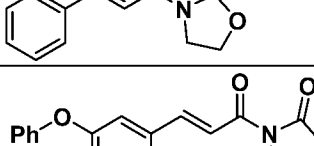
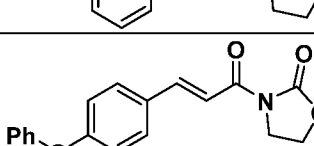
所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、氧原子(=O)、C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、C1~C6 烷氧基、C6~C10 芳基、含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂环、C1~C6 烷基-苯基、C1~C6 烷基二苯基、C1~C6 烷基-(5-7 元杂芳基)、C3~C12 环烷基、C2~C10 酰基、C2~C10 酯基、C6~C10 芳氧基、C1~C6 酰胺基、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}_5)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}_5)_2$ 、 $-\text{COR}_5$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{OCOR}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_5$;

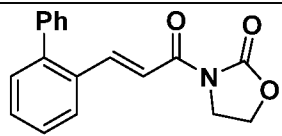
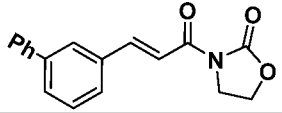
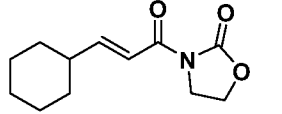
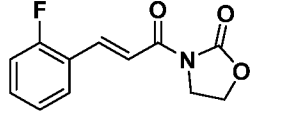
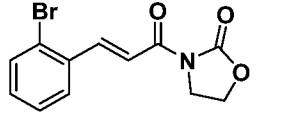
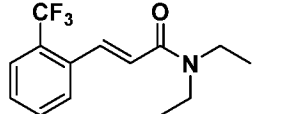
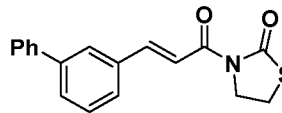
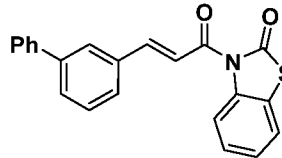
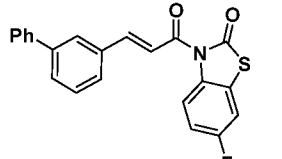
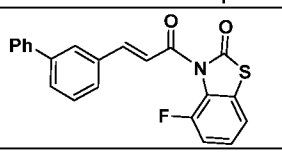
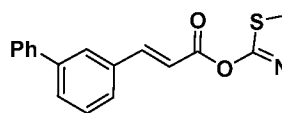
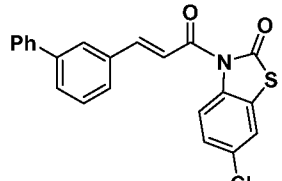
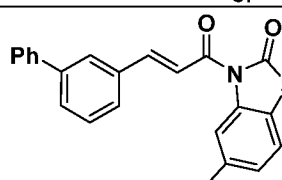
R_5 选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、氧原子(=O)、C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、C1~C6 烷氧基、C6~C10 芳基、含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、C1~C6 烷基苯基、C1~C6 烷基 5-7 元杂芳基、C3~C12 环烷基、C2~C10 酰基、C2~C10 酯基、C2~C10 芳氧基、C1~C6 酰胺基。

在本发明更优选的实施方案中, 本发明的通式 I 及通式 II 的化合物优选为如下具体化合物:

编号	结构	中文名称
A1		(E)-3-(3-(邻甲苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A2		(E)-3-(3-(间甲苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A3		(E)-3-(3-(对甲苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A4		(E)-3-(3-(2-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A5		(E)-3-(3-(3-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A6		(E)-3-(3-(4-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮

A7		(<i>E</i>)-3-(3-(2-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A8		(<i>E</i>)-3-(3-(3-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A9		(<i>E</i>)-3-(3-(4-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A10		(<i>E</i>)-3-(3-(4-氟苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A11		(<i>E</i>)-3-(3-(4-氯苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A12		(<i>E</i>)-3-(3-(4-溴苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A13		(<i>E</i>)-3-(3-(萘-1-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A14		(<i>E</i>)-3-([1,1'-联苯基]-2-基)丙烯酸甲酯
A15		(<i>E</i>)-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A16		(<i>E</i>)-3-(3-(3-甲氧基-4-特戊酰氧基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A17		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噁唑-2(3 <i>H</i>)-酮
A18		(<i>R,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮

A19		(<i>E</i>)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)- <i>N</i> -(甲磺酰基)- <i>N</i> -苯基丙烯酰胺
A20		(<i>R,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苄基-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮
A21		(<i>R,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-二苯甲基噁唑烷-2-酮
A22		(<i>S,E</i>)-4-苯基-3-(3-(5-苯基噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A23		(<i>S,E</i>)-4-苯基-3-(3-(4-苯基噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A24		(<i>S,E</i>)-4-苯基-3-(3-(3-苯基噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A25		(<i>S,E</i>)-4-苯基-3-(3-(3-(噻吩-2-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A26		(<i>S,E</i>)-3-(3-(3-(5-氯噻吩-2-基)苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A27		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(甲磺酰基)-3-(2-苯氧基苯基)- <i>N</i> -苯基丙烯酰胺
A28		(<i>E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A29		(<i>E</i>)-3-(3-(3-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A30		(<i>E</i>)-3-(3-(4-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮

A31		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A32		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A33		(<i>E</i>)-3-(3-环己基丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A34		(<i>E</i>)-3-(3-(2-氟苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A35		(<i>E</i>)-3-(3-(2-溴苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A36		(<i>E</i>)- <i>N,N</i> -二乙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)丙烯酰胺
A37		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮
A38		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A39		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-氟苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A40		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-氟苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A41		苯并[d]噻唑烷-2-基, (<i>E</i>)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸酯
A42		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-氯苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A43		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-5-氯苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮

A44		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-三氟甲基苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A45		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-甲氧基苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A46		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-硝基苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A47		(<i>R,E</i>)-4-苄基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-噁唑烷-2-酮
A48		(<i>R,E</i>)-4-苄基-5,5'-二甲基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-噁唑烷-2-酮
A49		(<i>E</i>)- <i>N</i> -环丙基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A50		(<i>E</i>)- <i>N</i> -环己基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A51		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A52		(2 <i>E</i> ,2' <i>E</i>)-1,1'-(哌嗪-1,4-二基)双(3-(2-三氟甲基苯基)丙-2-烯-1-酮)
A53		(<i>E</i>)-1-吗啡啉-3-(2-三氟甲基苯基)丙-2-烯-1-酮
A54		(<i>E</i>)- <i>N</i> -甲磺酰基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A55		(<i>E</i>)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)- <i>N</i> -(<i>N</i> -苄基甲脒基)丙烯酰胺

A56		(E)-N-(N-(N,N-二甲基甲脒基)甲脒基)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A57		(S,E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A58		(R,E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A59		(S,E)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A60		(R,E)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A61		(S,E)-3-(3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A62		(S,E)-3-(3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A63		(S,E)-3-(3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A64		(E)-N-甲脒基-3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺
A65		(E)-N-甲脒基-3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺
A66		(E)-N-甲脒基-3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺
A67		(E)-N-(N-苄基甲脒基)-3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺

A68		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(<i>N</i> -苄基甲脒基)-3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺
A69		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(<i>N</i> -苄基甲脒基)-3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺
A70		(<i>E</i>)- <i>N</i> -甲脒基-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰胺
A71		(<i>S,E</i>)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A72		(<i>R,E</i>)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A73		(<i>E</i>)- <i>N</i> -甲脒基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A74		(<i>E</i>)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)- <i>N</i> -甲脒基丙烯酰胺
A75		(<i>E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A76		(<i>E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A77		(<i>E</i>)-6-氟-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A78		(<i>E</i>)-4-氟-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A79		(<i>E</i>)-6-氯-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮

A80		(<i>E</i>)-5-氯-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A81		(<i>E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A82		(<i>E</i>)-6-甲氧基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A83		(<i>E</i>)-6-硝基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A84		(<i>E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A85		(<i>R,E</i>)-4-苄基-5,5-二甲基-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A86		(<i>R,E</i>)-4-苄基-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A87		苯并[d]噻唑-2-基, (<i>E</i>)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸酯
A88		(<i>R,E</i>)-4-二苯甲基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A89		(<i>E</i>)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮

A90		(<i>E</i>)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[<i>d</i>]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A91		(<i>E</i>)-6-氟-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[<i>d</i>]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A92		(<i>E</i>)-4-氟-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[<i>d</i>]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A93		(<i>E</i>)-6-氯-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[<i>d</i>]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A94		(<i>E</i>)-5-氯-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[<i>d</i>]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A95		(<i>E</i>)-6-三氟甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[<i>d</i>]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A96		(<i>E</i>)-6-甲氧基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[<i>d</i>]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A97		(<i>E</i>)-6-硝基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[<i>d</i>]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A98		(<i>E</i>)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[<i>d</i>]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A99		(<i>R,E</i>)-4-苄基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮

A100		(<i>R,E</i>)-4-苄基-5,5-二甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A101		(<i>R,E</i>)-4-二苯甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A102		(<i>E</i>)- <i>N</i> -甲磺酰基- <i>N</i> -苯基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A103		苯并[d]噁唑烷-2-基, (<i>E</i>)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸酯
A104		(<i>E</i>)-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A105		(<i>S,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-(4-氟苯基)噁唑烷-2-酮
A106		(<i>S,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮
A107		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮
A108		(<i>S,E</i>)-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A109		(<i>S,E</i>)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A110		(<i>S,E</i>)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A111		(<i>E</i>)-6-氯-3-(3-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮

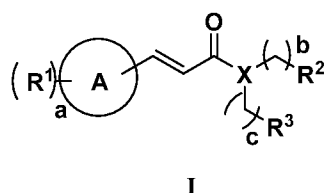
A112		(E)-6-氯-3-(3-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A113		(E)-6-氯-3-(3-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A114		(E)-6-氯-3-(3-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A115		(E)-6-氯-3-(3-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A116		(E)-6-氯-3-(3-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A117		(E)-6-氯-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A118		(E)-6-氯-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A119		(E)-6-氯-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A120		(E)-4-苄基-3-(3-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮

A121		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A122		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A123		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A124		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A125		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A126		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A127		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A128		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A129		(<i>E</i>)-(3'-(3-氧代-3-(2-氧代苯并[d]噁唑烷-3(2 <i>H</i>)-基)-1-丙烯-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯
A130		(<i>E</i>)-3-(3-(4'-氨基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-3(2 <i>H</i>)-酮
A131		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮

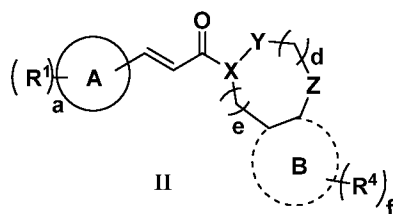
活性成分

本发明化合物可以是如下通式 I 及通式 II 所示结构的丙烯酸衍生物类化合物或者其外消旋体、R-异构体、S-异构体、药学上可接受的盐或它们的混合物：

5 通式 I



通式 II



各个基团的定义同前。

10 本发明的化合物具有不对称中心、手性轴和手性平面，并且可以以外消旋体、R-异构体或 S-异构体的形式存在。本领域技术人员能够采用常规技术手段由外消旋体拆分获得 R-异构体和/或 S-异构体。

15 本发明提供了通式 I 及通式 II 化合物的可药用的盐，具体地为通式 I 及通式 II 化合物与无机酸或有机酸反应形成常规的可药用盐。例如，常规的可药用盐可通过通式 I 及通式 II 化合物与无机酸或有机酸反应制得，所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、氨基磺酸和磷酸等，以及所述有机酸包括柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、萘磺酸、乙磺酸、萘二磺酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、富马酸、琥珀酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、硬脂酸、扑酸、羟基马来酸、苯乙酸、苯甲酸、水杨酸、谷氨酸、抗坏血酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸和羟乙磺酸等；或者通式 I 及通式 II 化合物与无机碱形成的钠盐、钾盐、钙盐、铝盐或铵盐；或者通式 I 及通式 II 化合物与有机碱形成的甲胺盐、乙胺盐或乙醇胺盐。

20

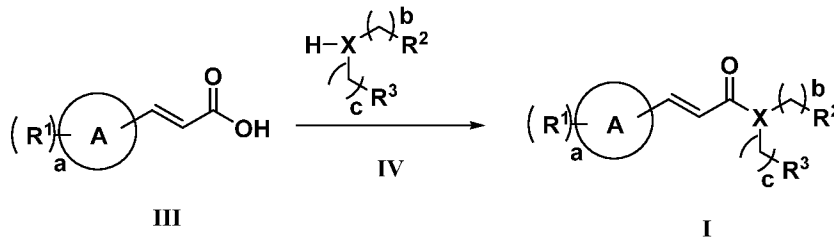
制备方法

25 本发明另一方面提供了一种通式 I 及通式 II 表示的化合物的制备方法，该制备方法按照如下方案 1 及方案 2 进行。

式(I)化合物可以通过以下方案 1 所示的方法制备

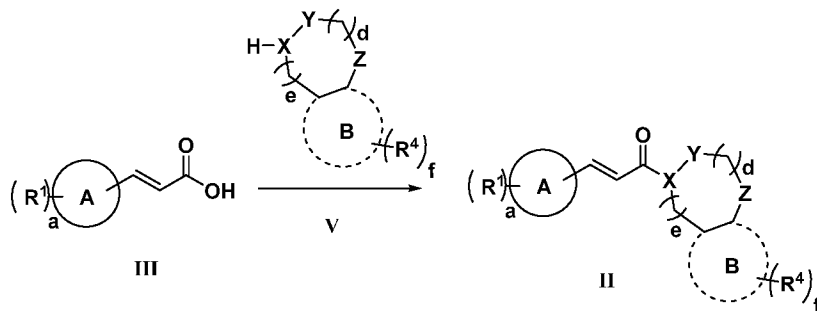
以下方案中使用的结构式和 R 基团标号仅在本部分使用。式(III)化合物、式(IV)化合物和式(V)化合物可市场上获得或可使用本领域的常规技术合成。

方案一：



通式(I)的化合物可以方便的通过方案一所示的方法制备, 化合物(III)在碱性条件下(例如三乙胺)被羧基活化试剂(例如 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐)活化, 和式(IV)化合物于室温反应, 缩合得到式(I)化合物。

5 方案二:



通式(II)的化合物可以方便的通过方案一所示的方法制备, 化合物(III)在碱性条件下(例如三乙胺)被羧基活化试剂(例如特戊酰氯)活化, 和式(V)化合物于室温反应, 缩合得到式(II)化合物。

10

药物组合物

本发明的另一方面提供了一种药物组合物, 其含有治疗有效量的选自上述通式 I 及通式 II 的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体中的一种或多种, 以及任选地, 一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。所述辅料例如为气味剂、香味剂、甜味剂等。

15

本发明所提供的药物组合物优选含有重量比为 1-99% 的活性成份, 其优选的比例是, 通式 I 及通式 II 化合物作为活性成分占总重量的 65wt%~99wt%, 其余部分为药学可接受的载体、稀释液或溶液或盐溶液。

20

本发明所提供的化合物和药物组合物可以是多种形式, 如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、溶液状、悬浮液和 aerosol 剂等, 并可以存在于适宜的固体或液体的载体或稀释液中和适宜的用于注射或滴注的消毒器具中。

25

本发明的药物组合物的各种剂型可按照药学领域的常规制备方法制备。其制剂配方的单位计量中包含 1 mg-700 mg 通式 I 及通式 II 化合物, 优选地, 制剂配方的单位计量中包含 25 mg-300 mg 通式 I 及通式 II 化合物。

30

本发明的化合物和药物组合物可对哺乳动物临床使用, 包括人和动物, 可以通过口、鼻、皮肤、肺或者胃肠道等的给药途径。最优选为口服。最优选日剂量为 50-1400 mg/kg 体重, 一次性服用, 或 25-700 mg/kg 体重分次服用。不管用何种服用方法, 个人的最佳剂量应依据具体的治疗而定。通常情况下是从小剂量开始, 逐渐增加剂量一直到找到最适合的剂量。

本发明的又一方面提供了一种 CREB/CRTC2 互作抑制剂, 其包含选自上述通式 I

及通式 II 所示的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种，以及任选地一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

5 本发明的化合物和组合物用于治疗 and 预防与 CREB/CRTC2 互作抑制剂相关的糖尿病等疾病，所述疾病包括，但不限于，各型糖尿病、高脂血症等疾病。

因此，本发明的又一方面提供了上述通式 I 及通式 II 所示的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物在制备用于治疗与 CREB/CRTC2 互作抑制剂相关的糖尿病等疾病，例如糖尿病等疾病的药物中的用途。

