



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114057724 A

(43) 申请公布日 2022.02.18

(21) 申请号 202010743104.7	A61P 5/50 (2006.01)
(22) 申请日 2020.07.29	A61P 21/04 (2006.01)
(71) 申请人 鲁南制药集团股份有限公司	A61P 1/00 (2006.01)
地址 276006 山东省临沂市红旗路209号	A61P 13/12 (2006.01)
(72) 发明人 张贵民 唐贞波 张永波	A61P 11/00 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61P 1/16 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)	A61P 7/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	
A61P 35/02 (2006.01)	
A61P 37/06 (2006.01)	
A61P 1/04 (2006.01)	
A61P 5/16 (2006.01)	
A61P 3/10 (2006.01)	

权利要求书5页 说明书36页

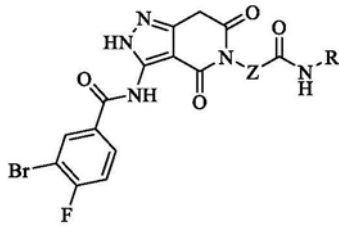
(54) 发明名称

一种BTK抑制剂

(57) 摘要

本发明属于医药化工领域,具体涉及一种BTK抑制剂;本发明的目的在于对已上市药物依鲁替尼的结构特点分析,结合最新报道的构效关系,哌啶-2,6-二酮N2位取代基R1的不同对Btk酶活性影响不大,且R1朝向酶的一个亲水口袋,引入不同的亲水性基团可以调节化合物的理化性质。N9位取代基R2的空间取向朝向激酶的gatekeeper区域,并与特定的残基相互作用在Tec家族中,不同激酶的gatekeeper区域产生相互作用的氨基酸残基存在差异:期望设计合成更高细胞毒性化合物,发挥抗癌效果,并具备成药性潜质。细胞毒性实验发现本发明化合物对多种癌细胞具有较强的体外抑制作用。

1. 一种式I所示吡唑-4,6-二酮类化合物或其药学上可接受的盐的水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体:



式 I

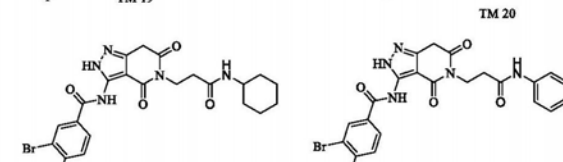
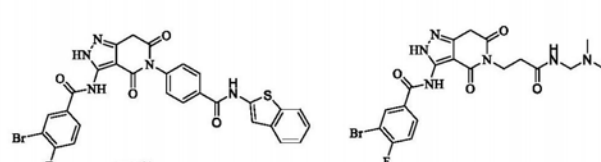
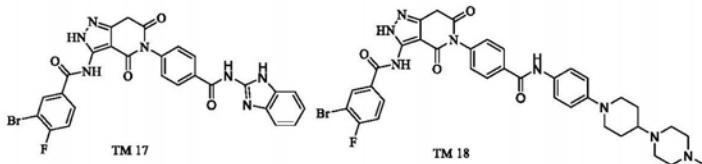
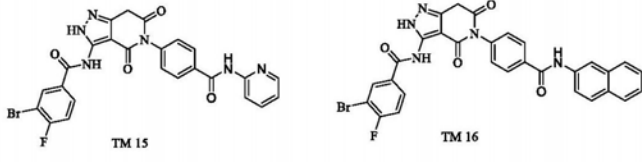
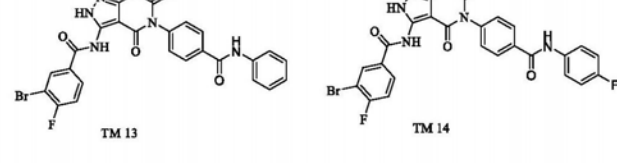
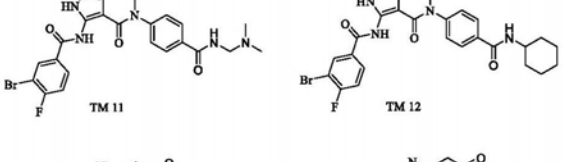
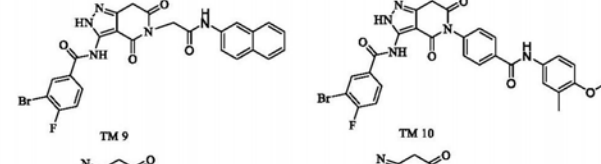
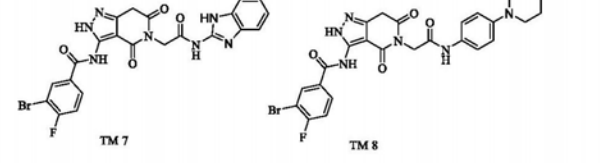
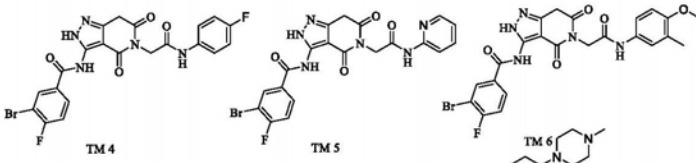
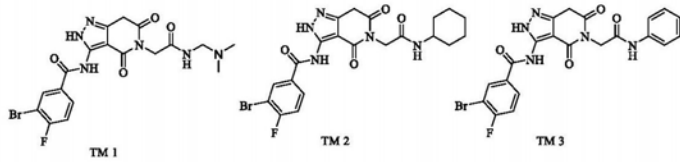
其中,R独立的选自H、卤素、芳基、杂芳基、C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₆杂环烷基、芳氧基、-NR₂R₃;或取代的芳基、取代的杂芳基、取代的C₃₋₆环烷基、取代的C₂₋₆杂环烷基、取代的芳氧基、取代的C₁₋₆烷氧基中的一个或多个独立的基团,其中取代基基团选自卤素、芳基、杂芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、C₁₋₄烷基、取代的C₂₋₆杂环烷基、卤素取代的C₂₋₆杂环烷基、C₂₋₆杂环烷基中的一个或多个取代基。R₂独立的选自H或C₁₋₄烷基;

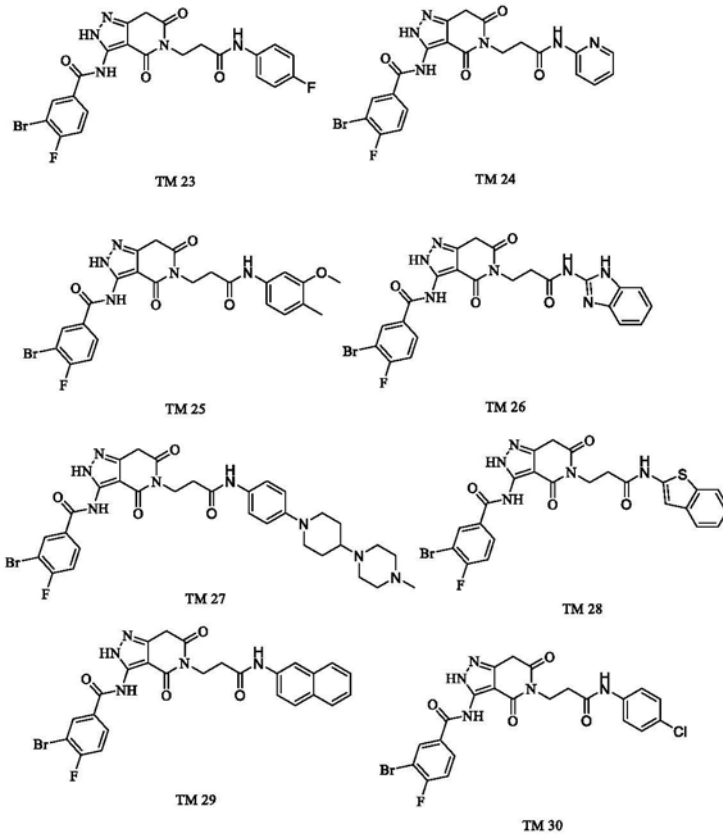
R₃独立的选自H、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₃卤代烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、取代的C₂₋₆杂环烷基、卤素取代的C₂₋₆杂环烷基、C₂₋₆杂环烷基中的一个或多个;

Z独立的选自C₁₋₄烷基或芳基。

2. 根据权利要求1所述的吡唑-4,6-二酮类化合物,其特征在于,所述药学上可接受的盐为无机酸的盐或有机酸的盐,无机酸盐包括但不限于:盐酸盐、硝酸盐、硼酸盐、氢氰酸盐、氢氟酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、亚硝酸盐、高卤酸盐、卤酸盐、亚卤酸盐、次卤酸盐、偏铝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐;所述的有机酸盐包括但不限于:甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、丙烯酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸羧酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、苯甲磺酸盐、对甲苯亚磺酸盐、硫代乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、枸橼酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、咖啡酸富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、谷氨酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐等。

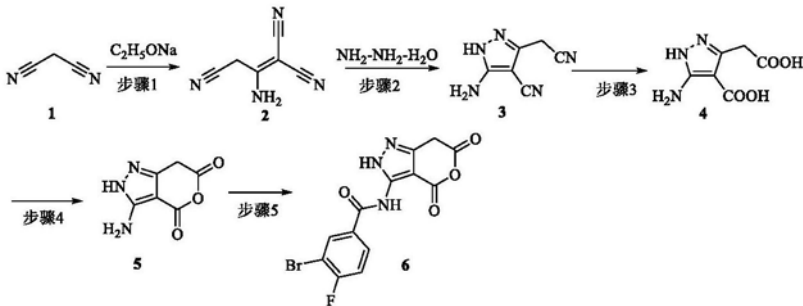
3. 根据权利要求1所述的吡唑-4,6-二酮类化合物,其特征在于,式(I)所示化合物为以下任一结构的化合物:



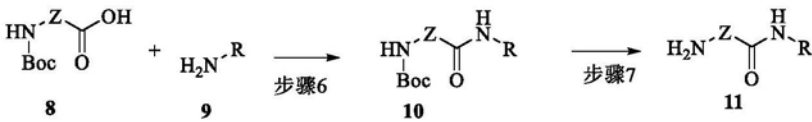


或其药学上可接受的盐的水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

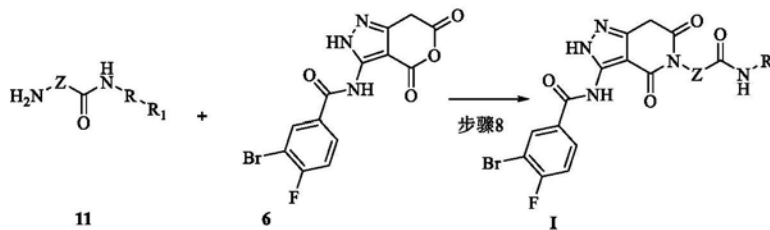
4. 如权利要求1任一项所述的吡唑-4,6-二酮类化合物,其特征在于,包括以下步骤: 化合物6的制备:



化合物11的通用合成方法:



化合物I的制备:



其中,R,R₁和Z为本发明第一方面式(I)结构化合物所定义。

5. 根据权利要求4所述的吡唑-4,6-二酮类化合物的制备方法,其特征在于,反应步骤包括:

步骤1:化合物1在乙醇钠溶液中发生缩合反应,得化合物2;

步骤2:化合物2与水合肼反应,得到化合物3;

步骤3:化合物3碱性条件下反应,得化合物4;

步骤4:化合物4控温回流脱水生成中间体化合物5;

步骤5:化合物5与3-溴4-氟苯甲酸、EDCI、HOBt在二氯甲烷中反应,得化合物6。

步骤6:化合物8和化合物9反应得到化合物10。

步骤7:化合物10水解得到化合物11。

步骤8:化合物6和化合物11在有机溶剂中反应,经过析晶,过滤干燥得目标化合物I。

6. 根据权利要求4所述的吡唑-4,6-二酮类化合物的制备方法,其特征在于,反应具体步骤包括:

步骤1:将乙醇钠加入乙醇溶剂中,搅拌溶解,加入化合物1,升温至回流,TLC检测,反应完毕,降温析晶,抽滤,干燥得化合物2。

步骤2:将化合物2加入到水中,搅拌溶解,加入水合肼,升温至回流,TLC检测,反应完毕,降温析出固体,过滤,干燥得化合物3。

步骤3:化合物3加入到碱溶液中,搅拌溶解,加热至回流,TLC检测,反应完毕,降温加入盐酸调PH到3~4,析出固体,过滤,干燥得化合物4。

步骤4:将化合物4溶于乙酸酐溶液,加入缩合剂,加热至回流,TLC检测,反应完毕,降温析晶,抽滤,用甲基叔丁基醚淋洗滤饼,干燥得化合物5。

步骤5:将3-溴4-氟苯甲酸溶于经过干燥的二氯甲烷,依次加入EDCI、HOBt和化合物5,室温下搅拌反应,TLC检测,反应完毕,过滤,浓缩,减压蒸干,经柱层分离得化合物6。

步骤6:化合物8加入到干燥过的二氯甲烷中,依次加入化合物9和缩合剂,室温搅拌,TLC检测,反应结束,减压蒸干,经柱层分离得化合物10。

步骤7:将化合物10溶于有机溶剂中,滴加盐酸,脱去Boc基团,萃取剂萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,减压蒸干,得化合物11。

步骤8:化合物6溶于有机溶剂,加入化合物11,加热至回流反应,TLC检测反应结束,降温析晶,有机溶剂淋洗滤饼,干燥,得化合物I。

7. 根据权利要求6所述的吡唑-4,6-二酮类化合物的制备方法,其特征在于,步骤3所述的碱为氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化钠,氢氧化锂中的一种或两种。

8. 根据权利要求6所述的吡唑-4,6-二酮类化合物的制备方法,其特征在于,步骤4所述的缩合剂为二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉中的一种或两种。

9. 根据权利要求6所述的吡唑-4,6-二酮类化合物的制备方法,其特征在于,步骤6所述的缩合剂为二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉、1-羰基苯并三唑一种或两种。

10. 根据权利要求6所述的吡唑-4,6-二酮类化合物的制备方法,其特征在于,步骤7所述的有机溶剂为乙酸乙酯,二氯甲烷,甲醇,乙醇一种。

11. 根据权利要求6所述的吡唑-4,6-二酮类化合物的制备方法,其特征在于,步骤8所

述的有机溶剂为甲苯、苯、二甲苯中的一种。

12. 一种药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物包括:治疗有效量的如本发明所述的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体、光学异构体、药学上可接受的溶剂合物中的一种或多种,以及任选的药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、辅料或稀释剂。

13. 一种如式(I)所示吡唑-4,6-二酮类化合物的用途,其特征在于,可用于治疗与酪氨酸激酶表达异常或酪氨酸激酶活性较高相关的疾病,其在治疗或预防其中BTK起作用的疾病中的用途。

一种BTK抑制剂

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体为一种新型的3-氨基-2,7-二氢吡喃并[4,3-c]吡唑-4,6-二酮类BTK抑制剂以及这种抑制剂的制备方法和用途。

背景技术

[0002] 肿瘤是一种严重威胁人类健康的常见病和多发病,是由于人体内细胞的不正常增生所导致。肺癌、消化道肿瘤和肝癌是男性最常见的肿瘤,占有所有病例的70%以上(肺癌23%、胃癌15.2%、肝癌13.57%、食管癌10.46%、结直肠癌9.39%),而乳腺癌、肺癌、消化道肿瘤和肝癌是女性最常见的肿瘤,占有所有病例的60%以上(乳腺癌16.97%、肺癌14.85%、结直肠癌9.68%、胃癌8.53%、肝癌6.17%)。随着中国人口老龄化的加剧,癌症的患病率势必增加。另外环境污染情况也增加了一些癌症的患病率,如淋巴瘤。自身免疫性疾病是免疫系统对自身机体的成份发生免疫反应,造成损害而引发疾病。

[0003] BTK (brutontyrosinekinase) 是一种胞浆蛋白,属于非受体络氨酸激酶Tec家族,其表达于多数的造血细胞中,如B细胞、肥大细胞、巨核细胞等,但在T细胞、NK细胞及浆细胞中不表达。BTK对B细胞受体信号通路起非常关键的作用,对B细胞的增殖、分化和凋亡有重要影响。

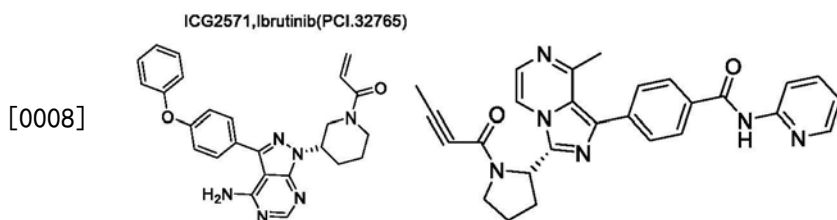
[0004] 在恶性B细胞中,B细胞受体信号通路过度活跃,从而抑制B细胞的正常分化和凋亡,促进异常增殖。已知多种B细胞类型的恶性肿瘤中经常存在BCR通路的异常调节,如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、华氏巨球蛋白血症(WM)、边缘区淋巴瘤(MZL)、B淋巴母细胞性白血病(B-LBL)和伯基特淋巴瘤(BL)等。