10 本发明的又一个方面提供了一种治疗与糖尿病等疾病相关的糖尿病等疾病，例如二型糖尿病等疾病的方法，其包括向需要该治疗的患者给药选自上述通式 I 及通式 II 所示的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种。

本发明的主要优点包括如下：

15 本发明提供了一种通式 I 及通式 II 所示的丙烯酸衍生物类化合物或其药学上可接受的盐、外消旋体、R-异构体或 S-异构体或它们的混合物。

本发明还提供了上述化合物的制备方法。

20 本发明还提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的选自上述丙烯酸衍生物类化合物或其药学上可接受的盐、外消旋体、R-异构体或 S-异构体或它们的混合物中的一种或多种。

本发明还提供了一种 CREB/CRTC2 互作抑制剂，其包含选自上述丙烯酸衍生物类化合物或其药学上可接受的盐、外消旋体、R-异构体或 S-异构体或它们的混合物中的一种或多种。

25 本发明还提供了上述丙烯酸衍生物类化合物或其药学上可接受的盐、外消旋体、R-异构体或 S-异构体或它们的混合物在制备用于治疗或预防 CREB/CRTC2 互作抑制剂相关疾病(例如糖尿病、高脂血症等疾病)的药物中的用途。

本发明还提供了一种治疗或预防 CREB/CRTC2 互作抑制剂相关疾病的方法。

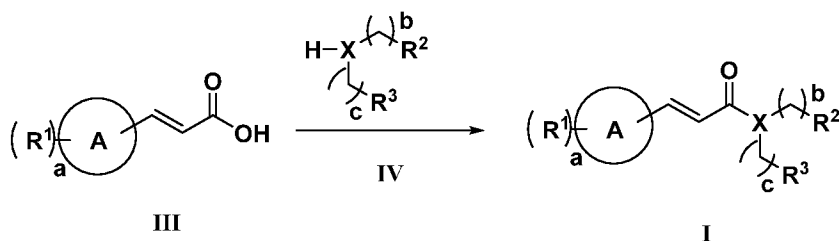
30 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

35 **制备方法：**

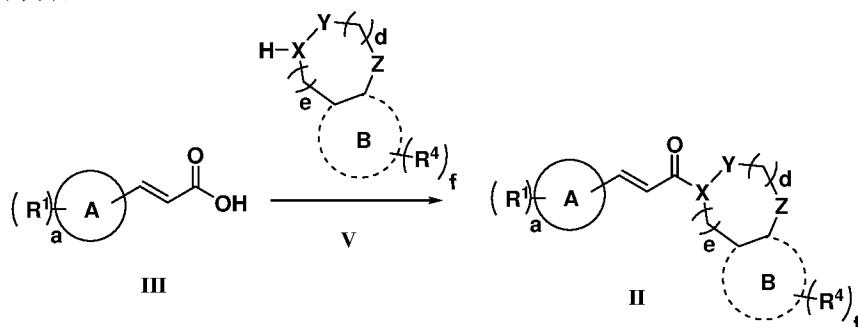
根据本发明的作为活性成分的丙烯酸衍生物类化合物的制备方法可以选用如下方案 1 或方案 2：

方案一：



通式(I)的化合物可以方便的通过方案一所示的方法制备, 化合物(III)在碱性条件下(例如三乙胺)被羧基活化试剂(例如 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐)活化, 和式(IV)化合物于室温反应, 缩合得到式(I)化合物。

5 方案二:



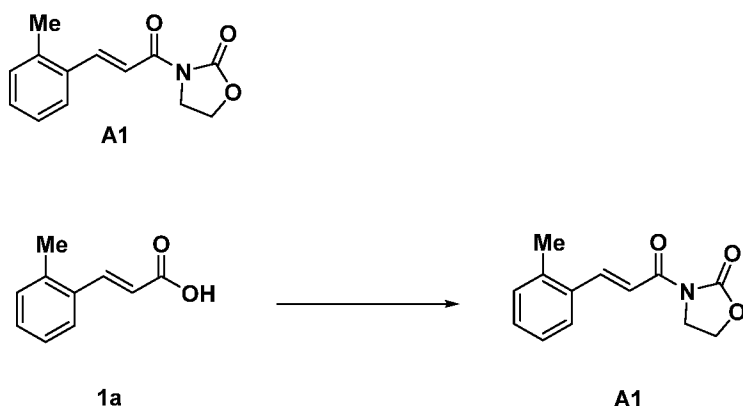
通式(II)的化合物可以方便的通过方案一所示的方法制备, 化合物(III)在碱性条件下(例如三乙胺)被羧基活化试剂(例如特戊酰氯)活化, 和式(V)化合物于室温反应, 缩合得到式(II)化合物。

10

在以下的实施例中将进一步举例说明本发明。这些实施例仅用于说明本发明, 但不以任何方式限制本发明。

实施例 1 (E)-3-(3-(邻甲苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮

15



(E)-3-(3-(邻甲苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A1

20 将化合物(E)-3-(3-(邻甲苯基)丙烯酸 1a(400.0 mg, 2.47 mmol)和三乙胺(685.6 μ L, 4.93 mmol)溶解于超干二氯甲烷中, 氩气保护, 于-78 $^{\circ}$ C条件下加入特戊酰氯(364.5 μ L, 2.96 mmol), 移至室温搅拌 1 小时, 再于-78 $^{\circ}$ C条件下加入噁唑烷-2-酮(214.8 mg, 2.47 mmol)和氯化锂(104.5 mg, 2.47 mmol), 室温搅拌 12 小时, TLC 监测反应完全后, 加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩,

粗产物经柱层析得目标产物 A1(490 mg, 白色固体), 产率 85.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 4.47 – 4.37 (m, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 2.41 (s, 3H). LRMS (ESI): 232.09 [M+H]⁺。

5

实施例 2 (*E*)-3-(3-(间甲基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A2

将(*E*)-3-(邻甲基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(间甲基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(间甲基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A2(产率 82.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.36 (dt, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.42 (td, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 2H), 4.00 (td, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H). LRMS (ESI): 232.09 [M+H]⁺。

10

实施例 3 (*E*)-3-(3-(对甲基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A3

将(*E*)-3-(邻甲基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(对甲基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(对甲基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A3(产率 85.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.39 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H). LRMS (ESI): 232.09 [M+H]⁺。

15

实施例 4 (*E*)-3-(3-(2-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A4

将(*E*)-3-(邻甲基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-甲氧基苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(2-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A4(产率 87.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). LRMS (ESI): 248.08 [M+H]⁺。

25

实施例 5 (*E*)-3-(3-(3-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A5

将(*E*)-3-(邻甲基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(3-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A5(产率 87.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 4.00 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). LRMS (ESI): 248.08 [M+H]⁺。

30

35

实施例 6 (*E*)-3-(3-(4-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A6

将(*E*)-3-(邻甲基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4-甲氧基苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(4-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A6(产率 82.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.03

(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.41 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). LRMS (ESI): 248.08 [M+H]⁺.

实施例 7 (*E*)-3-(3-(2-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A7

5 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(2-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A7(产率 81.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 – 7.78 (m, 5H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H), 4.02 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H). LRMS (ESI): 286.06 [M+H]⁺.

10 实施例 8 (*E*)-3-(3-(3-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A8

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3-三氟甲基苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(3-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A8(产率 80.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H), 4.02 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H). LRMS (ESI): 286.06 [M+H]⁺.

实施例 9 (*E*)-3-(3-(4-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A9

20 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4-三氟甲基苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(4-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A9(产率 85.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 – 7.87 (m, 3H), 7.85 – 7.79 (m, 3H), 4.43 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 2H). LRMS (ESI): 286.06 [M+H]⁺.

实施例 10 (*E*)-3-(3-(4-氟苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A10

25 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4-氟苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(4-氟苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A10(产率 89.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (s, 2H), 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 4.42 (dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H). LRMS (ESI): 236.06 [M+H]⁺.

实施例 11 (*E*)-3-(3-(4-氯苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A11

30 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4-氯苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(4-氯苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A11(产率 91.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H), 4.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H). LRMS (ESI): 252.03 [M+H]⁺.

35 实施例 12 (*E*)-3-(3-(4-溴苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A12

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4-溴苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(4-溴苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A12(产率 91.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, J

= 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.42 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H). LRMS (ESI): 295.98, 297.98 [M+H]⁺.

实施例 13 (*E*)-3-(3-(萘-1-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A13

5 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(萘-1-基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(萘-1-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A13(产率 87.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 2H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.69 – 7.58 (m, 3H), 4.45 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 2H). LRMS (ESI): 268.09 [M+H]⁺.

10

实施例 14 (*E*)-3-([1,1'-联苯基]-2-基)丙烯酸甲酯 A14

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-2-基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-2-基)丙烯酸甲酯 A14(产率 95.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.40 (s, 4H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 6.41 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H). LRMS (ESI): 239.10 [M+H]⁺.

15

实施例 15 (*E*)-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A15

20 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(噻吩-2-基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A15(产率 87.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 5.0, 2.9, 0.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H). LRMS (ESI): 224.03 [M+H]⁺.

25 实施例 16 (*E*)-3-(3-(3-甲氧基-4-特戊酰氧基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A16

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-((3-甲氧基-4-特戊酰氧基)苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(3-甲氧基-4-特戊酰氧基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A16(产率 73.8%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). LRMS (ESI): 348.14 [M+H]⁺.

30

实施例 17 (*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3*H*)-酮 A17

35 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为苯并[d]噁唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3*H*)-酮 A17(产率 80.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 3H), 7.66 – 7.44 (m, 7H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 1H). LRMS (ESI): 342.11 [M+H]⁺.

实施例 18 (*R,E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮 A18

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)苯基丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到
5 (*R,E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮 A18(产率 80.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 7.8, 4.7, 2.2 Hz, 3H), 7.64 (ddt, *J* = 11.8, 7.4, 2.2 Hz, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 3H), 4.62 – 4.49 (m, 2H), 4.41 – 4.29 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 12.3, 6.5 Hz, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 1H). LRMS (ESI): 384.15 [M+H]⁺.

10

实施例 19 (*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)-*N*-(甲磺酰基)-*N*-苄基丙烯酰胺 A19

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)苯基丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 *N*-苄基甲磺酰胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)-*N*-(甲磺酰基)-*N*-苄基丙烯酰胺 A19(产率 80.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.63 (s, 3H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H),
15 7.57 – 7.34 (m, 8H), 7.21 (tt, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H). LRMS (ESI): 378.11 [M+H]⁺.

实施例 20 (*R,E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苄基-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮 A20

20 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)苯基丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-苄基-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苄基-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮 A20(产率 85.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 4H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.39 (ddt, *J* = 8.0, 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m,
25 4H), 7.19 (ddt, *J* = 9.4, 6.2, 3.4 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 12.4, 7.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 12.3, 7.0 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 19.9 Hz, 6H). LRMS (ESI): 412.18 [M+H]⁺.

实施例 21 (*R,E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-二苯甲基噁唑烷-2-酮 A21

30 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)苯基丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-二苯甲基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-二苯甲基噁唑烷-2-酮 A21(产率 89.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 7.69 – 7.57 (m, 3H), 7.55 – 7.34 (m, 10H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.80 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): 460.18 [M+H]⁺.

35

实施例 22 (*S,E*)-4-苄基-3-(3-(5-苯基噁吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A22

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(5-苯基噁吩-2-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换

为(*S,E*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-4-苯基-3-(3-(5-苯基噁吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A22(产率 91.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 3H), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 5.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 11.4, 6.9 Hz, 1H). LRMS (ESI): 376.09 [M+H]⁺。

实施例 23 (*S,E*)-4-苯基-3-(3-(4-苯基噁吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A23

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4-苯基噁吩-2-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-4-苯基-3-(3-(4-苯基噁吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A23(产率 92.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 – 7.77 (m, 3H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 7.42 (dtdd, *J* = 9.3, 7.1, 4.5, 3.0 Hz, 5H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 5.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): 376.09 [M+H]⁺。

实施例 24 (*S,E*)-4-苯基-3-(3-(3-苯基噁吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A24

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3-苯基噁吩-2-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-4-苯基-3-(3-(3-苯基噁吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A24(产率 90.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 – 7.77 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.54 (ddt, *J* = 20.0, 8.0, 1.8 Hz, 4H), 7.48 – 7.33 (m, 4H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 5.48 (dd, *J* = 7.5, 6.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): 376.09 [M+H]⁺。

实施例 25 (*S,E*)-4-苯基-3-(3-(3-(噁吩-2-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A25

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3-(噁吩-2-基)苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-4-苯基-3-(3-(3-(噁吩-2-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A25(产率 87.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.62 (q, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): 376.09 [M+H]⁺。

实施例 26 (*S,E*)-3-(3-(3-(5-氯噁吩-2-基)苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A26

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3-(5-氯噁吩-2-基)苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-3-(3-(3-(5-氯噁吩-2-基)苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A26(产率 81.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.47 (m, 7H), 7.31 (dd, *J* = 8.2, 6.6 Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.10

(dd, $J = 11.4, 6.9$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 410.05 $[M+H]^+$ 。

实施例 27 (*E*)-*N*-甲磺酰基-3-(2-苯氧基苯基)-*N*-苯基丙烯酰胺 A27

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为
5 *N*-苯基甲磺酰胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-*N*-甲磺酰基-3-(2-
苯氧基苯基)-*N*-苯基丙烯酰胺 A27(产率 85.3%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97
(dd, $J = 15.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.60 – 7.34 (m, 8H), 7.21 (dtt, $J = 7.6, 3.9, 2.0$ Hz, 2H), 7.14 (tt, J
= 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H). LRMS
(ESI): 394.10 $[M+H]^+$ 。

10

实施例 28 (*E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A28

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂
及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A28(产率
89.3%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.50 –
15 7.44 (m, 1H), 7.41 (tq, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.27 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.17 (tt, $J = 7.4,$
1.2 Hz, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 6.96 (dt, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.40 (td, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 2H),
4.01 – 3.91 (m, 2H). LRMS (ESI): 310.10 $[M+H]^+$ 。

实施例 29 (*E*)-3-(3-(3-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A29

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3-苯氧基苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂
及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(3-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A29(产率
82.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 4H), 7.31 (dd,
 $J = 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 3H), 4.45 – 4.36 (m, 2H), 4.03 –
3.94 (m, 2H). LRMS (ESI): 310.10 $[M+H]^+$ 。

25

实施例 30 (*E*)-3-(3-(4-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A30

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4-苯氧基苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂
及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(4-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A30(产率
88.1%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H),
30 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 7.06 (ddd, $J = 7.8, 5.7, 1.9$
Hz, 4H), 4.40 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H). LRMS (ESI): 310.10 $[M+H]^+$ 。

实施例 31 (*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A31

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-2-基)丙烯酸, 其余所需原料、
35 试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A31(产率 86.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 – 7.78 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 15.8,$
1.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.39 (m, 6H), 7.33 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 4.47 – 4.36 (m, 2H), 3.95 (m,
2H). LRMS (ESI): 294.11 $[M+H]^+$ 。

实施例 32 (*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A32

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A32(产率 88.3%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.78 – 7.68 (m, 4H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.02 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H). LRMS (ESI): 294.11 [M+H]⁺。

实施例 33 (*E*)-3-(3-环己基丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A33

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-环己基丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-环己基丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A33(产率 85.1%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.12 (dd, *J* = 15.6, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 3.92 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 2.21 (qd, *J* = 8.0, 7.3, 4.5 Hz, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 4H), 1.63 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.36 – 1.23 (m, 2H), 1.14 (pd, *J* = 13.3, 12.7, 3.7 Hz, 3H). LRMS (ESI): 224.12 [M+H]⁺。

实施例 34 (*E*)-3-(3-(2-氟苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A34

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-氟苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(2-氟苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A34(产率 92.1%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 2H), 4.01 (m, 2H). LRMS (ESI): 236.06 [M+H]⁺。

实施例 35 (*E*)-3-(3-(2-溴苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A35

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-溴苯基)丙烯酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(2-溴苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A35(产率 93.4%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (dd, *J* = 15.9, 1.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 3H), 7.50 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 4.43 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 2H), 4.01 (ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.7 Hz, 2H). LRMS (ESI): 295.98, 297.98 [M+H]⁺。

实施例 36 (*E*)-*N,N*-二乙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)丙烯酰胺 A36