[0005] 自从BTK抑制剂在1993年第一次被发现之后,针对BTK的药物研究一直没有停止过。BTK抑制剂的适应症仍在不断拓展中,除抗肿瘤外,自身免疫型疾病的应用将是把BTK抑制剂推向另一个市场高度的关键所在。目前国内相继研发BTK的多种小分子抑制剂并且在体内及体外试验中均表现出良好的抗肿瘤作用,除了已上市的药物Ibrutinib和ACP-196,更多新的BTK抑制剂正在研究中,目前进展较快的除BGB-3111之外,CT1530、GS-4059已经进入临床II期

[0006] 目前,针对BTK靶点的肿瘤靶向小分子药物已经研发到了第2代,第一代BTK抑制剂为依鲁替尼(Ibrutinib)于2013年美国上市用于临床治疗复发性或难治性套细胞淋巴瘤(MCL),是靶向BTK的明星药物,Ibrutinib能够抑制恶性增殖的B细胞的生长和转移,同时Ibrutinib是第一个被FDA批准上市的BTK抑制剂。Ibrutinib除了被用于治疗各种血液疾病,它还用于治疗自身免疫相关疾病包括干细胞移植、移植后的免疫抵抗和关节炎等。但是Ibrutinib在治疗中的响应率并非百分之百,而且疾病会复发,该药物存在着未知的原发性耐药和获得性耐药。随着药物的上市和临床使用,Ibrutinib开始在不同病人体内产生了不同机制的耐药性。获得性耐药迄今为止只有这两个靶点突变的发现,在BCR信号通路中,BTK与ibrutinib的结合位点481位发生了突变Ibrutinib剂量依赖性抑制关节炎模型中的疾病

Ibrutinib在临床上的耐药问题越来越多,也出现了许多副作用。

[0007] 第二代BTK抑制剂Acalabrutinib (ACP-196), ACP-196被称之为第二代BTK抑制剂,就是因为抑制BTK激酶靶点的基础上还不对其他的激酶产生抑制作用。在2017年8月被FDA批准用于套细胞淋巴瘤 (MCL) 的治疗,目前也还有许多适应症正处于临床,例如:慢性淋巴白血病 (CLL) 正处于临床三期;一些实体瘤比如非小细胞肺癌,头颈癌等正处于临床二期,发展非常迅速。ACP-196对关节炎的治疗目前也处于临床二是因为Ibrutinib的脱靶效应导致的。因此第二代选择性更好的BTK抑制剂开始应运而期阶段,由于其的高选择性,副作用少,在治疗例如自身免疫疾病之类的慢性病具有良好的发展前景。



[0009] 目前已知BTK抑制剂的选择性不理想,除了抑制BTK,还抑制其他多种激酶(如ETK, EGF, BLK, FGR, HCK, YES, BRK和JAK3等),从而产生较多的副作用;同时, BTK结合位点发生突变后往往会导致耐药性的产生。因此临床上需要更多的BTK抑制剂,用于治疗肿瘤等疾病,同时可以克服此类不良事件。

[0010] 本发明设计合成一种新型的3-氨基-2,7-二氢吡喃并[4,3-c]吡唑-4,6-二酮类化合物,体外实验表明这种化合物对癌细胞具有较好的细胞毒性,其中化合物TM10对肺癌细胞的 IC_{50} 达到 $0.86\mu M$,是一种具有开发为新型抗癌药物的化合物;在制备方法上,本发明通过简单方法高效地合成了关键中间体及其目标化合物。

发明内容

[0011] 本发明的目的在于对已上市药物依鲁替尼的结构特点分析,结合最新报道的构效关系,吡啶-2,6-二酮N2位取代基R1的不同对Btk酶活性影响不大,且R1朝向酶的一个亲水口袋,引入不同的亲水性基团(如:酸、酰胺、胺)可以调节化合物的理化性质。N9位取代基R2的空间取向朝向激酶的gatekeeper区域,并与特定的残基相互作用在Tec家族中,不同激酶的gatekeeper区域产生相互作用的氨基酸残基存在差异:

[0012] 期望设计合成更高细胞毒性化合物,发挥抗癌效果,并具备成药性潜质。细胞毒性实验发现本发明化合物对多种癌细胞具有较强的体外抑制作用。

[0013] 术语解释

[0014] 以下列出了用于描述本申请的各种术语的定义。这些定义适用于整个说明书和权利要求书中使用的术语,除非在特定情况下单独地或作为较大组的一部分另有限制。

[0015] 本发明中的术语“烷基”是指饱和的直链或支链烃基,在某些实施方案中,分别含有1至4个, C_{1-4} 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基或类似基团。

[0016] 本发明中的术语“芳基”是指单环或多环碳环系统,其具有一个或多个稠合或非稠合的芳环,包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基等类似基团,并且其环碳上的氢原子还可以被一至多个取代基取代。

[0017] 本发明中的术语“卤代”是指卤素原子取代碳原子上的氢原子所形成的基团,其中卤素原子包括但不限于F、Cl、Br、I。

[0018] 本发明中的术语“烷氧基”是指-O-烷基,其中所述烷基包括但不限于C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基,具体的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基及其卤代形式的基团。

[0019] 本发明中的术语“烷氨基”是指基团-N-烷基,其中所述烷基包括但不限于C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基,具体的实例包括但不限于甲氨基、乙氨基、丙氨基、环丙氨基、环丁氧基等基团。本发明的术语“环烷基”是指单环或多环的饱和或部分不饱和碳环化合物的单价基团,C₃₋₆环烷基的包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等,并且其环碳上的氢原子还可以被一至多个取代基取代。

[0020] 本发明的术语“杂环烷基”指含有2至6个环碳原子和1至3个环杂原子的单环或多环非芳香族环体系,其中所述杂原子选自N、O、S。

[0021] 本发明的术语“杂芳基”是指含有1至6个碳和至少一个杂原子的芳香环体系,其中所述杂原子选自N、S、O。

[0022] 本发明的术语“烷氨基”是指基团-烷基-NR_aR_b,其中烷基包括但不限于C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基和C₃₋₆环烷基,R_a和R_b各自独立的选自H、C₁₋₃烷基或C₃₋₆环烷基。

[0023] 本发明所述的“药学上可接受的盐”指本发明化合物的盐,有本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。本发明中含有相对碱性的官能团,可通过在纯的溶液或者合适的惰性溶剂中用足量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐,药学上可接受的酸加成盐包括无机盐和有机酸盐。所述无机酸盐包括但不限于:盐酸盐、硝酸盐、硼酸盐、氢氰酸盐、氢氟酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、亚硝酸盐、高卤酸盐、卤酸盐、亚卤酸盐、次卤酸盐、偏铝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐;所述的有机酸盐包括但不限于:甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、丙烯酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸羧酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、苯甲磺酸盐、对甲苯亚磺酸盐、硫代乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、枸橼酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、咖啡酸富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、谷氨酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐等。

[0024] 本发明所述的“溶剂合物”是指含有化学计量或非化学计量的溶剂加成形式,溶剂可选自水、乙醇、异丙醇、乙醚、丙酮等。

[0025] 本发明所述的“前药”是指通过代谢的方式在体内可转化的化合物,以提供通过本申请化学式所描述的任何化合物,且各种形式的药物是本领域已知的。

[0026] 本发明所述的“有效量”是指能够在所需的对象中达到所需的治疗效果,但不会造成过度的负面影响的剂量,具体的剂量通常可以由本领域的技术人员根据需要确定。

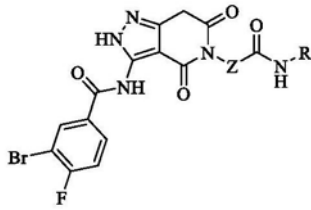
[0027] 本发明所述的“治疗”是指减轻或缓和疾病及其并发病状的方法;所述的预防是指减少或消除疾病、病状或病症的症状或并发病的发作。

[0028] 应该理解的是在上文中未解释的,但出现在本发明中的其它术语,应按照本领域专业技术人员的通常理解来定义。

[0029] 本发明的具体技术方案如下:

[0030] 本发明第一方面,提供一种式(I)所示吡唑-4,6-二酮类化合物或其药学上可接受的盐的水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体:

[0031]



[0032] 式I

[0033] 其中:

[0034] R独立的选自H、卤素、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 杂环烷基、芳氧基、 $-NR_2R_3$;或取代的芳基、取代的杂芳基、取代的 C_{3-6} 环烷基、取代的 C_{2-6} 杂环烷基、取代的芳氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个独立的基团,其中取代基基团选自卤素、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基、取代的 C_{2-6} 杂环烷基、卤素取代的 C_{2-6} 杂环烷基、 C_{2-6} 杂环烷基中的一个或多个取代基。

[0035] R优选为 $-NR_2R_3$ 、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基。

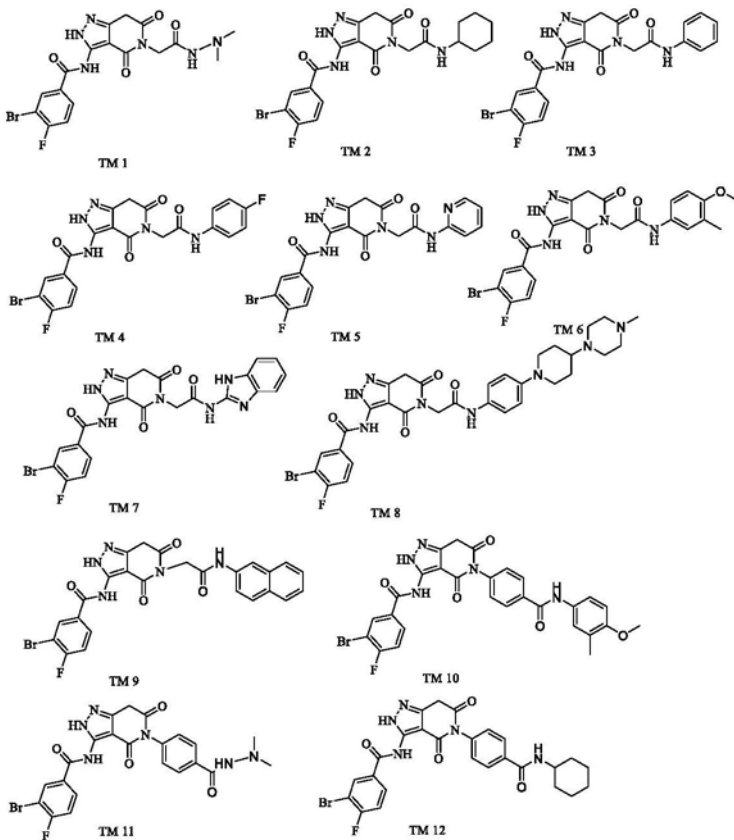
[0036] R进一步优选为 $-NR_2R_3$ 、芳基、杂芳基、取代的芳基。

[0037] R_2 独立的选自H或 C_{1-4} 烷基; R_2 进一步优选为甲基。

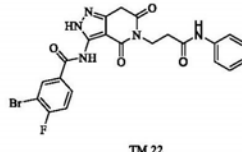
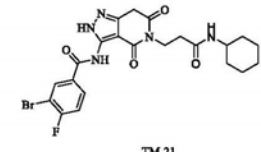
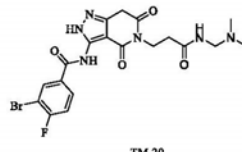
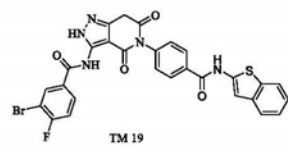
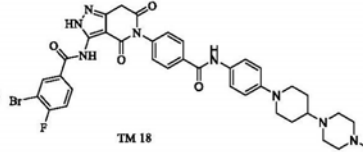
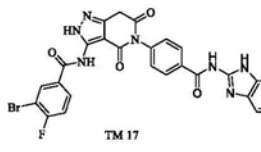
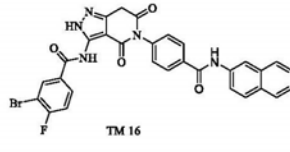
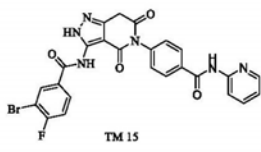
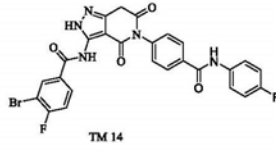
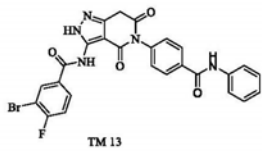
[0038] R_3 独立的选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基、取代的 C_{2-6} 杂环烷基、卤素取代的 C_{2-6} 杂环烷基、 C_{2-6} 杂环烷基中的一个或多个; R_3 进一步优选为甲基。

[0039] Z独立的选自 C_{1-4} 烷基或芳基;Z优选为甲基、乙基、苯;Z进一步优选为甲基、苯。

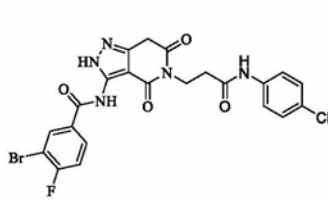
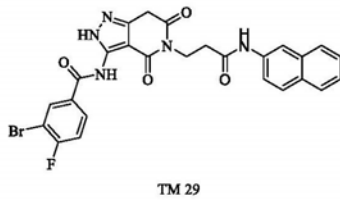
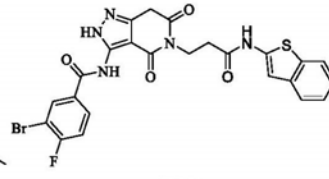
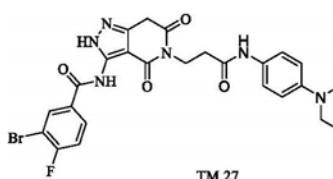
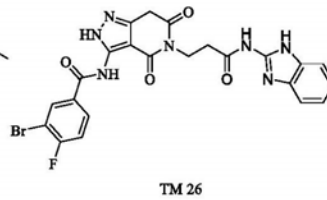
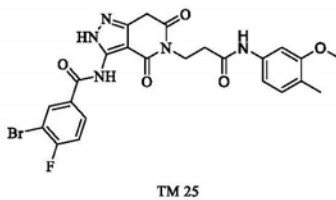
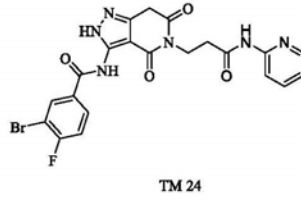
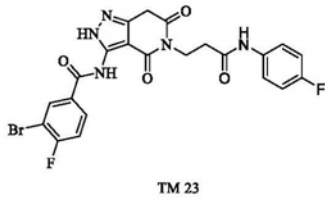
[0040] 本发明优选方案,所述的式(I)化合物选自下组:



[0041]



[0042]

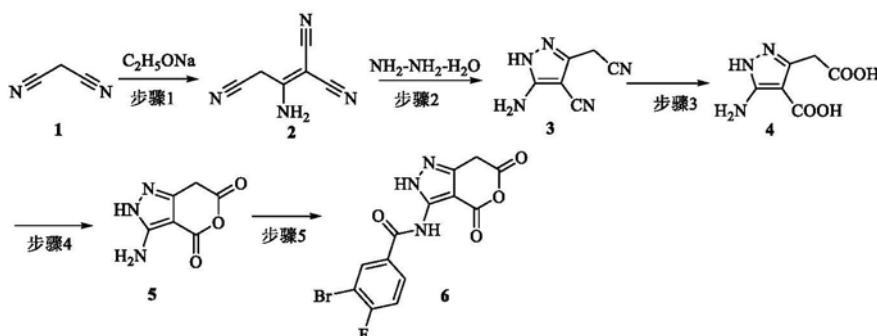


[0043] 本发明第二方面,提供一种式(I)所示吡唑-4,6-二酮类化合物的制备方法。本申请化合物可以通过使用本领域技术人员已知的多种方式制备得到。本申请可以使用本文描

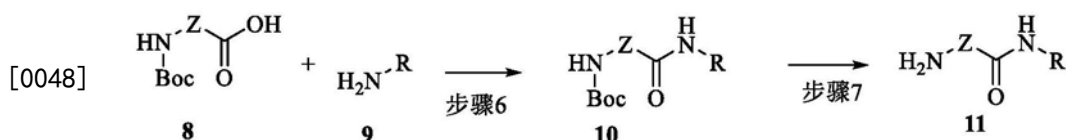
述的方法及有机化学合成方法或者本领域技术人员所理解的其变化来合成。优选地方法包括但不限于下述这些方法。

[0044] 优选地,本发明式(I)所示吡唑-4,6-二酮类化合物的制备方法,包括以下步骤:

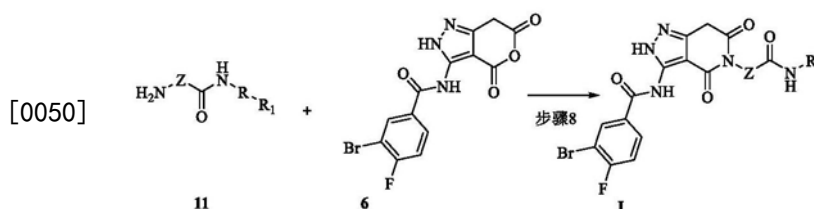
[0045] 化合物6的制备:



[0047] 化合物11的通用合成方法:



[0049] 化合物I的制备:



[0051] 其中,R和Z为本发明第一方面式(I)结构化合物所定义;

[0052] 优选地,式(I)所示吡唑-4,6-二酮类化合物的制备方法,反应步骤包括:

[0053] 步骤1:化合物1在乙醇钠溶液中发生缩合反应,得化合物2;

[0054] 步骤2:化合物2与水合肼反应,得到化合物3;