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为二乙基胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-*N,N*-二乙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)丙烯酰胺 A36(产率 76.4%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). LRMS (ESI): 272.12 [M+H]⁺。

实施例 37 (*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A37

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替

换为噻唑烷-2-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮 A37(产率 89.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 7.66 – 7.44 (m, 7H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 3.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H). LRMS (ESI): 310.08 [M+H]⁺。

5

实施例 38 (*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A38

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替换为苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A38(产率 79.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 – 8.02 (m, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 5H), 7.67 (dd, *J* = 6.0, 3.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.51 (dt, *J* = 12.9, 7.4 Hz, 3H), 7.44 – 7.32 (m, 3H). LRMS (ESI): 358.08 [M+H]⁺。

10

实施例 39 (*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-氟苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A39

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替换为 6-氟苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-氟苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A39(产率 75.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (dd, *J* = 7.5, 5.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 5H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 9.1, 7.4, 2.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): 376.07 [M+H]⁺。

15

20

实施例 40 (*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-氟苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A40

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替换为 4-氟苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-氟苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A40(产率 73.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73 (dt, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 7.68 (dt, *J* = 6.2, 1.9 Hz, 4H), 7.62 (dt, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H). LRMS (ESI): 376.07 [M+H]⁺。

25

实施例 41 苯并[*d*]噻唑烷-2-基, (*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸酯 A41

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替换为苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到苯并[*d*]噻唑烷-2-基, (*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸酯 A41(产率 51.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dtd, *J* = 6.2, 4.4, 3.8, 2.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 4H), 7.70 – 7.56 (m, 2H), 7.54 – 7.42 (m, 3H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H). LRMS (ESI): 358.08 [M+H]⁺。

30

35

实施例 42 (*E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-氯苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A42

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替

换为 6-氯苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到
(E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-氯苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A42(产率 82.1%)。 ¹H
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 – 7.91 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m,
3H), 7.62 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.49 –
5 7.34 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): 392.04 [M+H]⁺。

实施例 43 (E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-5-氯苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A43

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替
换为 5-氯苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到
10 (E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-5-氯苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A43(产率 79.0%)。 ¹H
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 3H), 7.70 – 7.66 (m,
3H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 4H), 7.43 – 7.36 (m, 1H). LRMS (ESI): 392.04
[M+H]⁺。

15 实施例 44 (E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-三氟甲基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A44

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替
换为 6-三氟甲基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，
得到(E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-三氟甲基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A44(产率
20 85.5%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 6H), 7.66
– 7.55 (m, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 1H). LRMS (ESI): 426.07 [M+H]⁺。

实施例 45 (E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-甲氧基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A45

25 将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替
换为 6-甲氧基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得
到(E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-甲氧基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A45(产率
82.6%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.69 (m, 5H), 7.66
– 7.53 (m, 3H), 7.49 (dd, *J* = 8.2, 6.8 Hz, 2H), 7.39 (ddt, *J* = 8.0, 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*
30 = 1.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). LRMS (ESI): 388.09 [M+H]⁺。

实施例 46 (E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-硝基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A46

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替
换为 6-硝基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到
35 (E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-硝基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A46(产率 70.6%)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (dd,
J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 5H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.51 (dt, *J* = 18.8, 7.4 Hz, 3H),
7.44 – 7.34 (m, 1H). LRMS (ESI): 403.07 [M+H]⁺。

实施例 47 (*R,E*)-4-苄基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-噁唑烷-2-酮 A47

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-4-苄基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-噁唑烷-2-酮 A47(产率 83.5%)。¹H NMR (400 MHz,

5 DMSO-*d*₆) δ 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.24 – 7.01 (m, 7H), 4.56 (dd, *J* = 11.2, 6.9 Hz, 1H), 4.47 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H). LRMS (ESI): 400.15 [M+H]⁺。

10 实施例 48 (*R,E*)-4-苄基-5,5'-二甲基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-噁唑烷-2-酮 A48

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-苄基-5,5'-二甲基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-4-苄基-5,5'-二甲基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-噁唑烷-2-酮 A48(产率 86.2%)。¹H

15 NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 7.5, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 5H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 7.14 – 7.01 (m, 3H), 4.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 12.3, 7.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 12.3, 7.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). LRMS (ESI): 428.18 [M+H]⁺。

20 实施例 49 (*E*)-*N*-环丙甲基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A49

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为环丙基胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-*N*-环丙基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A49(产率 87.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.94

25 – 7.83 (m, 2H), 7.76 (td, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 7.4, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.01 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.52 – 0.38 (m, 2H), 0.31 – 0.17 (m, 2H). LRMS (ESI): 270.10 [M+H]⁺。

实施例 50 (*E*)-*N*-环己基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A50

30 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为环己基胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-*N*-环己基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A50(产率 76.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.14 (dt, *J* = 13.1, 6.8 Hz, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 3H), 1.72 – 1.44 (m, 5H). LRMS (ESI): 298.13 [M+H]⁺。

35

实施例 51 (*E*)-*N*-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A51

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 2,4-二甲氧基苯基甲胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-*N*-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A51(产率 77.6%)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.45 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.80 (q, J = 10.2, 9.1 Hz, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 1H), 6.80 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.53 – 6.42 (m, 1H), 4.30 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). LRMS (ESI): 366.12 [M+H]⁺.

5

实施例 52 (*2E,2'E*)-1,1'-(哌嗪-1,4-二基)双(3-(2-三氟甲基苯基)丙-2-烯-1-酮) A52

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为盐酸哌嗪, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*2E,2'E*)-1,1'-(哌嗪-1,4-二基)双(3-(2-三氟甲基苯基)丙-2-烯-1-酮) A52(产率 97.2%)。 ¹H NMR (400 MHz,

10 DMSO- d_6) δ 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.87-7.71 (m, 6H), 7.63 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.66 (s, 4H). LRMS (ESI): 483.14 [M+H]⁺.

实施例 53 (*E*)-1-吗啡啉-3-(2-三氟甲基苯基)丙-2-烯-1-酮 A53

15 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为吗啡啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-1-吗啡啉-3-(2-三氟甲基苯基)丙-2-烯-1-酮 A53(产率 90.9%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84-7.68 (m, 3H), 7.59 (q, J = 10.0, 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.54 (m, 6H). LRMS (ESI): 286.10 [M+H]⁺.

20 实施例 54 (*E*)-*N*-甲磺酰基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A54

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为甲磺酰胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-*N*-甲磺酰基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A54(产率 88.9%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 7.95 – 7.74 (m, 5H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 6.73 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H). LRMS
25 (ESI): 294.03 [M+H]⁺.

实施例 55 (*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)-*N*-(*N*-苄基甲脒基)丙烯酰胺 A55

30 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 1-苄基胍, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)-*N*-(*N*-苄基甲脒基)丙烯酰胺 A55(产率 40.5%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 7.66 – 7.53 (m, 4H), 7.48 (td, J = 7.4, 6.1 Hz, 3H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.39 – 7.22 (m, 3H), 6.89 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H). LRMS (ESI): 356.17 [M+H]⁺.

35 实施例 56 (*E*)-*N*-(*N*-(*N,N*-二甲基甲脒基)甲脒基)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A56

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 *N,N*-二甲双胍, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-*N*-(*N*-(*N,N*-二甲基甲脒基)甲脒基)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A56(产率 75.9%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (dq, J = 15.6, 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H),

7.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 3.18 – 3.02 (m, 6H). LRMS (ESI): 328.13 [M+H]⁺.

实施例 57 (*S,E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A57

- 5 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A57(产率 89.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.81 – 7.66 (m, 5H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 6H), 5.61 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 1H),
10 4.27 – 4.20 (m, 1H). LRMS (ESI): 370.14 [M+H]⁺.

实施例 58 (*R,E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A58

- 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到
15 (*R,E*)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A58(产率 88.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.81 – 7.66 (m, 5H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 6H), 5.61 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H). LRMS (ESI): 370.14 [M+H]⁺.

20 实施例 59 (*S,E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A59

- 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A59(产率 90.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.47
25 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 4H), 7.35 – 7.25 (m, 4H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 386.13 [M+H]⁺.

实施例 60 (*R,E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A60

- 30 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A60(产率 90.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.47
(ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 4H), 7.35 – 7.25 (m, 4H), 7.18 – 7.13 (m, 1H),
35 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 386.13 [M+H]⁺.

实施例 61 (*S,E*)-3-(3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A61

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-3-(3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A61(产率 86.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.19 (m, 15H), 5.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.55 – 3.34 (m, 4H), 2.92 (dtd, *J* = 12.1, 6.2, 3.3 Hz, 2H). LRMS (ESI): 483.18 [M+H]⁺。

实施例 62 (*S,E*)-3-(3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A62

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-3-(3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A62(产率 87.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 – 7.95 (m, 2H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 7.70 – 7.43 (m, 6H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.39 – 7.19 (m, 3H), 5.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.89 (dddd, *J* = 11.6, 6.1, 5.2, 2.9 Hz, 2H), 3.52 (dddd, *J* = 12.2, 6.8, 5.7, 3.4 Hz, 2H), 3.11 – 2.99 (m, 2H). LRMS (ESI): 483.18 [M+H]⁺。

实施例 63 (*S,E*)-3-(3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A63

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-3-(3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A63(产率 85.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 1.0 Hz, 4H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 4H), 7.36 – 7.19 (m, 3H), 5.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 3.82 (dddd, *J* = 11.6, 6.1, 5.1, 2.5 Hz, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 3.05 (dddd, *J* = 12.1, 6.8, 5.7, 3.1 Hz, 2H). LRMS (ESI): 483.18 [M+H]⁺。

实施例 64 (*E*)-*N*-甲脒基-3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A64

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为盐酸胍, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-*N*-甲脒基-3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A64(产率 46.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 – 7.49 (m, 6H), 7.53 – 7.39 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 6.89 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.50 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H). LRMS (ESI): 379.17 [M+H]⁺。

实施例 65 (*E*)-*N*-甲脒基-3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A65

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为盐酸胍, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(E)-N-甲脒基-3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A65(产率 49.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.11 – 7.91 (m, 5H), 7.86 (dt, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 5H), 7.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.50 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H)。LRMS (ESI): 379.17 [M+H]⁺。

实施例 66 (E)-N-甲脒基-3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A66

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为盐酸胍, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(E)-N-甲脒基-3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A66(产率 51.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 4H), 7.69 – 7.53 (m, 6H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.50 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H)。LRMS (ESI): 379.17 [M+H]⁺。

实施例 67 (E)-N-(N-苄基甲脒基)-3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A67

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 1-苄基胍, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(E)-N-(N-苄基甲脒基)-3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A67(产率 75.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 – 7.50 (m, 7H), 7.54 – 7.36 (m, 4H), 7.36 – 7.22 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.50 (t, *J* = 4.3 Hz, 4H)。LRMS (ESI): 469.22 [M+H]⁺。

实施例 68 (E)-N-(N-苄基甲脒基)-3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A68

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 1-苄基胍, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(E)-N-(N-苄基甲脒基)-3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A68(产率 71.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 – 7.93 (m, 3H), 7.80 (dt, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 3H), 7.61 – 7.47 (m, 3H), 7.50 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.22 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.50 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H)。LRMS (ESI): 469.22 [M+H]⁺。

实施例 69 (E)-N-(N-苄基甲脒基)-3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A69

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 1-苄基胍, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(E)-N-(N-苄基甲脒基)-3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺 A69(产率

78.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.67 – 7.52 (m, 6H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.22 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.50 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H). LRMS (ESI): 469.22 [M+H]⁺。

5

实施例 70 (*E*)-*N*-甲脒基-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰胺 A70

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为盐酸胍, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-*N*-甲脒基-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰胺 A70(产率 51.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 15.0, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.14 (ddp, *J* = 7.7, 4.3, 1.9 Hz, 2H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H). LRMS (ESI): 282.12 [M+H]⁺。

10

实施例 71 (*S,E*)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A71

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A71(产率 90.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 4H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 5H), 5.59 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H). LRMS (ESI): 362.09 [M+H]⁺。

15

20

实施例 72 (*R,E*)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A72

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-苯基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮 A72(产率 90.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 4H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 5H), 5.59 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H). LRMS (ESI): 362.09 [M+H]⁺。

25

实施例 73 (*E*)-*N*-甲脒基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A73

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为盐酸胍, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-*N*-甲脒基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A73(产率 55.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 – 7.71 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 15.0, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.72 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): 258.08 [M+H]⁺。

30

35

实施例 74 (*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)-*N*-甲脒基丙烯酰胺 A74

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替

换为盐酸胍，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)-*N*-甲脒基丙烯酸酰胺 A74(产率 52.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.66 – 7.53 (m, 4H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H). LRMS (ESI): 266.12 [M+H]⁺。

5

实施例 75 (*E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸)噻唑烷-2-酮 A75

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替换为噻唑烷-2-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸)噻唑烷-2-酮 A75(产率 89.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (dd, *J* = 15.0, 0.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 3.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H). LRMS (ESI): 326.08 [M+H]⁺。

10

实施例 76 (*E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A76

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替换为苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A76(产率 79.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 – 8.00 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 4H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 7.12 – 7.01 (m, 3H). LRMS (ESI): 374.08 [M+H]⁺。

15

20

实施例 77 (*E*)-6-氟-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A77

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替换为6-氟苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-6-氟-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A77(产率 80.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 (dd, *J* = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 15.0, 0.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 2H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.14 (tt, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 4H). LRMS (ESI): 392.07 [M+H]⁺。

25

实施例 78 (*E*)-4-氟-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A78

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替换为4-氟苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-4-氟-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A78(产率 76.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 6H). LRMS (ESI): 392.07 [M+H]⁺。

30

35

实施例 79 (*E*)-6-氯-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A79

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸，将噻唑烷-2-酮替换为

6-氯苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(E)-6-氯-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A79(产率 85.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 15.2, 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.44 – 7.31 (m, 3H), 7.27 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (tt, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 3H). LRMS (ESI): 408.04 [M+H]⁺。

实施例 80 (E)-5-氯-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A80

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为5-氯苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(E)-5-氯-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A80(产率 79.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 11.2, 3.8 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 15.2, 7.6, 2.1 Hz, 2H), 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.14 (tt, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 3H). LRMS (ESI): 408.04 [M+H]⁺。

实施例 81 (E)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A81

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为6-三氟甲基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(E)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A81(产率 81.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 4H), 7.51 – 7.32 (m, 6H), 7.22 – 7.09 (m, 3H), 7.12 – 7.01 (m, 4H). LRMS (ESI): 442.06 [M+H]⁺。

实施例 82 (E)-6-甲氧基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A82

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为6-甲氧基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(E)-6-甲氧基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A82(产率 82.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 7.4, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.14 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.14 – 7.01 (m, 4H), 6.79 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). LRMS (ESI): 404.09 [M+H]⁺。

实施例 83 (E)-6-硝基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A83

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为6-硝基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(E)-6-硝基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮 A83(产率 72.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 15.0, 0.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 5H), 7.29 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (tt, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 3H). LRMS (ESI): 419.06 [M+H]⁺。

实施例 84 (*E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噁唑烷-2(3*H*)-酮 A84

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为苯并[*d*]噁唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噁唑烷-2(3*H*)-酮 A84(产率 76.3%)。¹H NMR (400 MHz,

5 DMSO-*d*₆) δ 8.14 – 8.06 (m, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.01 (m, 6H). LRMS (ESI): 358.10 [M+H]⁺。

实施例 85 (*R,E*)-4-苄基-5,5-二甲基-3-(3-(噁吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A85

10 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(噁吩-2-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-苄基-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-4-苄基-5,5-二甲基-3-(3-(噁吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A85(产率 77.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 4H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 12.4, 7.0 Hz, 1H), 1.57 (d, *J* = 19.9 Hz, 6H). LRMS (ESI):
15 342.11 [M+H]⁺。

实施例 86 (*R,E*)-4-苄基-3-(3-(噁吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A86

20 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(噁吩-2-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-苄基-噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-4-苄基-3-(3-(噁吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A86(产率 77.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 4H), 4.68 (dq, *J* = 9.8, 6.9 Hz, 2H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 12.5, 6.6 Hz, 1H). LRMS (ESI): 314.08 [M+H]⁺。

25 实施例 87 苯并[*d*]噁唑-2-基, (*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸酯 A87

30 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为苯并[*d*]噁唑-2-基, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到苯并[*d*]噁唑-2-基, (*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸酯 A87(产率 53.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 – 7.90 (m, 3H), 7.72 (dt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 5H), 7.26 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (tt, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 6.31 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): 374.08 [M+H]⁺。

实施例 88 (*R,E*)-4-二苯甲基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A88

35 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-二苯甲基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-4-二苯甲基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A88(产率 76.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J* = 5.2, 2.3 Hz, 3H), 7.46 – 7.27 (m, 11H), 7.25 – 7.01 (m, 7H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.79 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 11.4, 6.9 Hz, 1H). LRMS (ESI): 476.18 [M+H]⁺。

实施例 89 (*E*)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮 A89

5 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为噻唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮 A89(产率 90.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 2H), 7.47 (td, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 3.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H). LRMS (ESI): 302.04 [M+H]⁺。

10 实施例 90 (*E*)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A90

15 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A90(产率 88.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 – 8.04 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 15.0, 0.9 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.81 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (tt, *J* = 5.7, 4.6 Hz, 2H), 7.27 (dt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H). LRMS (ESI): 350.04 [M+H]⁺。

实施例 91 (*E*)-6-氟-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A91

20 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-氟苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-6-氟-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A91(产率 85.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (dd, *J* = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 15.1, 1.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.41 (dt, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 9.2, 7.4, 2.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): 368.03 [M+H]⁺。

实施例 92 (*E*)-4-氟-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A92

30 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 4-氟苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-4-氟-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A92(产率 86.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (dd, *J* = 15.0, 0.9 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.27 (dt, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 2H). LRMS (ESI): 368.03 [M+H]⁺。

35 实施例 93 (*E*)-6-氯-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A93

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-氯苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-6-氯-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A93(产率 85.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.83 – 7.71 (m, 3H), 7.50 (td, *J* =

7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 384.00 [M+H]⁺.