[0055] 步骤3:化合物3碱性条件下反应,得化合物4;

[0056] 步骤4:化合物4控温回流脱水生成中间体化合物5;

[0057] 步骤5:化合物5与3-溴4-氟苯甲酸、EDCI、HOBT在二氯甲烷中反应,得化合物6。

[0058] 步骤6:化合物8和化合物9反应得到化合物10。

[0059] 步骤7:化合物10水解得到化合物11。

[0060] 步骤8:化合物6和化合物11在有机溶剂中反应,经过析晶,过滤干燥得目标化合物I。优选地,式(I)所示吡唑-4,6-二酮类化合物的制备方法,具体反应步骤包括:

[0061] 步骤1:将乙醇钠加入乙醇溶剂中,搅拌溶解,加入化合物1,升温至回流,TLC检测,反应完毕,控温析晶,抽滤,滤饼用乙醇淋洗,干燥得粗品化合物2;粗品重结晶得最终化合物2。

[0062] 优选地,所述的析晶温度为15~30℃。

[0063] 步骤2:将化合物2加入到水中,搅拌溶解,加入水合肼,升温至回流,TLC检测,反应完毕,降温析出固体,过滤,干燥得化合物3。

- [0064] 优选地,所述的析晶温度为-10~5℃。
- [0065] 步骤3:化合物3加入到碱溶液中,搅拌溶解,加热至回流,TLC检测,反应完毕,降温加入盐酸调PH到3~4,析出固体,过滤,干燥得化合物4。
- [0066] 优选地,所述的碱为氢化钠,氢氧化钾,氢氧化钠,氢氧化锂,进一步优选为氢氧化钠。
- [0067] 步骤4:将化合物4溶于乙酸酐中,加入缩合剂,加热至回流,TLC检测,反应完毕,
- [0068] 降温析晶,抽滤,用甲基叔丁基醚淋洗滤饼,干燥得化合物5。
- [0069] 优选地,所述的缩合剂为二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐[EDCI]、2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉(DMC),进一步优选为二环己基碳二亚胺(DCC)。
- [0070] 步骤5:将3-溴4-氟苯甲酸溶于经过干燥的二氯甲烷,依次加入EDCI、HOBt和化合物5,室温下搅拌反应,TLC检测,反应完毕,过滤,浓缩,减压蒸干,经柱层分离得化合物6。
- [0071] 步骤6:化合物8加入到干燥过的二氯甲烷中,依次加入化合物9和缩合剂,室温搅拌,TLC检测,反应结束,减压蒸干,经柱层分离得化合物10。
- [0072] 优选地,所述的缩合剂选自二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐[EDCI]、2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉(DMC)、1-羰基苯并三唑(HOBt),进一步优选为1-羰基苯并三唑(HOBt)和1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐[EDCI]。
- [0073] 步骤7:将化合物10溶于有机溶剂中,滴加浓度为3mol/L盐酸,脱去Boc基团,纯化水洗涤,有机层无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,减压蒸干,得化合物11。
- [0074] 优选地,所述的有机溶剂为乙酸乙酯,二氯甲烷,甲醇,乙醇,其中优选为乙酸乙酯。
- [0075] 步骤8:化合物6溶于有机溶剂,加入化合物11,加热至回流反应,TLC检测反应结束,降温析晶,有机溶剂淋洗滤饼,干燥,得化合物I。
- [0076] 优选地,所述的有机溶剂为甲苯、苯、二甲苯,其中优选为甲苯。
- [0077] 优选地,所述的析晶温度为-5~5℃,其中优选为0℃。
- [0078] 本发明第三方面,提供一种药物组合物,所述的药物组合物包括:治疗有效量的本发明所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体中的一种或多种,以及任选的药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、辅料或稀释剂。
- [0079] 优选方案,所述的药物组合物可用于治疗与酪氨酸激酶表达异常或酪氨酸激酶活性较高相关的疾病。
- [0080] 优选方案,所述的与酪氨酸激酶表达异常或酪氨酸激酶活性较高相关的疾病包括但不限于细胞异常增值、形态变化、运动功能亢进、血管新生疾病、肿瘤生长、肿瘤转移疾病。
- [0081] 优选方案,一种BTK抑制剂,所述的抑制剂含有抑制有效量的如本发明所述的式(I)吡唑-4,6-二酮类化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体、光学异构体、药学上可接受的溶剂合物中的一种或多种,以及任选的药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、辅料或稀释剂。
- [0082] 本发明化合物可直接用于预防和治疗,或者优选地以药物组合物的形式。尽管活

性成份能够单独给药,但优选为药物制剂或组合物的形式。因此,本发明提供了一种药物制剂,其包含本发明的化合物以及药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体(在这里统称为“载体”材料)。本发明的药物组合物可采取下文所述的药物制剂的形式。因此,本发明涉及一种药物组合物,其包含至少一种式(I)的化合物以及常规的赋形剂。

[0083] 用于口服给药的示例性组合物包括:悬浮剂,其可包含例如微晶纤维素用于赋予体积,藻酸或藻酸钠作为助悬剂,甲基纤维素作为粘度增强剂,以及甜味剂或调味剂,例如本领域已知的那些;如速释片剂,其可包含例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁、硫酸钙、山梨糖醇、葡萄糖和/或乳糖和/或其他赋形剂、粘合剂、膨胀剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,例如本领域已知的那些。合适的粘合剂包括:淀粉、明胶、天然的糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯胶、黄芪胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇和蜡等。崩解剂包括但不限于:淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土和黄原胶等。式(I)的化合物也可通过舌下和/或含服方式经口腔递送。模制片、压制片或冻干片是可使用的示例性形式。示例性的组合物包括将本发明化合物与快速溶解的稀释剂如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精配制的那些。这些制剂中还可包括高分子量赋形剂如纤维素(微晶粉末纤维素)或聚乙二醇(PEG)。这些制剂也可包括有助于粘膜粘附的赋形剂,例如羟丙基纤维素(HPC),羟丙基甲基纤维素(HPMC),羧甲基纤维素钠(SCMC),马来酸酐共聚物(例如,Gantrez)和控制释放的试剂如聚丙烯酸类共聚物(例如Carbopo1934)。还可加入润滑剂,助流剂,调味剂,着色剂和稳定剂以便于制备和使用。这些剂型中使用的润滑剂包括:油酸钠,硬脂酸钠,硬脂酸镁,苯甲酸钠,乙酸钠和氯化钠等。对于液体形式的口服给药,口服药物组分可以与任何口服、非毒性的药学上可接受的惰性载体如乙醇、甘油和水等组合。

[0084] 本发明的药物制剂包括适用于口服、胃肠外[包括皮下、皮内、肌内、静脉内(推注或输注)和关节内],吸入(包括可通过各种类型的计量加压气溶胶的方式产生的细颗粒粉剂或喷雾剂),喷雾器或吸入器,直肠、腹膜内和局部(包括皮肤、含服、舌下和眼内)给药的制剂,虽然最合适的途径可能取决于例如接受者的病症和状态。

[0085] 适用于口服给药的本发明的制剂可以是各种含有预定量的活性成分的独立单位的形式,例如胶囊、扁胶囊、丸剂或片剂;粉末或颗粒;在水性液体或非水性液体的溶液或悬液,例如酞剂、酞剂、混悬剂或糖浆剂;或水包油乳液剂或油包水乳液剂。该活性成分也可制成大丸剂、药糖剂或糊剂。

[0086] 片剂可以通过与任选的一种或多种辅助成份压缩或模塑来制作。压缩片剂的制作方法可以是在合适的机器中将任选与粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的诸如粉末或颗粒等自由流动形式的活性成份进行压缩。模塑片剂可通过在合适的机器中对用惰性液态稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物进行模塑。片剂可任选地包衣或刻痕,并可配制成能够提供其中活性成分的缓释或控释。本发明化合物可以适用于速释或缓释的形式给予。速释或缓释可通过利用包含本发明化合物的合适的药物组合物来实现,或者尤其是在缓释的情况下,利用例如皮下植入物或渗透泵的装置来实现。本发明化合物也可以脂质体方式给予。优选的单位剂量制剂是包含有效剂量(如下文所述)或者其合适部分的活性成分的制剂。

[0087] 应该理解的是,除上述特别提到的成分,本发明的制剂还可以包括与所研究制剂类型有关领域的其他常规药剂,例如,适宜于口服的制剂可以包括调味剂。

[0088] 所述制剂可以作为单位剂型方便地提供,且可通过药学领域熟知的任何方法制造。所有方法均包括使活性成分与构成一种或多种附加成分的载体结合的步骤。通常,使活性成分与液体载体和/或细分固体载体均匀且密切地结合以制备制剂,然后,如果需要,将该产物成型,得到所需制剂。