实施例 94 (*E*)-5-氯-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A94

5 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 5-氯苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-5-氯-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A94(产率 82.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 15.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (td, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 10 7.48 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 2H), 7.26 (ddd, $J = 7.4, 2.0, 0.9$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 384.00 [M+H]⁺.

实施例 95 (*E*)-6-三氟甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A95

15 将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-三氟甲基苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-6-三氟甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A95(产率 82.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.51 (td, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 15.1$ 20 Hz, 1H). LRMS (ESI): 418.03 [M+H]⁺.

实施例 96 (*E*)-6-甲氧基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A96

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-甲氧基苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到 25 (*E*)-6-甲氧基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A96(产率 81.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 15.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.76 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 7.4, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). LRMS (ESI): 380.05 [M+H]⁺.

30

实施例 97 (*E*)-6-硝基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A97

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-硝基苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-6-硝基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A97(产率 72.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 15.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (td, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J = 7.4, 1.9, 0.9$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 395.02 [M+H]⁺.

35

实施例 98 (*E*)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噁唑烷-2(3*H*)-酮 A98

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为苯并[*d*]噁唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噁唑烷-2(3*H*)-酮 A98(产率 78.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (dd, *J* = 15.1, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.54 – 7.42 (m, 3H), 7.30 – 7.18 (m, 2H). LRMS (ESI): 334.06 [M+H]⁺。

实施例 99 (*R,E*)-4-苄基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A99

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-4-苄基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A99(产率 86.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.76 (td, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.49 (td, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 3H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 4.64 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 11.3, 7.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H). LRMS (ESI): 376.11 [M+H]⁺。

实施例 100 (*R,E*)-4-苄基-5,5-二甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A100

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-苄基-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-4-苄基-5,5-二甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A100(产率 75.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (dd, *J* = 15.0, 1.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 5H), 7.19 (ddt, *J* = 9.4, 6.2, 3.4 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 12.3, 7.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 19.9 Hz, 6H). LRMS (ESI): 404.14 [M+H]⁺。

实施例 101 (*R,E*)-4-二苯甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A101

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(*R*)-4-二苯甲基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*R,E*)-4-二苯甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A101(产率 78.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (dd, *J* = 15.1, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 5H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.28 – 7.14 (m, 3H), 5.28 – 5.20 (m, 1H), 4.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): 452.14 [M+H]⁺。

实施例 102 (*E*)-*N*-甲磺酰基-*N*-苄基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A102

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 *N*-苄基甲磺酰胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-*N*-甲磺酰基

-*N*-苯基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺 A102(产率 91.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (dd, *J* = 15.0, 1.0 Hz, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 3H), 7.47 (td, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.29 (ddd, *J* = 7.4, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (tt, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H). LRMS (ESI): 370.06 [M+H]⁺。

5

实施例 103 苯并[*d*]噻唑烷-2-基, (*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸酯 A103

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为苯并[*d*]噻唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到苯并[*d*]噻唑烷-2-基, (*E*)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸酯 A103(产率 55.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 – 8.00 (m, 2H), 7.92 (td, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 2H), 7.82 – 7.70 (m, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (pd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H). LRMS (ESI): 350.04 [M+H]⁺。

10

实施例 104 (*E*)-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮 A104

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(噻吩-2-基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为噻唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮 A104(产率 85.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H). LRMS (ESI): 240.01 [M+H]⁺。

15

实施例 105 (*S,E*)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-(4-氟苯基)噻唑烷-2-酮 A105

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-(4-氟苯基)噻唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-(4-氟苯基)噻唑烷-2-酮 A105(产率 81.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (dd, *J* = 15.8, 2.1 Hz, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.64 (m, 3H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 5.61 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H). LRMS (ESI): 388.1 [M+H]⁺。

25

实施例 106 (*S,E*)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噻唑烷-2-酮 A106

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为(*S*)-4-苄基噻唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*S,E*)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噻唑烷-2-酮 A106(产率 78.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 3H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 4.79 (td, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 13.6, 7.5 Hz, 1H). LRMS (ESI): 384.0 [M+H]⁺。

30

35

实施例 107 (*E*)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噻唑烷-2-酮 A107

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(S,E)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮 A107 (产率 79.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 3H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 4.79 (td, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 13.6, 7.5 Hz, 1H). LRMS (ESI): 384.0 [M+H]⁺。

10 实施例 108 (S,E)-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮 A108

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(S)-4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(S,E)-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮 A108 (产率 78.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.80 – 7.70 (m, 4H), 7.68 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 4H), 5.61 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H). LRMS (ESI): 409.9 [M+Na]⁺。

20 实施例 109 (S,E)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A109

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(S)-4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(S,E)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A109 (产率 67.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 3H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 5H), 5.61 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H). LRMS (ESI): 393.0 [M+Na]⁺。

30 实施例 110 (S,E)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A110

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为(S)-4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(S,E)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A110 (产率 65.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 – 8.65 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 4H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 5H), 5.61 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H). LRMS (ESI): 392.9 [M+Na]⁺。

35

实施例 111 (E)-6-氯-3-(3-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3H)-酮 A111

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 6-氯苯并[d]噁唑烷-2(3H)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1,

得到(*E*)-6-氯-3-(3-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A111 (产率 86.7%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 3H), 7.52 (dt, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H). LRMS (ESI): 459.7 [M+H]⁺。

实施例 112 (*E*)-6-氯-3-(3-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A112

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-氯苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-6-氯-3-(3-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A112 (产率 87.6%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 5H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H). LRMS (ESI): 459.9 [M+H]⁺。

实施例 113 (*E*)-6-氯-3-(3-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A113

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-氯苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-6-氯-3-(3-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A113 (产率 85.6%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 – 7.63 (m, 7H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H). LRMS (ESI): 459.9 [M+H]⁺。

实施例 114 (*E*)-6-氯-3-(3-(2'-(甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A114

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2'-(甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-氯苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-6-氯-3-(3-(2'-(甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A114 (产率 88.6%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). LRMS (ESI): 422.9 [M+H]⁺。

实施例 115 (*E*)-6-氯-3-(3-(3'-(甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A115

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3'-(甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-氯苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1,

得到(*E*)-6-氯-3-(3-(3'-(甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A115 (产率 85.0%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 3H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). LRMS (ESI): 422.9 [M+H]⁺。

实施例 116 (*E*)-6-氯-3-(3-(4'-(甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A116

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4'-(甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-氯苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-6-氯-3-(3-(4'-(甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A116 (产率 85.5%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 5H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.42 (m, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.8, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 3.89 (s, 3H). LRMS (ESI): 422.9 [M+H]⁺。

实施例 117 (*E*)-6-氯-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A117

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-氯苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-6-氯-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A117 (产率 67.5%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.90 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 3H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). LRMS (ESI): 393.8 [M+H]⁺。

实施例 118 (*E*)-6-氯-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A118

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-氯苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-6-氯-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A118 (产率 67.0%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.75 (s, 2H), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 12.3, 7.7 Hz, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H). LRMS (ESI): 393.8 [M+H]⁺。

实施例 119 (*E*)-6-氯-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A119

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噻唑烷-2-酮替换为 6-氯苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到(*E*)-6-氯-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[*d*]噻唑烷-2(3*H*)-酮 A119 (产率 86.0%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.18 (dd, *J* = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 3H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43

(dd, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 9.0, 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 2H). LRMS (ESI): 410.8 $[M+H]^+$.

实施例 120 (*E*)-4-苄基-3-(3-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮

5 A120

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2'-三氟甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到 (*E*)-4-苄基-3-(3-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A120 (产率 81.3%)。 ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.69 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 (ddt, $J = 7.7, 6.5, 1.4$ Hz, 3H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 4.82 (ddt, $J = 9.4, 7.7, 3.1$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 13.5, 9.5$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 473.9 $[M+Na]^+$.

15

实施例 121 (*E*)-4-苄基-3-(3-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮

A121

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3'-三氟甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到 (*E*)-4-苄基-3-(3-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A121 (产率 80.0%)。 ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.00 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.80 – 7.78 (m, 1H), 7.70 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.1, 6.7$ Hz, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 4.83 (ddt, $J = 9.5, 7.7, 3.1$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.0, 7.7$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 13.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.5, 9.5$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 473.9 $[M+Na]^+$.

25

实施例 122 (*E*)-4-苄基-3-(3-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮

A122

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4'-三氟甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为 4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得到 (*E*)-4-苄基-3-(3-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A122 (产率 82.1%)。 ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 5H), 7.65 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.0, 6.7$ Hz, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 4.83 (ddt, $J = 9.6, 7.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.0, 7.7$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 13.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.5, 9.5$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 473.9 $[M+Na]^+$.

35

实施例 123 (*E*)-4-苄基-3-(3-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A123

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷

-2-酮替换为 4-苄基噁唑烷-2-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-4-苄基-3-(3-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A123 (产率 79.5%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.00 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 7.82 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.84 (ddt, $J = 9.4, 7.5, 3.2$ Hz, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.41 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 436.0 [M+Na]⁺。

实施例 124 (*E*)-4-苄基-3-(3-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A124

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸，将噁唑烷-2-酮替换为 4-苄基噁唑烷-2-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-4-苄基-3-(3-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A124 (产率 80.5%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.01 (s, 2H), 7.83 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.29 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 7.6, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 2.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (ddd, $J = 8.2, 2.6, 1.0$ Hz, 1H), 4.85 (ddt, $J = 9.6, 7.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.41 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 436.0 [M+Na]⁺。

实施例 125 (*E*)-4-苄基-3-(3-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A125

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸，将噁唑烷-2-酮替换为 4-苄基噁唑烷-2-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-4-苄基-3-(3-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A125 (产率 78.0%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.01 (s, 2H), 7.81 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 4.85 (ddt, $J = 9.5, 7.5, 3.2$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 436.0 [M+Na]⁺。

实施例 126 (*E*)-4-苄基-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A126

将(*E*)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(*E*)-3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸，将噁唑烷-2-酮替换为 4-苄基噁唑烷-2-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得到(*E*)-4-苄基-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A126 (产率 70.0%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.85 (ddt, $J = 9.6, 7.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.33 – 4.22 (m, 2H), 3.41 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 13.4, 9.4$ Hz, 1H). LRMS (ESI): 402.1 [M+H]⁺。

实施例 127 (*E*)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A127

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1, 得到(E)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A127 (产率 75.1%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.74 – 7.59 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.0, 6.5 Hz, 2H), 7.19 (ddd, *J* = 15.3, 7.1, 2.0 Hz, 3H), 4.79 – 4.66 (m, 2H), 4.58 – 4.47 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 12.4, 6.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H). LRMS (ESI): 385.1 [M+H]⁺。

10 实施例 128 (E)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A128

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1, 得到(E)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮 A128 (产率 78.2%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 8.08 – 7.93 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.64 (dt, *J* = 4.4, 2.1 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.0, 6.5 Hz, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 4.88 – 4.80 (m, 1H), 4.33 – 4.22 (m, 2H), 3.40 (dd, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 13.4, 9.4 Hz, 1H). LRMS (ESI): 385.1 [M+H]⁺。

20 实施例 129 (E)-(3'-(3-氧代-3-(2-氧代苯并[d]噁唑烷-3(2H)-基)-1-丙烯-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯 A129

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为苯并[d]噁唑烷-2(3H)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1, 得到(E)-(3'-(3-氧代-3-(2-氧代苯并[d]噁唑烷-3(2H)-基)-1-丙烯-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯 A129 (产率 85.0%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 3H), 7.70 – 7.58 (m, 3H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.24 (tt, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 3H), 6.58 (s, 1H), 1.50 (s, 9H)。

30 实施例 130 (E)-3-(3-(4'-氨基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-3(2H)-酮 A130

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-(4'-氨基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为苯并[d]噁唑烷-2(3H)-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1, 得到(E)-3-(3-(4'-氨基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-3(2H)-酮 A130 (产率 80.2%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.72 (dq, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 3H), 7.48 (dt, *J* = 15.0, 1.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 5H), 6.80 – 6.73 (m, 2H), 4.48 (s, 2H). LRMS (ESI): 356.9 [M+H]⁺。

35

实施例 131 (E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮 A131

将(E)-3-(邻甲苯基)丙烯酸替换为(E)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸, 将噁唑烷-2-酮替换为4-苄基噁唑烷-2-酮, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例1, 得到(S,E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮 A131 (产率 87.7%)。¹H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.81 – 7.66 (m, 5H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 6H), 5.61 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H). LRMS (ESI): 370.14 $[M+H]^+$.

5 药理活性试验实施例

实施例 1. 本发明化合物体外活性的测定

CREB/CRTC2 蛋白质相互结合的抑制活性测试

cAMP-PKA-CREB/CRTC2 信号通路介导了胰高血糖素诱导的肝糖异生活性, 以维持饥饿时血糖水平, 转录共激活因子 CRTC2 与转录因子 CREB 的相互结合是开启转录过程的关键事件。本研究利用哺乳动物双杂交细胞模型: 包括人源 CREB 与 GAL4-BD(Gal4-Binding domain)、人源 CRTC2 与 VP16-AD(VP16-Active domain)的融合表达载体, 结合诱导性报告基因 Gal4-Luciferase 以及组成性 RSV- β -gal 双报告基因表达载体。在哺乳动物细胞(HEK293 细胞)中共表达这一双杂交系统, 检测受试化合物对报告基因 luciferase 酶活性的影响, 评价受试化合物的生物活性, 校正后报告基因的相对活性与化合物的抑制活性呈负相关。

1. 实验材料及仪器

HEK293 细胞系, 细胞培养箱, 安全柜, 化学发光检测仪(Luminoskan Ascent, Thermo), 荧光素酶底物 D-luciferin (Thermo), β -gal 底物 ortho-Nitrophenyl-B-galactoside(ONPG, Thermo), DMSO (国药), 转染试剂(Nano-enter, 新赛美), 细胞膜基质蛋白 (GelTrex, Gibco), 96 孔细胞培养板(Corning), 96 孔白色荧光板(Thermo), Forskolin (Sigma), DMEM 培养基(Gibco)。

2. 实验步骤

HEK293 细胞(8000 个, 200 μ L 每孔, 含 1% Geltrex)接种于 96 孔板培养过夜。第二天转染, 即换液后每孔加 50 μ L 含转染试剂及双杂交系统表达载体(CREB-BD 50 ng, CRTC2-AD 50 ng, Gal4-luciferase 10 ng, RSV- β -gal 10 ng)的无血清 DMEM 培养基。3 小时后每孔加入 DMEM 稀释的化合物 50 μ L 至指定浓度。化合物溶剂对照为 DMSO, 终浓度为 1-2%。激动模型使用含有 Forskolin(终浓度 10 nM)的 DMEM 稀释化合物。随后化合物与细胞共培养过夜。共培养结束后, 弃去细胞板内的培养基, 用每孔加入 100 μ L 裂解液, 室温裂解 10 分钟后, 取 40 μ L 细胞裂解液加入白色荧光板, 测试前加入 40 μ L luciferin 底物, 随后立即检测每孔的生物发光信值。同时取 40 μ L 细胞裂解液到透明平底 96 孔板, 并加入 40 μ L β -Gal 底物, 检测每孔裂解液在 420 nm 下的吸光值为 β -gal 的酶活信号。 β -gal 的吸光值校正后的诱导性荧光素酶活性的信号作为荧光素酶的相对酶活性。