[0089] 本发明的化合物也可脂质体递送系统,例如小单室囊泡、大单室囊泡和多室囊泡的形式给予。脂质体可以由各种磷脂、1,2-二棕榈酰磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、二磷脂酰甘油(心磷脂)或磷脂酰胆碱(卵磷脂)形成。

[0090] 用于胃肠外给药的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂以及使得制剂与指定接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬液,其可包含助悬剂和增稠剂。可以用单位剂量或多剂量容器,例如密封的安瓿和药瓶提供该制剂,也可通过冷冻干燥(冻干)条件保存该组合物,临用前只需要加入无菌液体载体如盐水或注射用水即可使用。临时用的注射溶液和混悬液可以由前文描述的无菌粉末、颗粒和片剂进行制备。用于胃肠外给药的示例性组合物包括:可注射溶液剂或悬浮剂,其可包含例如合适的非毒性胃肠外可接受的稀释剂或溶剂,例如聚乙二醇、乙醇、1,3-丁二醇、水、林格溶液、氯化钠等渗溶液、或其他合适的分散剂或润湿剂以及助悬剂,包括合成的单或二甘油酯和脂肪酸,包括油酸和Cremaphor。

[0091] 用于鼻腔、气溶胶或吸入给药的示例性组合物包括盐水中的溶液,其可包含例如苯基醇或其他合适的防腐剂,吸收促进剂以提高生物利用度,和/或其他增溶剂或分散剂如本领域已知的那些。

[0092] 用于直肠给药的制剂可以用常规载体如可可油/合成甘油酯或聚乙二醇制成栓剂形式。这些载体在常温条件下通常为固体,但在直肠管腔内液化和/或溶解以释放药物。

[0093] 口腔内局部给药例如含服或舌下给药的制剂,包括锭剂,其包含在调味基质如蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶中的活性成分,和软锭剂,其包含在明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的基质中的活性成分。局部给药的示例性组合物包括局部载体如Plastibase(用聚乙烯胶化的矿物油)。

[0094] 本发明第四方面,提供一种如式(I)的吡唑-4,6-二酮类化合物的用途,具体的可用于制备酪氨酸激酶抑制剂,用于体外非治疗性的抑制酪氨酸激酶的活性,用于体外非治疗性的抑制肿瘤细胞生长或其组合用途,其在治疗或预防其中BTK起作用的疾病中的用途。

[0095] 优选方案,本发明所述的如式(I)的吡唑-4,6-二酮类化合物,其用于制备治疗或预防其中BTK起作用的疾病的药物。

[0096] 优选方案,所述的BTK起作用的疾病包括癌症或自身免疫系统相关的疾病,具体的所述癌症包括但不限于非小癌肺细胞、淋巴瘤、乳腺癌、白血病和头颈部鳞癌细胞肉瘤、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病、多发性骨髓瘤、黑色素瘤或间皮瘤;所述自身免疫性相关的疾病包括但不限于慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、原发性胆汁性肝硬化、多发性脑脊髓硬化症、急性特发性多神经炎、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、系统性血

管炎、硬皮病、天胞疮、皮炎、混合型结缔组织病、自身免疫性溶血性贫血、甲状腺自身免疫病、溃疡性结肠炎。

[0097] 优选方案,所述的治疗是指减轻或缓和疾病及其并发病状的方法;所述的预防是指减少或消除疾病、病状或病症的症状或并发病的发作。

[0098] 与现有技术相比,本发明的主要优点包括:

[0099] (1) 本发明提供了一种结构新颖的式(I)吡唑-4,6-二酮类化合物。

[0100] (2) 本发明提供的式(I)吡唑-4,6-二酮类化合物,对于肿瘤细胞的生长显著的抑制作用。

[0101] (3) 本发明提供的式(I)吡唑-4,6-二酮类化合物,起始物料便宜易得,合成路线较短,操作更为简单,适合工业化放大生产。

[0102] 应该理解的是,在本发明的范围内,本发明的上述各技术特征和在下文中(包括实施例)具体描述的各技术特征之间都可以相互结合,从而构成新的或优选的技术方案。

具体实施方式

[0103] 下面通过实施例进一步说明本发明的方法。应正确理解的是,本发明实施例的制备方法仅仅是用于说明本发明,而不是对本发明的限制,在本发明的构思前提下对本发明制备方法的简单改进都属于本发明要求保护的范围。

[0104] 本文中所使用的缩写:

[0105] DCC:二环己基碳二亚胺

[0106] EDCI:1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

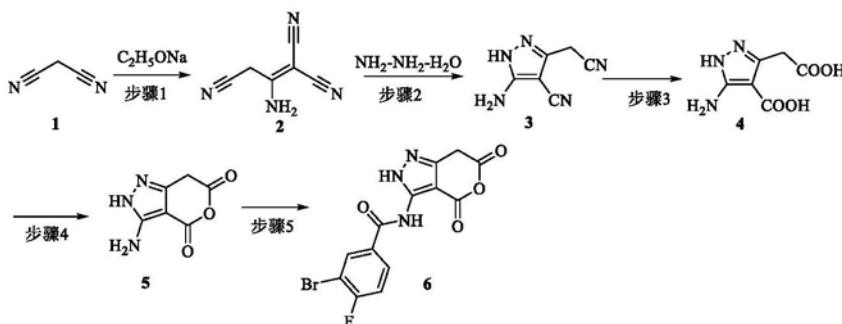
[0107] DMC:2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉

[0108] HOBt:1-羟基苯并三唑

[0109] TLC:薄层色谱

[0110] Boc基团:叔丁氧羰基

[0111] 化合物6的制备:



[0112]

[0113] 化合物2的制备:将乙醇钠固体(4g,0.01mol)加至无水乙醇(40ml)中,室温搅拌溶解,倒入(13.20g,0.02mol)丙二腈,缓慢升温至回流,TLC检测,反应完毕,控温至20℃,搅拌析晶,析晶完毕,抽滤,乙醇淋洗,所得固体减压烘干后转移至三口瓶,倒入纯净水,室温搅拌至溶解,用5mol/L盐酸调pH到3~4,析出晶体,过滤,滤饼用纯净水重结晶,得白色针状晶体,减压干燥得化合物2,收率85.6%,纯度99.92%。

[0114] 化合物3的制备:

[0115] 将中间体2加入到500ml水中,搅拌溶解,加入水合肼50ml,缓慢升温至回流,TLC检

测,反应完毕,降温至0℃析晶,过滤析出沉淀,减压干燥得化合物3,收率87.8%,纯度99.89%。

[0116] 化合物4的制备:

[0117] 将化合物3加入到0.2MNaOH(200ml)中,搅拌溶解,加热至回流反应,TLC检测,反应完毕,降温到0℃,反应液用5mol/L盐酸调PH到3~4,过滤,减压干燥得中间体4,收率92.5%,纯度99.90%。

[0118] 化合物5的制备:

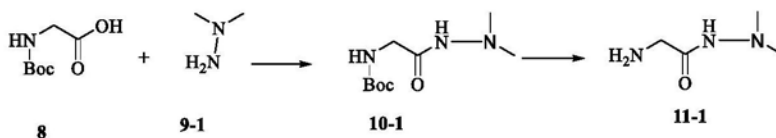
[0119] 将化合物4(150g,0.90mol)溶于乙酸酐(500ml)、加入DCC(240.5g,1.17mol),加热至回流,TLC检测,反应完毕,降温至0℃析晶,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚淋洗,减压干燥得化合物5,收率91.7%,纯度99.88%。

[0120] 化合物6的制备:

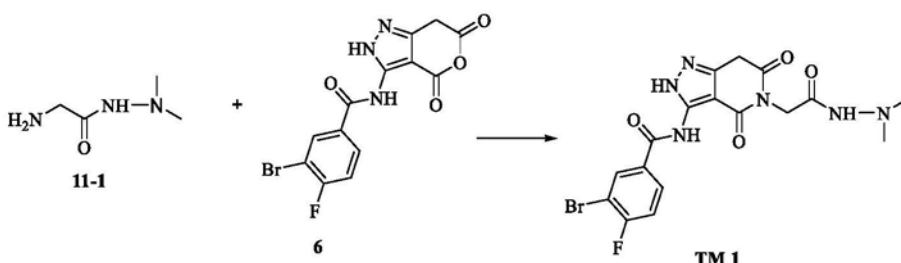
[0121] 将3-溴4-氟苯甲酸(2.19g,0.1mol)加入到300ml二氯甲烷中,依次加入EDCI(1.92g,0.1mol),HOBt(1.35g,0.1mol)和中间体5(83.6g,0.08mol),室温下搅拌反应,TLC检测,反应完毕,过滤,浓缩,减压蒸干,经柱层分离得得化合物6,收率90.5%,纯度99.87%。

[0122] 实施例1

[0123] 化合物TM1的制备:



[0124]



[0125] 化合物10-1的制备:

[0126] 化合物8(18.92g,0.1mol)加入到干燥过的二氯甲烷中,依次加入化合物9-1(8.90g,0.12mol)和HOBt(13.51g,0.1mol)、EDCI(19.17g,0.1mol),室温搅拌,TLC检测,反应结束,减压蒸干,经柱层分离得化合物10-1,收率91.8%,纯度99.78%。

[0127] 化合物11-1的制备:

[0128] 将化合物10-1(23.13g,0.1mol)溶于150ml乙酸乙酯中,滴加30mL浓度为3mol/L盐酸,脱去Boc基团,纯化水洗涤,有机层无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,减压蒸干,得化合物11,收率90.3%,纯度99.85%。

[0129] 化合物TM1的制备:

[0130] 将中间体6(18.41g,0.05mol)加入到100ml三口瓶中,倒入80ml甲苯,加入化合物11-1(15.74g,0.12mol),加热至回流反应,TLC检测反应结束,降温至0℃析晶,析晶结束,过滤,滤饼用适量甲苯淋洗,减压干燥得化合物TM1,收率92.4%,纯度99.92%。

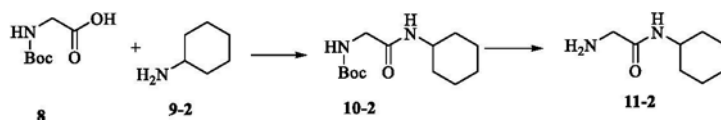
[0131] ^1H NMR (400MHz, DMSO d_6) : δ 12.15 (s, 1H) , 9.76 (s, 1H) , 8.98 (s, 1H) , 7.82~7.74 (m, 3H) , 4.66 (s, 2H) , 4.32 (s, 2H) , 3.42 (s, 2H) , 2.76 (s, 6H) ;

[0132] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO d_6) : 173.4, 168.5, 164.6, 159.8, 155.5, 150.2, 141.1, 133.4, 133.5, 128.9, 118.7, 112.2, 98.7, 78.1, 54.8, 45.5 (2C) , 30.4.

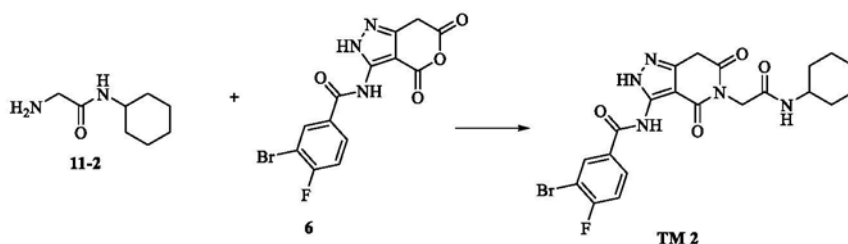
[0133] MS (m/z) : 481.24 [M+H] $^+$;

[0134] 实施例2

[0135] 化合物TM2的制备:



[0136]



[0137] 化合物10-2的制备:

[0138] 化合物8 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-2 (12.89g, 0.13mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-2, 收率91.5%, 纯度99.77%。

[0139] 化合物11-2的制备:

[0140] 将化合物10-2 (25.64g, 0.1mol) 溶于150ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-2, 收率91.1%, 纯度99.89%。

[0141] 化合物TM2的制备:

[0142] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-2 (18.75g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0 $^{\circ}\text{C}$ 析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM2, 收率92.1%, 纯度99.90%。

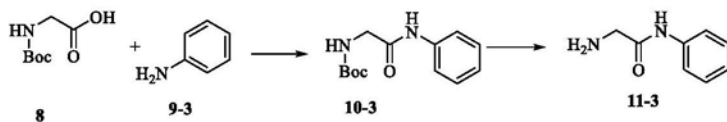
[0143] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H) , 9.76 (s, 1H) , 8.98 (s, 1H) , 7.82~7.74 (m, 3H) , 4.35 (s, 2H) , 3.92 (s, 2H) , 3.55~3.47 (m, 1H) , 1.74~1.69 (m, 2H) , 1.50~1.43 (m, 4H) , 1.23~1.11 (m, 4H) ;

[0144] ^{13}C -NMR (100MHz, DMSO- d_6) : 168.4, 157.6, 155.5, 150.2, 141.1, 133.4, 132.6, 129.5, 120.9, 118.7, 112.2, 98.7, 54.8, 50.1, 35.6 (2C) , 30.5, 27.0, 25.6, 26.7 (2C) .

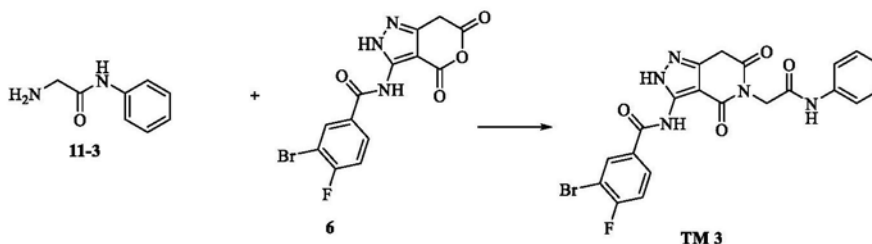
[0145] MS (m/z) : 506.12 [M+H] $^+$;

[0146] 实施例3

[0147] 化合物TM3的制备:



[0148]



[0149] 化合物10-3的制备:

[0150] 化合物8 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-3 (11.18g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-3, 收率92.0%, 纯度99.82%。

[0151] 化合物11-3的制备:

[0152] 将化合物10-3 (25.03g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30ml浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-3, 收率91.6%, 纯度99.90%。

[0153] 化合物TM3的制备:

[0154] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-3 (18.02g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM3, 收率92.1%, 纯度99.90%。

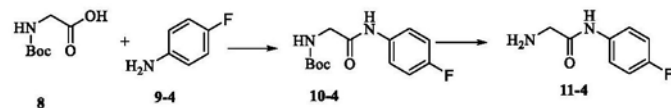
[0155] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.82~7.74 (m, 3H), 7.23~7.03 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 3.42 (s, 2H);

[0156] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): 168.4, 157.6, 155.5, 150.2, 141.1, 137.1, 133.4, 134.3, 130.4, 129.5, 128.8 (2C), 127.5, 121.8 (2C), 120.9, 118.7, 112.2, 98.7, 54.8, 30.5.

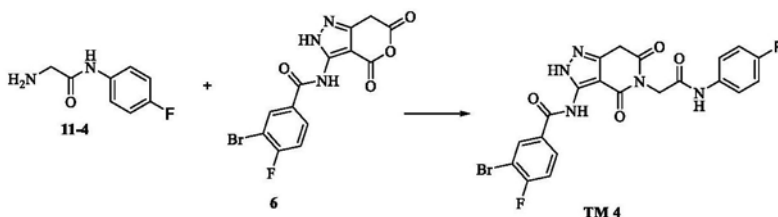
[0157] MS (m/z): 500.18 [M+H] $^+$;

[0158] 实施例4

[0159] 化合物TM4的制备:



[0160]



[0161] 化合物10-4的制备:

[0162] 化合物8 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-4

(13.33g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-4, 收率92.2%, 纯度99.85%。

[0163] 化合物11-4的制备:

[0164] 将化合物10-4 (26.83g, 0.1mol) 溶于150ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-4, 收率91.8%, 纯度99.91%。

[0165] 化合物TM4的制备:

[0166] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-4 (20.18g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM4, 收率91.7%, 纯度99.87%。

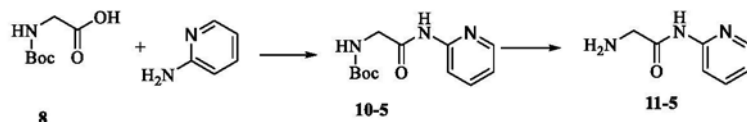
[0167] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.82~7.74 (m, 3H), 7.23~7.03 (m, 4H), 4.65 (s, 2H), 3.42 (s, 2H);

[0168] ^{13}C -NMR (100MHz, DMSO- d_6): 168.4, 162.9, 157.6, 155.5, 150.2, 141.1, 137.1, 133.4, 134.3, 130.4, 129.5, 128.8 (2C), 127.5, 121.8 (2C), 118.7, 112.2, 98.7, 54.8, 30.5.