3. 实验结果

以 CREB/CRTC2 蛋白质相互结合为靶点, 利用哺乳动物双杂交激动模型测试各受试化合物的活性。化合物初筛终浓度为 50 μ M, 结果表明本发明化合物(A57)具有显著的抑制活性, 相比溶剂对照组(DMSO, 设置为 100%), 本发明化合物使相对报告基因活性降低至 30%以下(图 A)。进一步检测受试化合物的 IC_{50} , 结果如下表所示。其中, 本发明化合物 A57 的 IC_{50} 约为 4.9×10^{-7} M(图 B)。

表 1 受试化合物对 CREB/CRTC2 蛋白质相互结合的抑制活性 IC₅₀ 列表

编号	IC ₅₀ (nM)	编号	IC ₅₀ (nM)
A1	1108	A57	498
A2	1118	A58	3350
A4	3070	A59	929
A5	1521	A60	164
A7	9953	A71	4670
A8	3645	A72	1580
A9	18730	A73	402
A11	25800	A105	0.18
A12	19060	A107	1.02
A16	61780	A106	4.08
A17	1.2	A108	13.7
A18	7.40	A109	0.17
A19	0.47	A110	4.73
A28	4891	A111	1893
A29	5666	A114	1908
A31	57050	A116	1444
A32	156	A117	310
A33	2984	A118	1781
A34	6375	A120	100
A35	158	A121	20.8
A36	53300	A122	1070
A37	571	A123	33.9
A38	335	A124	1.4
A39	0.17	A125	25.1
A40	1070	A126	543
A42	0.016	A127	2843
A43	68130	A128	825
A45	0.04	A131	971
A51	4260	APC	27900

二、本发明化合物的细胞毒性测试

5 为了进一步确定化合物的抑制活性是否来自于细胞毒性，本研究检测了本发明化合物对哺乳动物细胞的毒性。

1. 实验材料及仪器

HEK293 细胞系，DMEM 培养基(Gibco)，胎牛血清(Hyclone)，DMSO (国药)，多功能酶标仪 EnSpire(PerkinElmer)，96 孔平底细胞培养板，CCK-8 KIT (碧云天，C008)。

2. 实验步骤

10 HEK293 细胞(8000 个，200 μ l 每孔，1% Geltrex)接种于 96 孔平底透明板，培养过夜后换成无血清 DMEM 培养基，并加入待测化合物至目标浓度(50-100 μ M)，共培养过夜，随后每孔加入 CCK8 工作液(20 μ L)，共培养 60 分钟后分光光度计测试细胞板每孔 OD450 的吸光度。细胞活性与 CCK8 在波长 450nm 下的吸光值成正相关关系。

3. 实验结果

15 细胞毒性实验结果表明 A57(50 μ M)处理过夜的细胞活力接近 100%，表明 A57 对细胞的活性无明显抑制。进一步联合分析本化合物的抑制活性以及细胞毒性，结果显示 50

μM 的 A57 有效地抑制了 CREB 与 CRTC2 的相互结合活性, 且此浓度处理后的细胞活力没有受到影响(图 C), 该结果也表明 A57 的抑制活性与细胞毒性无关。

三、本发明化合物对原代肝细胞肝糖异生限速酶转录的抑制活性测试

1. 实验材料及仪器

野生型 C57 成年小鼠(史莱克实验动物公司), 水合氯醛(国药), 胶原酶 V(Sigma), HBSS 缓冲液(Hyclone), 鼠尾胶原蛋白, M199 培养基(Hyclone), 蠕动泵, 离心机, DMSO(国药), Trizal (普飞), cDNA 反转录试剂盒(PrimeScriptRT Reagent KIT with gDNA Eraser, TAKARA), Real Time PCR 试剂盒(SYBR Premix Ex Taq, TAKARA), Real time PCR 仪(ABI 900), QPCR 引物(桑尼合成)

引物列表

Gene. ID	Forward	Reverse
<i>G6pc</i>	TCTGTCCCGGATCTACCTTG	GTAGAATCCAAGCGCGAAAC
<i>Pepck</i>	GTGCTGGAGTGGATGTTTCGG	CTGGCTGATTCTCTGTTTCAGG
<i>Creb</i>	AAGGCTCCGCTGGACTTAGA	CGAGAACATCCCGCGATACT
<i>Crtc2</i>	CACCAGAACTTGACCCACTGT	CACAGGGGTCACTCAGCATAG
<i>L32</i>	TCTGGTGAAGCCCAAGATCG	CTCTGGGTTTCCGCCAGTT

2. 实验步骤

使用肝门静脉原位灌流胶原酶法, 分离获得小鼠肝脏实质细胞, 待原代肝细胞贴壁后以无血清 M199 培养基饥饿过夜, 饥饿后的细胞加入含待测化合物(20 μM, DMSO 1%)预培养 1 小时, 随后胰高血糖素(100 nM)刺激 4 小时, Trizal 提取原代肝细胞总 RNA 并反转录为 cDNA。Real time PCR 检测各靶基因 mRNA 含量的 Ct 值, 以核糖体 L32 基因做为内参进行校正。

3. 实验结果

基于本发明化合物具有靶向抑制 CREB/CRTC2 蛋白质相互结合的细胞活性, 本研究进一步检测了此化合物对肝糖异生关键酶基因(CREB 的靶基因)转录的作用, 这些基因包括 *G6pc*, *Pepck* 等, 它们既是 CREB 的靶基因也是肝糖异生过程启动的标志基因。QPCR 研究表明, 20 μM 的本发明化合物以及原药 APC 显著降低了由胰高血糖素诱导的 *G6pc* 以及 *Pepck* 基因的 mRNA 水平。相比于原药 APC, 本化合物的抑制活性更强(图 D)。QPCR 实验结果说明在原代肝细胞中, 测试化合物对肝糖异生关键酶基因的转录具有显著抑制活性, 同时也说明待测化合物在分子水平上的抑制活性(抑制 CREB/CRTC2 蛋白质相互结合)能产生细胞水平上的影响(抑制肝糖异生标志基因转录)。

四、本发明化合物对胰高血糖素信号通路转导无显著影响

1. 实验步骤

以原代肝细胞或肝脏组织为实验材料, 待测化合物(20 μM)预培养 1 小时, 胰高血糖素(100 nM)刺激 30 分钟, 随后裂解细胞或组织并测定总蛋白质浓度, 通过 western blot 手段检测 CREB 的磷酸化(Ser133)及总 CREB 蛋白质含量, 以及 CRTC2 的去磷酸化水平。

总蛋白质的内参为 TUBLIN 或者 GAPDH。抗体 CREB, CREB-P(133), GAPDH 购自 Cell signal technology company, CRTC2 购自 Millipore, TUBLIN 抗体购自 JAKSON LAB。

2. 实验结果

5 信号通路 GCGR-cAMP-CREB/CRTC2 介导了胰高血糖素刺激的肝糖异生活动, 由胰高血糖素受体激发的 cAMP 水平升高, 刺激 CREB-S133 磷酸化、CRTC2-S171 去磷酸化并入核与磷酸化的 CREB 结合, 从而极大地增强转录因子 CREB 的转录效率。本研究进一步检测了本发明化合物对胰高血糖素信号通路末端转录关键因子 CREB 的磷酸化及 CRTC2 去磷酸化的作用。Western blot 结果表明原药 APC 及本发明化合物 A57 对胰高血糖素刺激的 CREB 的磷酸化水平没有显著的影响, 因此对此通路上游各个环节如
10 cAMP 水平、GCGR 的敏感性等无显著影响。综合细胞学各实验结果, 表明本发明化合物通过特异性阻断转录因子与共激活因子 CREB/CRTC2 相互结合, 进而抑制肝糖异生关键酶基因的转录水平, 这一化合物并不影响胰高血糖信号通路在细胞核外的信号转导。

五、本发明化合物对 KIX-KID 相互结合无显著影响

15 A57 不影响 CBP-CREB 蛋白质复合物结合区域的相互结合。作为转录共激活因子, 核蛋白 CBP (CREB binding protein) 通过与磷酸化的 CREB 相互结合, 使染色体组蛋白乙酰化, 促进转录。CBP 的蛋白质结构域 KIX, 与 CREB 的 KID 区域直接结合。为了检测 A57 是否调控 CREB-CBP 的蛋白质相互结合, 我们构建了基于 KIX 与 KID 相互结合的双杂交体系, 即 AD-KIX、BD-KID, 和条件性表达报告基因 Gal4-LUC 与组成
20 性表达报告基因 RSV-B-gal 的共表达体系, 通过 luciferase 活性抑制程度检测化合物对 KIX-KID 相互作用的抑制活性。实验结果表明, 5 μ M 的 APC 和 A57 对 AD-KID 与 BD-KIX 的相互结合没有显著影响 (图 2)。结合已有的研究结果说明, A57 能有效抑制 CREB-CRTC2 相互结合, 但是对 CBP-CREB 的相互结合没有影响, 进一步缩小了 A57 的靶蛋白。

25 实施例 2、本发明化合物体内药效学活性的测定

一、本发明化合物降低 2 型糖尿病模型 *db/db* 小鼠的饥饿血糖水平

1. 实验材料

2 型糖尿病模型 *db/db* 小鼠(BKS 背景, N000180)购自南京大学模式动物研究所, 7 周到达, 适应一周后进行实验。适应期间, 所有动物每天一次笼边观察。所有适用于实验的动物随机分配到各组。试验周期 8-15 周龄。按照动物饲养于 SPF 级动物房。动物
30 实验接受上海生命科学研究院动物伦理委员会的监督和指导。

无水葡萄糖(国药), 血糖试纸(Roche 活力型)及血糖仪(Roche), 胰岛素针(DB), 胰岛素(诺和诺德), 羟丙基甲基纤维素(HPMC, II 型, 粘度 400mPa.S, Sigma)。

药物配制及给药

35 称取化合物, 溶于 DMSO(终浓度 5%)中, 旋涡 1 min, 超声 3 min, 加入 0.5%羟丙基甲基纤维素, 旋涡 1 min, 超声 2 min, 配成 10 mg/mL 的白色混悬液(pH~6), 用于口服给药。口服灌胃每天给药一次, 口服剂量为 50 mg/kg, 连续口服 2 周后开始活体实验。

2. 实验结果

为了检测本化合物在 2 型糖尿病模型小鼠体内的降血糖活性, 本研究以 *db/db* 小鼠

为实验对象，经口服化合物每日一次(50 mg/kg)，测试化合物对 *db/db* 小鼠的饥饿血糖水平的影响。口服 3 周以后，虽然本发明化合物不影响 *db/db* 小鼠的进食量(图 F)，但是本发明化合物显著降低 *db/db* 小鼠的饥饿血糖水平，并且降糖效果优于原药 APC(图 G)，此结果显示本发明化合物具有显著降低 2 型糖尿病模型鼠饥饿血糖的作用，同时也表明待测化合物在鼠体内降血糖活性与前期细胞学抑制活性一致。

二、本发明化合物提高 2 型糖尿病模型小鼠 *db/db* 的葡萄糖耐受性

1. 实验材料及仪器

无水葡萄糖(国药)，血糖试纸及血糖仪(Roche)。

2. 实验步骤

db/db 小鼠连续每天口服药物 3 周后，下午口服药物后撤去食物保持自由饮水，使实验小鼠饥饿过夜，第二天上午进行葡萄糖耐受实验。实验前小鼠口服化合物一次，30 分钟后再口服葡萄糖(0.5 mg/kg)，口服葡萄糖之后 30, 60, 90 分钟后分别测试血糖水平。统计各组每个时间点的血糖浓度。2-way ANOVA 统计分析对照组与受试组的组间差异。

3. 实验结果

连续口服化合物 3 周以后，原药 APC 及本发明化合物显著降低了 *db/db* 小鼠餐后 30-90 分钟血糖水平，统计分析(2-way ANOVA)结果表明，相比于原药 APC，本研究化合物降低饥饿血糖以及餐后血糖浓度的活性更强。OGTT 实验结果说明口服本发明化合物具有改善 2 型糖尿病模型小鼠高血糖症的体内活性，具有增强 *db/db* 小鼠胰岛素敏感性的作用。本研究化合物是一种靶向 CREB/CRTC2 相互结合的新型降血糖药物。

三、本发明化合物在 2 型糖尿病模型 *db/db* 小鼠中的急性降糖作用显著

1. 实验步骤

检测 *db/db* 模型小鼠口服 A57 急性降血糖活性，雄性 *db/db* 小鼠购自南京模式生物研究所(T002407, BKS-Lepr-em2Cd479/Nju)，当体重大于 40g，饥饿血糖介于 9.6-29mM 时开始实验。A57 剂量为 10mg/kg，对照化合物 metformin (SIGMA) 200mg/kg，口服制剂(DMSO/0.5% HPMC (5/95, v/v))，口服体积 10mL/kg。 *db/db* 正常进食，一次口服于 10:00，随后撤去饲料，后每 4 小时检测一次血糖，绘制口服后 22 小时血糖变化曲线。

2. 实验结果

结果显示口服 A57 与 metformin 作用相当，降低饥饿血糖的速率接近，在口服后 8 小时降血糖作用最显著，曲线下面积分析结果显示 A57 一次口服后 22h 测试期间的降血糖作用显著(图 3)。按照相同的实验方法，同批测试多个化合物的急性降糖作用，结果表明 A17-A19 和 A57 单次给药均可显著降低 *db/db* 模型小鼠空腹血糖(图 4)，急性降糖作用显著。

四、本发明化合物降低 2 型糖尿病模型 *db/db* 小鼠的丙酮酸耐受性

1. 实验步骤

利用丙酮酸耐受性实验检测 **A57** 对肝糖异生的作用。受试 *db/db* 小鼠饥饿过夜，耐受性条件为腹腔注射丙酮酸钠溶液（0.75mg/kg）。

2. 实验结果

检测结果显示，**A57** 显著抑制 *db/db* 小鼠在丙酮酸过量时的血糖水平（图 5）。IPTT 实验说明口服 **A57** 显著抑制肝糖异生过程。

五、本发明化合物降低 2 型糖尿病模型 *db/db* 小鼠的血浆甘油三酯及总胆固醇水平

1. 实验步骤

受试 *db/db* 小鼠口服 4 周药物后饥饿过夜，再次口服，随后再次进食 2 小时后处死小鼠，收集组织及全血，肝素抗凝获取血浆，ELISA kit（Nanjing, Jiancheng）测试血浆中的甘油三酯（Triglycerides, TG）和总胆固醇（Total cholesterol）水平。

2. 实验结果

结果表明口服 **A57** 能有效降低 *db/db* 小鼠的血脂水平（图 6）。

15 实施例 3、本发明化合物体内药动学参数的测定

1. 实验步骤

雄性 ICR（CD-1）小鼠分为 2 组，每组 3 只，各组分别灌胃 20 mg/kg 受试物（溶于 DMSO/0.5% HPMC (5/95, v/v)）或静脉注射 2 mg/kg（溶于 DMSO/EtOH/PEG300/NaCl (5/5/40/50, v/v/v/v)）受试物，分别在给药前、给药后 0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h 及 24 h 取血，立即离心取血浆，以液相色谱-串联质谱法测定血浆中的药物浓度。

2. 实验结果

化合物 **A57** 在小鼠体内的药动学参数如下表所示。在小鼠体内，化合物 **A57** 的口服生物利用度达到 24.6%，清除半衰期为 2.11 h。

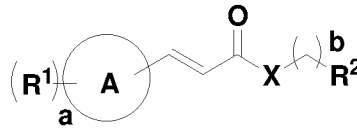
表 2 化合物 **A57** 在小鼠体内的药动学参数

Adm.	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{INF_obs} (h*ng/mL)	CL _{obs} (mL/min/kg)	MRT _{INF_obs} (h)	VSS _{obs} (mL/kg)	F (%)
p.o. 20 mg/kg	2.11±0.66	0.667±0.289	165±29	599±85	648±86	-	3.43±0.67	-	24.6
i.v. 2 mg/kg	1.21±0.39	-	-	244±24	256±21	131±11	1.40±0.22	10969±1342	

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，在阅读了本申请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. 一种具有如下通式 I 所示结构的丙烯酸衍生物类化合物, 或者其外消旋体、R-异构体、S-异构体、药学上可接受的盐或它们的混合物:



I
通式 I

其中:

A 选自下组: 3~12 元饱和碳环、3~12 元不饱和碳环、含有 1~8 个杂原子的 3~12 元杂环、C6~C10 芳环、或者含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元杂芳环;

R₁ 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的 C1~C6 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C6 烷基-苯基、取代或未取代的 C1~C6 烷基-(含有 1~3 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、取代或未取代的 C2~C10 酰基、取代或未取代的 C2~C10 酯基、取代或未取代的 C6~C10 芳氧基、取代或未取代的 C1~C6 酰胺基、-OSO₂R₅、-OCOR₅、-COR₅、-SO₂R₅;

a 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11;

X 为 N(CH₂)_cR₃、O、或 S;

b 为 0、1、2、3、4、5;

c 为 0、1、2、3、4、5;

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组: 无、氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的脒基(-C(=NH)NH₂)、取代或未取代的胍基(-NH-C(=NH)NH₂)、取代或未取代的 C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂环、取代或未取代的 C1~C6 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C6 烷基-(5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C3~C12 环烷基、取代或未取代的 C2~C10 酰基、取代或未取代的 C2~C10 酯基、取代或未取代的 C1~C6 酰胺基、-SO₂R₅、-COR₅;

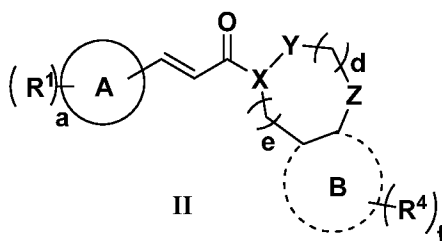
或-(CH₂)_b-R₂、-(CH₂)_c-R₃ 和相连的 X 原子共同构成选自下组的环: 取代或未取代的含有 1~8 个杂原子的 3~12 元杂环(包括单环或双环)、取代或未取代的含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元杂芳环(包括单环或双环);

所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、氧原子(=O)、C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、C1~C6 烷氧基、C6~C10 芳基、含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂环、C1~C6 烷基-苯基、C1~C6 烷基二苯基、C1~C6 烷基-(5-7 元杂

芳基)、C3~C12 环烷基、C2~C10 酰基、C2~C10 酯基、C6~C10 芳氧基、C1~C6 酰胺基、 $-C(=NH)N(R_5)_2$ 、 $-NH-C(=NH)N(R_5)_2$ 、 $-COR_5$ 、 $-OSO_2R_5$ 、 $-OCOR_5$ 、 $-SO_2R_5$;

R₅ 选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、氧原子(=O)、C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、C1~C6 烷氧基、C6~C10 芳基、含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、C1~C6 烷基苯基、C1~C6 烷基 5-7 元杂芳基、C3~C12 环烷基、C2~C10 酰基、C2~C10 酯基、C2~C10 芳氧基、C1~C6 酰胺基。

2. 如权利要求 1 所述的丙烯酸类化合物、其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述的化合物具有如下式 II 所示的结构:



通式 II

其中,

X 为 N;

Y 为 CH₂、CO、NH、O、S、SO₂;

Z 为 CH₂、CO、NH、O、S、SO₂;

d 为 0、1、2、3;

e 为 0、1、2、3;

B 选自下组: 无、3~12 元饱和碳环、3~12 元不饱和碳环、含有 1~8 个杂原子的 3~12 元杂环、C6~C10 芳环、或者含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环;

R₄ 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、C1~C6 烷氧基、C6~C10 芳基、含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、C1~C6 烷基-苯基、C1~C6 烷基-(5-7 元杂芳基)、C3~C12 环烷基、C2~C10 酰基、C2~C10 酯基、C2~C10 芳氧基、C1~C6 酰胺基、 $-OSO_2R_5$ 、 $-OCOR_5$ 、 $-SO_2R_5$;

f 为 1、2、3、4、5、6、7、8。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的丙烯酸类化合物、其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 通式 I 及通式 II 中:

A 选自下组: C3~C8 碳环、含有 1~3 个杂原子的 3~8 元杂环、萘环、苯环、或含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-10 元的芳香杂环;

R₁ 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的 C1~C3 烷基、~取代或未取代的 C1~C3 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C3 烷基-苯基、取代或未取代的 C1~C3 烷基-(5-7 元杂芳基)、取代或

未取代的 C3~C8 环烷基、取代或未取代的 C2~C6 酰基、取代或未取代的 C2~C6 酯基、取代或未取代的 C6~C10 芳氧基、取代或未取代的 C1~C6 酰胺基、-OSO₂R₅、-OCOR₅、-COR₅、-SO₂R₅;

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的 C1~C6 烷基、取代或未取代的 C1~C6 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C3 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C3 烷基-(5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C3~C8 环烷基、取代或未取代的 C2~C6 酰基、取代或未取代的 C2~C6 酯基、取代或未取代的 C1~C6 酰胺基、-SO₂R₅、-COR₅。

4. 如权利要求 1 所述的丙烯酸类化合物、其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,

A 选自下组: C3~C8 碳环、萘环、苯环、含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环;

a 为 1、2、3 或 4;

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、氨基、羟基、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的 C1~C6 烷基、含有 1-7 个氟原子取代的 C1~C3 烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C3 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C3 烷基 5-7 元杂芳基、取代或未取代的 C3~C8 环烷基、-SO₂R₅、-COR₅。

5. 如权利要求 2 所述的丙烯酸类化合物、其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, B 选自下组: 无、或取代或未取代的苯环, 其中, 所述的取代的苯环上包括 1~4 个取代基;

Y 为 CO、SO₂;

Z 为 CH₂、NH、O、S;

d 为 0、1;

e 为 0、1;

R₄ 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、C1~C6 烷基、C1~C3 烷氧基、C6~C10 芳基、5-7 元的杂环、C1~C3 烷基苯基、C1~C3 烷基 5-7 元杂芳基、C3~C8 环烷基、C2~C6 酰基、C2~C6 酯基、C2~C10 芳氧基、C1~C6 酰胺基、-OSO₂R₅、-OCOR₅、-SO₂R₅。

在另一优选例中, 通式 I 中, R₁ 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的 C1~C3 烷基、~取代或未取代的 C1~C3 烷氧基、取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C3 烷基-苯基、取代或未取代的 C1~C3 烷基-(5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C2~C6 酰基、取代或未取代的苯氧基、取代或未取代的 C1~C3 酰胺基、-OSO₂R₅、-OCOR₅、-SO₂R₅;

a 为 1、2、3、4;

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、氨基、羟基、取代或未取代的脒基、

取代或未取代的胍基、取代或未取代的 C1~C6 烷基、~取代或未取代的苯基、取代或未取代的含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C1~C3 烷基苯基、取代或未取代的 C1~C3 烷基-(5-7 元杂芳基)、取代或未取代的 C3~C8 环烷基、-SO₂R₅、-COR₅;

5 b 为 0、1、2、3;

c 为 0、1、2、3。

在另一优选例中, 通式 II 中, Y 为 CO、SO₂;

Z 为 CH₂、NH、O、S;

d 为 0、1;

10 e 为 0、1;

R₄ 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、C1~C3 烷基、C1~C6 烷氧基、C6~C10 芳基、C1~C3 烷基苯基、-OSO₂R₅、-OCOR₅、-SO₂R₅;

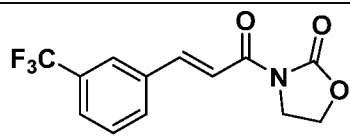
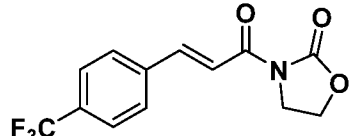
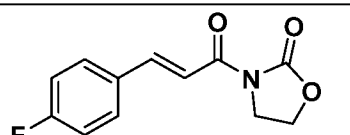
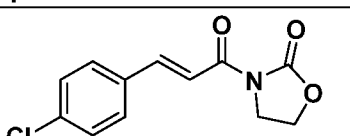
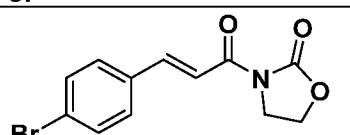
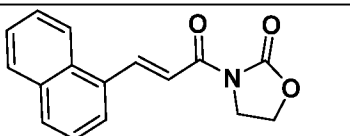
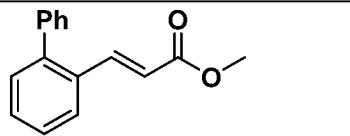
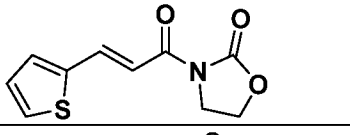
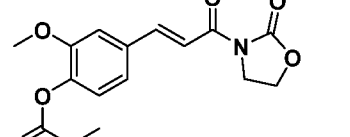
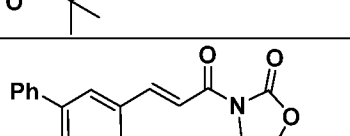
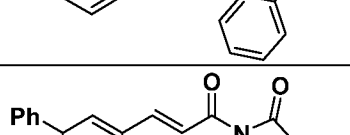
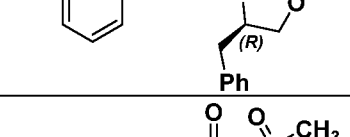
f 为 1、2、3、4。

在另一优选例中, 所述的取代或未取代的 C1~C6 烷基为含有 1-7 个氟原子取代的

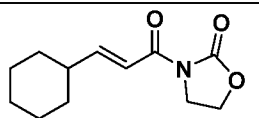
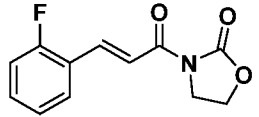
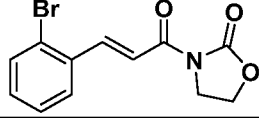
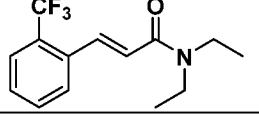
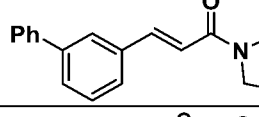
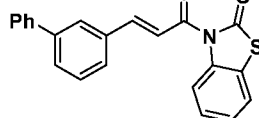
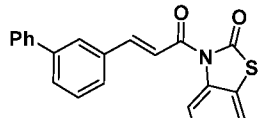
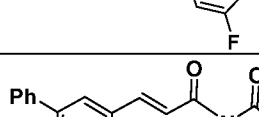
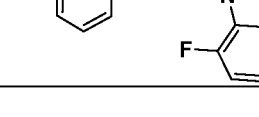
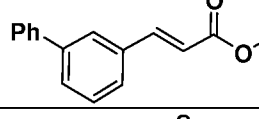
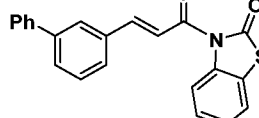
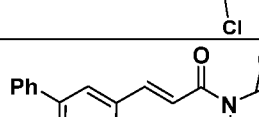
15 C1~C3 烷基。

5. 根据权利要求 1 所述的丙烯酸类化合物或者其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐或它们的混合物, 其中, 所述丙烯酸类化合物选自如下化合物:

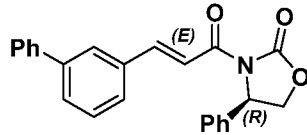
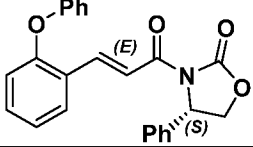
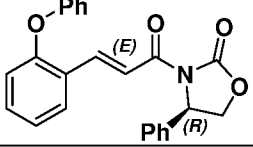
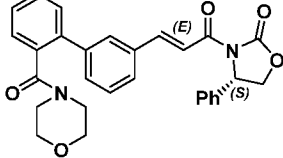
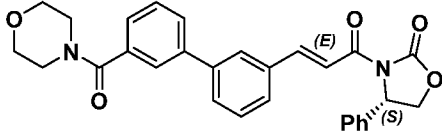
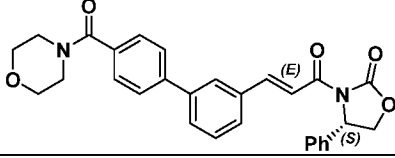
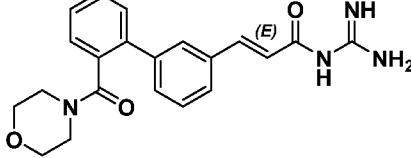
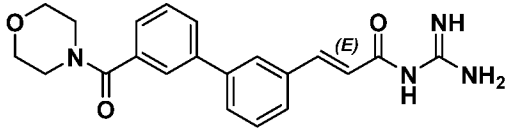
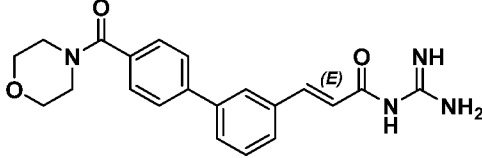
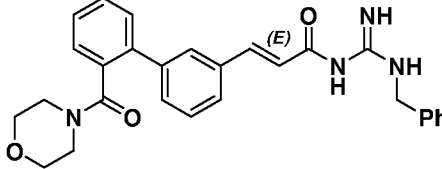
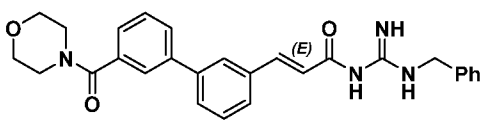
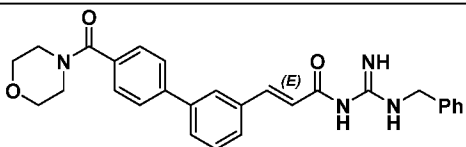
编号	结构	中文名称
A1		(E)-3-(3-(邻甲苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A2		(E)-3-(3-(间甲苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A3		(E)-3-(3-(对甲苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A4		(E)-3-(3-(2-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A5		(E)-3-(3-(3-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A6		(E)-3-(3-(4-甲氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A7		(E)-3-(3-(2-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮

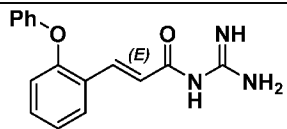
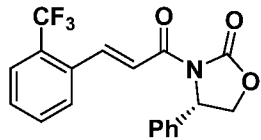
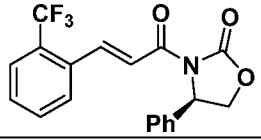
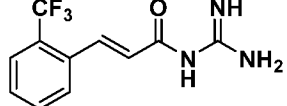
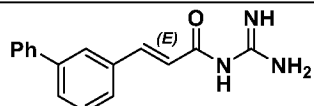
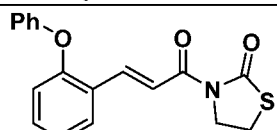
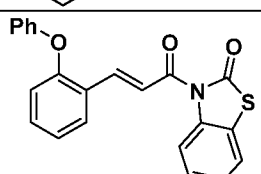
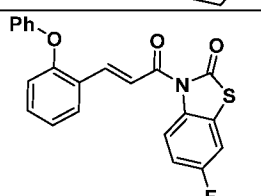
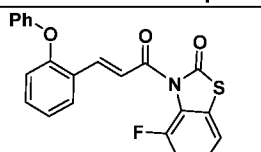
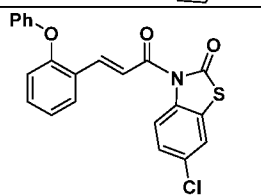
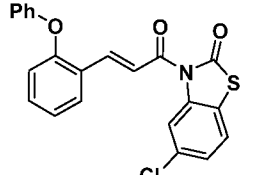
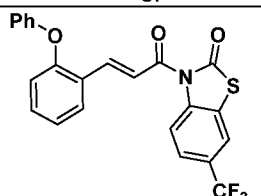
A8		(<i>E</i>)-3-(3-(3-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A9		(<i>E</i>)-3-(3-(4-(三氟甲基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A10		(<i>E</i>)-3-(3-(4-氟苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A11		(<i>E</i>)-3-(3-(4-氯苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A12		(<i>E</i>)-3-(3-(4-溴苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A13		(<i>E</i>)-3-(3-(萘-1-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A14		(<i>E</i>)-3-([1,1'-联苯基]-2-基)丙烯酸甲酯
A15		(<i>E</i>)-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A16		(<i>E</i>)-3-(3-(3-甲氧基-4-特戊酰氧基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A17		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噁唑-2(3 <i>H</i>)-酮
A18		(<i>R,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮
A19		(<i>E</i>)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)- <i>N</i> -(甲磺酰基)- <i>N</i> -苯基丙烯酰胺

A20		(<i>R,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苄基-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮
A21		(<i>R,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-二苯甲基噁唑烷-2-酮
A22		(<i>S,E</i>)-4-苄基-3-(3-(5-苄基噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A23		(<i>S,E</i>)-4-苄基-3-(3-(4-苄基噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A24		(<i>S,E</i>)-4-苄基-3-(3-(3-苄基噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A25		(<i>S,E</i>)-4-苄基-3-(3-(3-(噻吩-2-基)苄基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A26		(<i>S,E</i>)-3-(3-(3-(5-氯噻吩-2-基)苄基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮
A27		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(甲磺酰基)-3-(2-苯氧基苄基)- <i>N</i> -苄基丙烯酰胺
A28		(<i>E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苄基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A29		(<i>E</i>)-3-(3-(3-苯氧基苄基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A30		(<i>E</i>)-3-(3-(4-苯氧基苄基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A31		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A32		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮

A33		(E)-3-(3-环己基丙烯酰)噻唑烷-2-酮
A34		(E)-3-(3-(2-氟苯基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮
A35		(E)-3-(3-(2-溴苯基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮
A36		(E)-N,N-二乙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)丙烯酰胺
A37		(E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮
A38		(E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A39		(E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-氟苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A40		(E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-氟苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A41		苯并[d]噻唑烷-2-基, (E)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酸酯
A42		(E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-氯苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A43		(E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-5-氯苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A44		(E)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-三氟甲基苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮

A45		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-甲氧基苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A46		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-6-硝基苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A47		(<i>R,E</i>)-4-苄基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-噻唑烷-2-酮
A48		(<i>R,E</i>)-4-苄基-5,5'-二甲基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-噻唑烷-2-酮
A49		(<i>E</i>)- <i>N</i> -环丙基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A50		(<i>E</i>)- <i>N</i> -环己基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A51		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A52		(2 <i>E</i> ,2' <i>E</i>)-1,1'-(哌嗪-1,4-二基)双(3-(2-三氟甲基苯基)丙-2-烯-1-酮)
A53		(<i>E</i>)-1-吗啡啉-3-(2-三氟甲基苯基)丙-2-烯-1-酮
A54		(<i>E</i>)- <i>N</i> -甲磺酰基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A55		(<i>E</i>)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)- <i>N</i> -(<i>N</i> -苄基甲脒基)丙烯酰胺
A56		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(<i>N,N,N</i> -二甲基甲脒基)甲脒基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A57		(<i>S,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噻唑烷-2-酮

A58		(<i>R,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A59		(<i>S,E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A60		(<i>R,E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A61		(<i>S,E</i>)-3-(3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A62		(<i>S,E</i>)-3-(3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A63		(<i>S,E</i>)-3-(3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A64		(<i>E</i>)- <i>N</i> -胍基-3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺
A65		(<i>E</i>)- <i>N</i> -胍基-3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺
A66		(<i>E</i>)- <i>N</i> -胍基-3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺
A67		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(<i>N</i> -苄基胍基)-3-(2'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺
A68		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(<i>N</i> -苄基胍基)-3-(3'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺
A69		(<i>E</i>)- <i>N</i> -(<i>N</i> -苄基胍基)-3-(4'-(吗啡啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烯酰胺

A70		(<i>E</i>)- <i>N</i> -甲脞基-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰胺
A71		(<i>S,E</i>)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A72		(<i>R,E</i>)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮
A73		(<i>E</i>)- <i>N</i> -甲脞基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A74		(<i>E</i>)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)- <i>N</i> -甲脞基丙烯酰胺
A75		(<i>E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A76		(<i>E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A77		(<i>E</i>)-6-氟-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A78		(<i>E</i>)-4-氟-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A79		(<i>E</i>)-6-氯-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A80		(<i>E</i>)-5-氯-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A81		(<i>E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)-6-(三氟甲基)苯并[d]噁唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮

A82		(<i>E</i>)-6-甲氧基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A83		(<i>E</i>)-6-硝基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A84		(<i>E</i>)-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A85		(<i>R,E</i>)-4-苄基-5,5-二甲基-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A86		(<i>R,E</i>)-4-苄基-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A87		苯并[d]噻唑-2-基, (<i>E</i>)-3-(2-苯氧基苯基)丙烯酸酯
A88		(<i>R,E</i>)-4-二苯甲基-3-(3-(2-苯氧基苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A89		(<i>E</i>)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮
A90		(<i>E</i>)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A91		(<i>E</i>)-6-氟-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A92		(<i>E</i>)-4-氟-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮

A93		(E)-6-氯-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A94		(E)-5-氯-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A95		(E)-6-三氟甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A96		(E)-6-甲氧基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A97		(E)-6-硝基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A98		(E)-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A99		(R,E)-4-苄基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮
A100		(R,E)-4-苄基-5,5-二甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮
A101		(R,E)-4-二苯甲基-3-(3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮
A102		(E)-N-甲磺酰基-N-苯基-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酰胺
A103		苯并[d]噻唑烷-2-基, (E)-3-(2-三氟甲基苯基)丙烯酸酯
A104		(E)-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)噻唑烷-2-酮

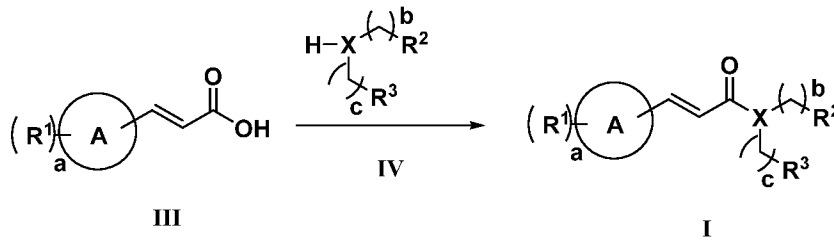
A105		(<i>S,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-(4-氟苯基)噁唑烷-2-酮
A106		(<i>S,E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮
A107		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮
A108		(<i>S,E</i>)-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苄基噁唑烷-2-酮
A109		(<i>S,E</i>)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A110		(<i>S,E</i>)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A111		(<i>E</i>)-6-氯-3-(3-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A112		(<i>E</i>)-6-氯-3-(3-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A113		(<i>E</i>)-6-氯-3-(3-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮
A114		(<i>E</i>)-6-氯-3-(3-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3 <i>H</i>)-酮

A115		(E)-6-氯-3-(3-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A116		(E)-6-氯-3-(3-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A117		(E)-6-氯-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A118		(E)-6-氯-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A119		(E)-6-氯-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噻唑烷-2(3H)-酮
A120		(E)-4-苄基-3-(3-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A121		(E)-4-苄基-3-(3-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A122		(E)-4-苄基-3-(3-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A123		(E)-4-苄基-3-(3-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮

A124		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A125		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A126		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A127		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A128		(<i>E</i>)-4-苄基-3-(3-(3-(吡啶-4-基)苯基)丙烯酰)噁唑烷-2-酮
A129		(<i>E</i>)-(3'-(3-氧代-3-(2-氧代苯并[d]噁唑烷-3(2 <i>H</i>)-基)-1-丙烯-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯
A130		(<i>E</i>)-3-(3-(4'-氨基-[1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)苯并[d]噁唑烷-3(2 <i>H</i>)-酮
A131		(<i>E</i>)-3-(3-([1,1'-联苯]-3-基)丙烯酰)-4-苯基噁唑烷-2-酮

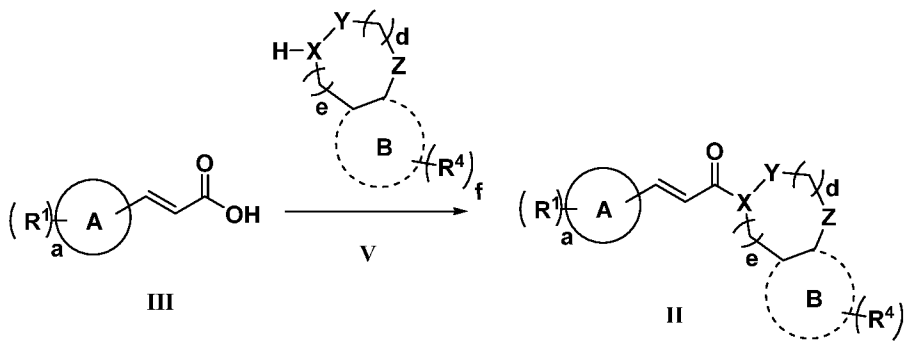
6. 一种如权利要求 1 所述的丙烯酸类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法选自如下步骤 1 及步骤 2:

步骤 1:



通式(I)的化合物可以方便的通过步骤 1 所示的方法制备, 化合物(III)在碱性条件下(例如三乙胺)被羧基活化试剂(例如 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐)活化, 和式(IV)化合物于室温反应, 缩合得到式(I)化合物;

5 步骤 2:



通式(II)的化合物可以方便的通过步骤 2 所示的方法制备, 化合物(III)在碱性条件下(例如三乙胺)被羧基活化试剂(例如特戊酰氯)活化, 和式(V)化合物于室温反应, 缩合得到式(II)化合物。

10 7. 一种药物组合物, 其含有治疗有效量的选自权利要求 1 所述的式 I 化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体和 S-异构体中的一种或多种, 以及任选地, 一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

8. 一种 CREB/CRTC 互作抑制剂, 其含有治疗有效量的选自权利要求 1 所述的丙烯酸类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体和 S-异构体, 或其组合。

15 9. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物、其外消旋体、R-异构体、S-异构体或可药用盐在制备治疗或预防与糖尿病相关的代谢性疾病的药物中的用途; 优选地, 所述疾病选自下组: 糖尿病、肥胖、肝纤维化、代谢性疾病。

10. 如权利要求 9 所述的用途, 其特征在于, 所述的药物还包括抗 II 型糖尿病药物; 优选地, 所述的抗 II 型糖尿病药物选自下组: 二甲双胍、西他列汀、阿格列汀、维格列汀、罗格列酮、曲格列酮、达格列净、伊格列净、卡格列净、恩格列净、托格列净、埃格列净、鲁格列净, 或其组合。

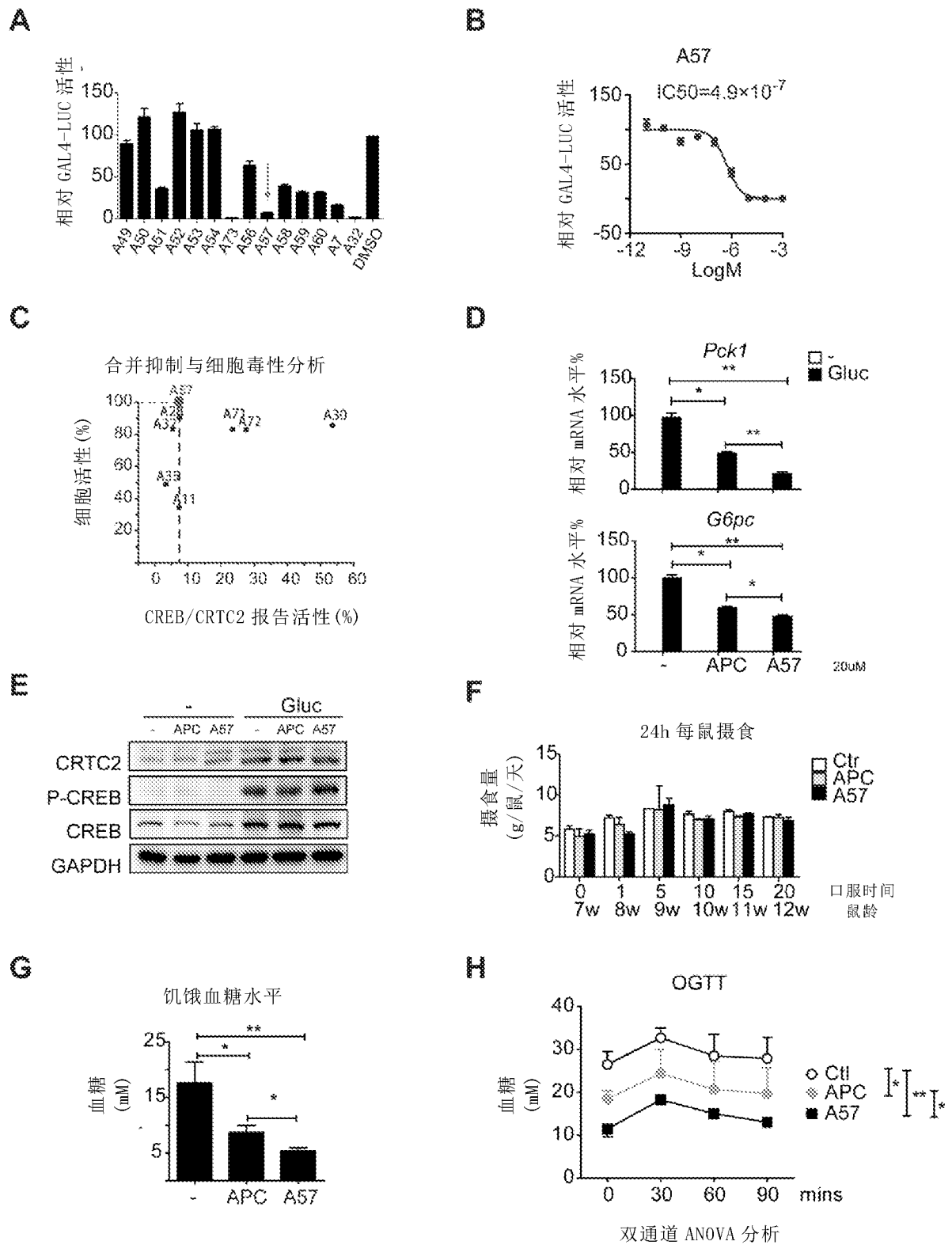


图 1

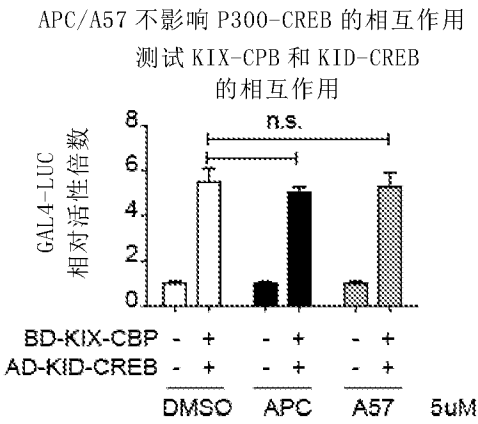


图 2

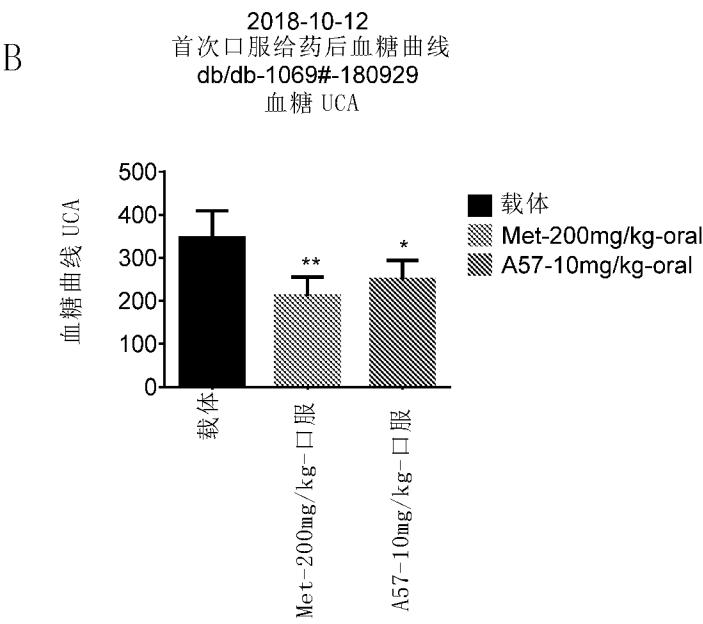
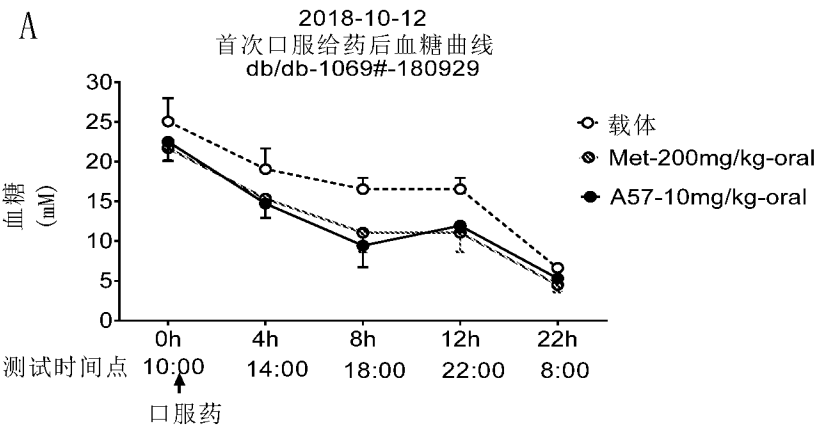


图 3

2018-10-18
DB1069_180929

口服一剂空腹血糖

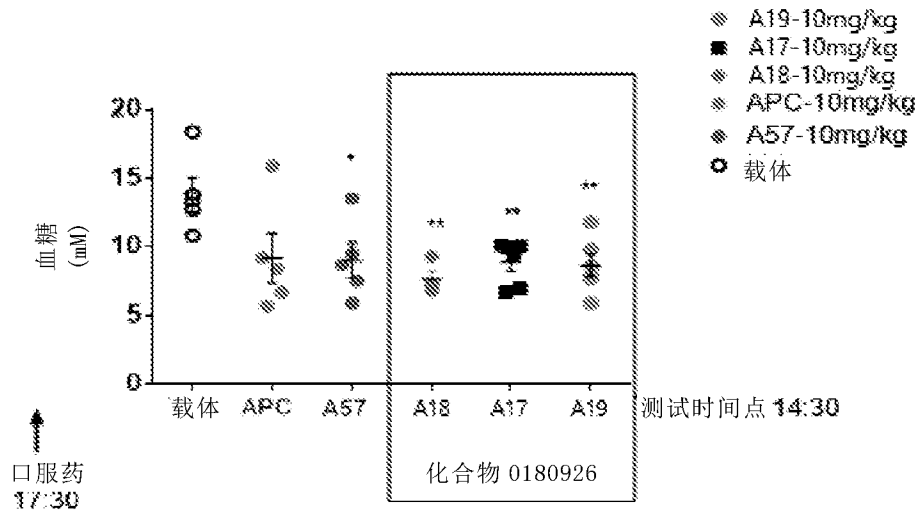


图 4

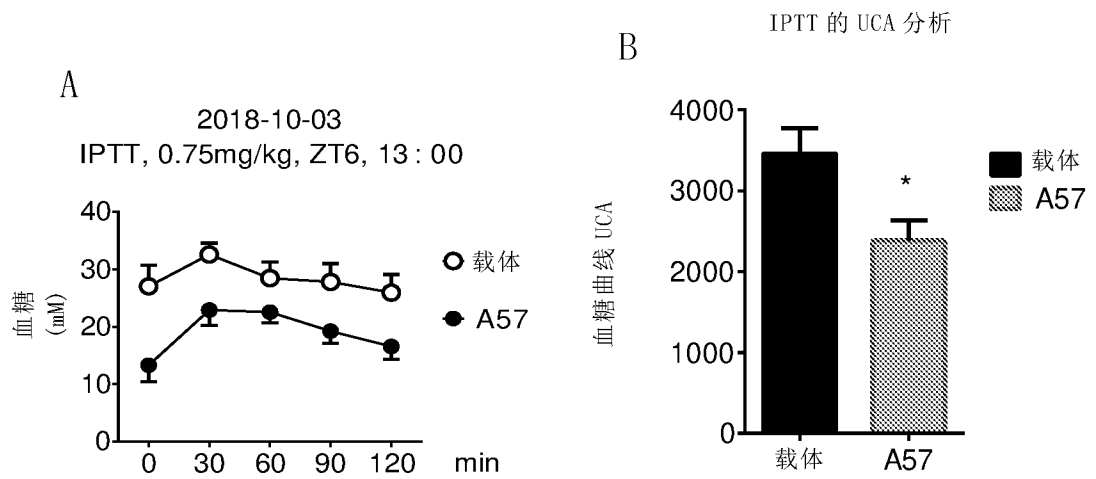


图 5

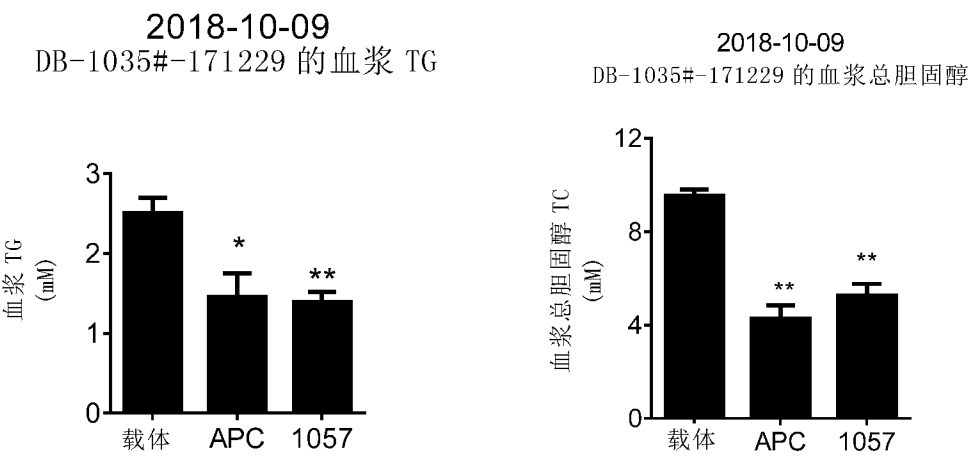


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/086905

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 263/26(2006.01)i; C07C 15/14(2006.01)i; C07D 409/06(2006.01)i; C07D 263/62(2006.01)i; C07C 15/12(2006.01)i; C07D 277/14(2006.01)i; C07D 277/18(2006.01)i; C07D 241/04(2006.01)i; C07D 265/30(2006.01)i; C07D 405/10(2006.01)i; C07D 417/10(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61K 31/422(2006.01)i; A61K 31/423(2006.01)i; A61K 31/15(2006.01)i; A61K 31/18(2006.01)i; A61K 31/194(2006.01)i; A61K 31/4965(2006.01)i; A61K 31/426(2006.01)i; A61K 31/428(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

CNABS, CPRSABS, CNKI, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY: 噻吩, thioph+, 恶唑烷酮, Oxazol+, 噻唑烷酮, Thiazol+, 糖尿病, diabetes, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHAO, Lei et al. "Asymmetric β -boration of α , β -unsaturated N-Acyloxazolidinones by [2.2]paracyclophane-based Bifunctional Catalyst" <i>Organic Letters</i> , Vol. 14, No. 22, 06 November 2012 (2012-11-06), ISSN: 1523-7052, pp. 5780-5783	1-5
X	CAI, Chaozhong et al. "Michael Addition Reactions between Chiral Ni(II) Complex of Glycine and 3-(trans-Enoyl)oxazolidin-2-ones. A Case of Electron Donor-Acceptor Attractive Interaction-Controlled Face Diastereoselectivity" <i>Journal of Organic Chemistry</i> , Vol. 66, No. 4, 31 January 2001 (2001-01-31), ISSN: 0022-3263, pp. 1339-1350	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 July 2019

Date of mailing of the international search report

09 August 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/086905

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAGRIOTI Victoria et al. "New Potent and Selective Polyfluoroalkyl Ketone Inhibitors of GVIA Calcium-independent Phospholipase A2" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , Vol. 21, No. 18, 16 July 2013 (2013-07-16), ISSN: 0968-0896, pp. 5823-5829	1-5
X	ZHAO, Depeng et al. "Highly Efficient Asymmetric Michael Addition of Diaryl Phosphine Oxides to α , β -unsaturated N-Acylated Oxazolidin-2-ones" <i>Chemistry-An Asian Journal</i> , Vol. 7, No. 5, 13 March 2012 (2012-03-13), ISSN: 1861-4728, pp. 881-883	1-5
X	CONCELLON Jose M. et al. "An Efficient Catalytic Chromium-Mediated Iodocyclopropanation Reaction: Stereoselective Synthesis of Iodocyclopropanecarboxamides" <i>Advanced Synthesis & Catalysis</i> , Vol. 353, No. 1, 30 December 2010 (2010-12-30), ISSN: 1615-4150, pp. 49-52	1-5
X	SOLOSHONOK, Vadim A. et al. "Application of Modular Nucleophilic Glycine Equivalents for Truly Practical Asymmetric Synthesis of β -substituted Pyroglutamic Acids" <i>Tetrahedron Letters</i> , Vol. 46, No. 7, 17 December 2004 (2004-12-17), ISSN: 0040-4039, pp. 1107-1110	1-6
X	CN 101111475 A (BIOTRON LTD.) 23 January 2008 (2008-01-23) see description, table 4	1-7
A	WO 2004050022 A2 (MERCK & CO., INC. ET AL.) 17 June 2004 (2004-06-17) see description	1-10
A	CN 100430386 C (MERCK & CO., INC.) 05 November 2008 (2008-11-05) see description	1-10
A	US 2012088737 A2 (MIYANAGA WATARU ET AL.) 12 April 2012 (2012-04-12) see description	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/086905

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101111475	A	23 January 2008	ZA	200600650	B	30 May 2007
				ZA	200600650	A	30 May 2007
				CN	101111475	B	05 September 2012
				AU	2003903251	A0	10 July 2003
				AU	2003903251	D0	10 July 2003
				WO	2004112687	A2	29 December 2004
				WO	2004112687	A3	12 July 2007
				CA	2529949	A1	29 December 2004
				CA	2529949	C	06 August 2013
				EP	1646371	A2	19 April 2006
				BR	2004011900	A	19 September 2006
				BR	2004011900	B1	21 November 2018
				JP	2007508234	T	05 April 2007
				JP	5030587	B2	19 September 2012
				NZ	544671		28 February 2009
				KR	1153254	B1	02 July 2012
				EP	2617709	A1	24 July 2013
				US	20070099968	A1	03 May 2007
				US	20130035328	A1	07 February 2013
				US	20150313909	A1	05 November 2015
				US	20170260147	A1	14 September 2017
				IN	2006KN00159	A	27 July 2007
				IN	230354		27 February 2009
WO	2004050022	A2	17 June 2004	AU	2003297564	A1	23 June 2004
				EP	1578414	A2	28 September 2005
				WO	2004050022	A3	05 August 2004
				EP	1578414	A4	24 October 2007
				US	2006111336	A1	25 May 2006
				JP	2006510630	A	30 March 2006
				WO	2004050022	A8	16 December 2004
				WO	2004050022	B1	30 September 2004
				CA	2508487	A1	17 June 2004
				US	7309714	B2	18 December 2007
CN	100430386	C	05 November 2008	CN	1735605	A	15 February 2006
US	2012088737	A2	12 April 2012	US	2011082109	A1	07 April 2011
				JP	2012012376	A	19 January 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/086905

A. 主题的分类

C07D 263/26(2006.01)i; C07C 15/14(2006.01)i; C07D 409/06(2006.01)i; C07D 263/62(2006.01)i;
C07C 15/12(2006.01)i; C07D 277/14(2006.01)i; C07D 277/18(2006.01)i; C07D 241/04(2006.01)i;
C07D 265/30(2006.01)i; C07D 405/10(2006.01)i; C07D 417/10(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i;
A61K 31/422(2006.01)i; A61K 31/423(2006.01)i; A61K 31/15(2006.01)i; A61K 31/18(2006.01)i; A61K
31/194(2006.01)i; A61K 31/4965(2006.01)i; A61K 31/426(2006.01)i; A61K 31/428(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CPRSABS, CNKI, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY: 噻吩, thioph+, 恶唑烷酮, Oxazol+, 噻唑烷酮,
Thiazol+, 糖尿病, diabetes, structure search

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	ZHAO Lei等. "Asymmetric β -boration of α , β -unsaturated N-acyloxazolidinones by [2.2]paracyclophane-based bifunctional catalyst" Organic Letters, 第14卷, 第22期, 2012年 11月 6日 (2012 - 11 - 06), ISSN: 1523-7052, 第5780-5783页	1-5
X	CAI Chaozhong等. "Michael Addition Reactions between Chiral Ni(II) Complex of Glycine and 3-(trans-Enoyl)oxazolidin-2-ones. A Case of Electron Donor-Acceptor Attractive Interaction-Controlled Face Diastereoselectivity" Journal of Organic Chemistry, 第66卷, 第4期, 2001年 1月 31日 (2001 - 01 - 31), ISSN: 0022-3263, 第1339-1350页	1-5

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 7月 14日

国际检索报告邮寄日期

2019年 8月 9日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10) 62019451

受权官员

费嘉

电话号码 (86-10) 62084376

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	MAGRIOTI Victoria等. "New potent and selective polyfluoroalkyl ketone inhibitors of GVIA calcium-independent phospholipase A2" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第21卷, 第18期, 2013年 7月 16日 (2013 - 07 - 16), ISSN: 0968-0896, 第5823-5829页	1-5
X	ZHAO Depeng等. "Highly Efficient Asymmetric Michael Addition of Diaryl Phosphine Oxides to α , β -Unsaturated N-Acylated Oxazolidin-2-ones" Chemistry - An Asian Journal, 第7卷, 第5期, 2012年 3月 13日 (2012 - 03 - 13), ISSN: 1861-4728, 第881-883页	1-5
X	CONCELLON Jose M. 等. "An Efficient Catalytic Chromium-Mediated Iodocyclopropanation Reaction: Stereoselective Synthesis of Iodocyclopropanecarboxamides" Advanced Synthesis & Catalysis, 第353卷, 第1期, 2010年 12月 30日 (2010 - 12 - 30), ISSN: 1615-4150, 第49-52页	1-5
X	SOLOSHONOK, Vadim A. 等. "Application of modular nucleophilic glycine equivalents for truly practical asymmetric synthesis of β -substituted pyroglutamic acids" Tetrahedron Letters, 第46卷, 第7期, 2004年 12月 17日 (2004 - 12 - 17), ISSN: 0040-4039, 第1107-1110页	1-6
X	CN 101111475 A (生物环境有限公司) 2008年 1月 23日 (2008 - 01 - 23) 参见说明书表4	1-7
A	WO 2004050022 A2 (MERCK & CO INC等) 2004年 6月 17日 (2004 - 06 - 17) 参见说明书全文	1-10
A	CN 100430386 C (默克公司) 2008年 11月 5日 (2008 - 11 - 05) 参见说明书全文	1-10
A	US 2012088737 A2 (MIYANAGA WATARU等) 2012年 4月 12日 (2012 - 04 - 12) 参见说明书全文	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/086905

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101111475	A	2008年 1月 23日	ZA	200600650	B	2007年 5月 30日
				ZA	200600650	A	2007年 5月 30日
				CN	101111475	B	2012年 9月 5日
				AU	2003903251	A0	2003年 7月 10日
				AU	2003903251	D0	2003年 7月 10日
				WO	2004112687	A2	2004年 12月 29日
				WO	2004112687	A3	2007年 7月 12日
				CA	2529949	A1	2004年 12月 29日
				CA	2529949	C	2013年 8月 6日
				EP	1646371	A2	2006年 4月 19日
				BR	2004011900	A	2006年 9月 19日
				BR	2004011900	B1	2018年 11月 21日
				JP	2007508234	T	2007年 4月 5日
				JP	5030587	B2	2012年 9月 19日
				NZ	544671		2009年 2月 28日
				KR	1153254	B1	2012年 7月 2日
				EP	2617709	A1	2013年 7月 24日
				US	20070099968	A1	2007年 5月 3日
				US	20130035328	A1	2013年 2月 7日
				US	20150313909	A1	2015年 11月 5日
				US	20170260147	A1	2017年 9月 14日
				IN	2006KN00159	A	2007年 7月 27日
				IN	230354		2009年 2月 27日
WO	2004050022	A2	2004年 6月 17日	AU	2003297564	A1	2004年 6月 23日
				EP	1578414	A2	2005年 9月 28日
				WO	2004050022	A3	2004年 8月 5日
				EP	1578414	A4	2007年 10月 24日
				US	2006111336	A1	2006年 5月 25日
				JP	2006510630	A	2006年 3月 30日
				WO	2004050022	A8	2004年 12月 16日
				WO	2004050022	B1	2004年 9月 30日
				CA	2508487	A1	2004年 6月 17日
				US	7309714	B2	2007年 12月 18日
CN	100430386	C	2008年 11月 5日	CN	1735605	A	2006年 2月 15日
US	2012088737	A2	2012年 4月 12日	US	2011082109	A1	2011年 4月 7日
				JP	2012012376	A	2012年 1月 19日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)