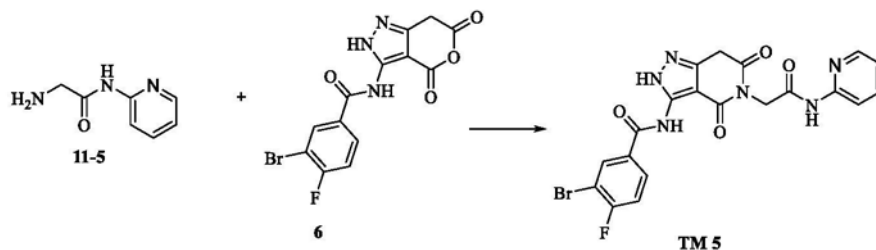
[0169] MS (m/z): 518.31 [M+H] $^+$;

[0170] 实施例5

[0171] 化合物TM5的制备:



[0172]



[0173] 化合物10-5的制备:

[0174] 化合物8 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-5 (11.29g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-5, 收率91.9%, 纯度99.81%。

[0175] 化合物11-5的制备:

[0176] 将化合物10-5 (25.13g, 0.1mol) 溶于150ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-5, 收率92.0%, 纯度99.92%。

[0177] 化合物TM5的制备:

[0178] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-5 (18.14g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM5, 收率91.9%, 纯度99.89%。

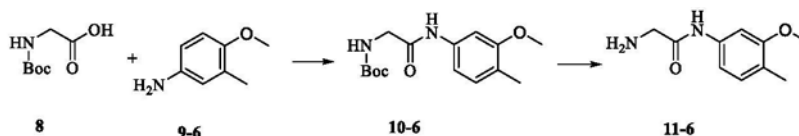
[0179] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.82~7.74 (m, 3H), 7.33~7.23 (m, 3H), 7.11~7.04 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.42 (s, 2H);

[0180] ^{13}C -NMR (100MHz, DMSO- d_6): 168.4, 162.9, 157.6, 155.5, 150.2, 141.1, 137.1, 133.4, 134.3, 130.4, 129.5, 128.8, 127.5, 124.8, 121.8, 118.7, 112.2, 98.7, 48.8, 30.5.

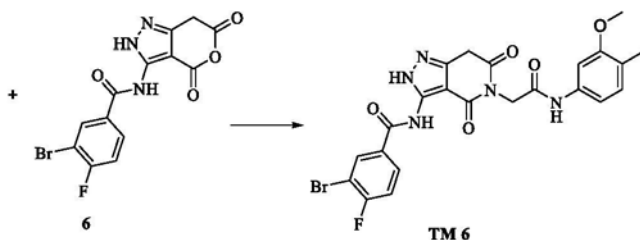
[0181] MS (m/z): 501.16 [M+H] $^+$;

[0182] 实施例6

[0183] 化合物TM6的制备:



[0184]



[0185] 化合物10-6的制备:

[0186] 化合物8 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-6 (16.46g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-6, 收率92.2%, 纯度99.84%。

[0187] 化合物11-6的制备:

[0188] 将化合物10-6 (29.44g, 0.1mol) 溶于150ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-6, 收率92.2%, 纯度99.91%。

[0189] 化合物TM6的制备:

[0190] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-6 (23.71g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0 $^{\circ}\text{C}$ 析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM6, 收率92.4%, 纯度99.91%。

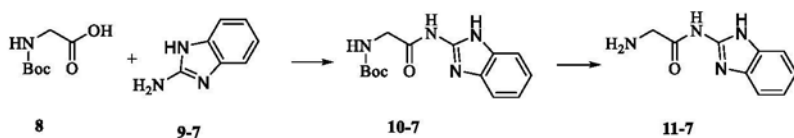
[0191] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.82~7.74 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.23~7.33 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H);

[0192] ^{13}C -NMR (100MHz, DMSO- d_6): 168.4, 167.9, 157.6, 155.5, 150.2, 141.1, 135.1, 133.4, 132.5, 131.0, 129.5, 128.1, 125.4, 123.3, 122.8, 120.9, 118.7, 112.2, 98.7, 56.4, 54.8, 27.0, 18.2.

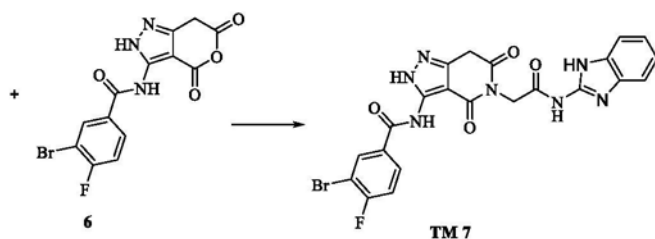
[0193] MS (m/z): 544.22 [M+H] $^+$;

[0194] 实施例7

[0195] 化合物TM7的制备:



[0196]



[0197] 化合物10-7的制备:

[0198] 化合物8 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-7 (15.98g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-7, 收率92.0%, 纯度99.82%。

[0199] 化合物11-7的制备:

[0200] 将化合物10-7 (29.03g, 0.1mol) 溶于150ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-7, 收率91.8%, 纯度99.88%。

[0201] 化合物TM7的制备:

[0202] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-7 (22.82g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM7, 收率92.0%, 纯度99.87%。

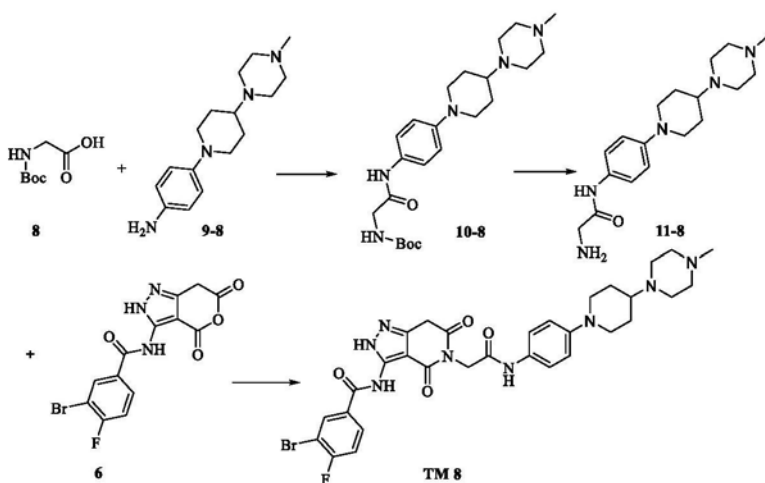
[0203] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.82~7.74 (m, 3H), 7.23~7.13 (m, 4H), 4.65 (s, 2H), 3.72 (s, 2H);

[0204] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): 168.4, 157.6, 155.5, 150.2, 141.1, 136.2 (2C), 133.4, 130.3, 129.5, 126.8, 123.2 (2C), 122.5, 120.9, 118.7, 115.2 (2C), 112.2, 98.7, 54.8, 27.2.

[0205] MS (m/z): 540.13 [M+H] $^+$;

[0206] 实施例8

[0207] 化合物TM8的制备:



[0209] 化合物10-8的制备:

[0210] 化合物8 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-8 (32.93g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-8, 收率92.5%, 纯度99.87%。

[0211] 化合物11-8的制备:

[0212] 将化合物10-8 (43.16g, 0.1mol) 溶于150ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-8, 收率92.4%, 纯度99.90%。

[0213] 化合物TM8的制备:

[0214] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-8 (39.78g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM8, 收率92.3%, 纯度99.90%。

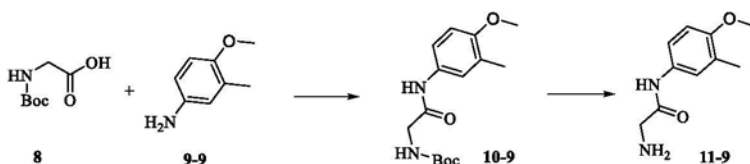
[0215] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.82~7.74 (m, 4H), 7.23~7.33 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.11 (m, 4H); 2.74 (m, 1H); 2.45 (m, 8H); 2.36 (s, 3H); 1.82 (m, 4H);

[0216] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): 168.4, 167.2, 157.6, 155.5, 150.2, 141.1, 133.4, 132.7, 129.5, 120.9, 120.6 (2C), 118.7, 118.4, 118.3, 117.7 (2C), 112.2, 98.7, 63.4 (2C), 56.7 (2C), 54.8, 54.3 (2C), 53.3, 45.3, 29.4 (2C), 27.0.

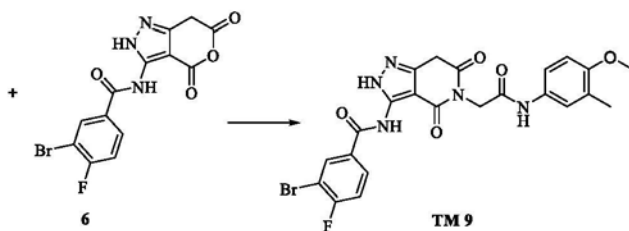
[0217] MS (m/z): 681.16 [M+H] $^+$;

[0218] 实施例9

[0219] 化合物TM9的制备:



[0220]



[0221] 化合物10-9的制备:

[0222] 化合物8 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-9 (16.46g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-9, 收率92.1%, 纯度99.85%。

[0223] 化合物11-8的制备:

[0224] 将化合物10-9 (19.44g, 0.1mol) 溶于150ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-9, 收率92.0%, 纯度99.87%。

[0225] 化合物TM9的制备:

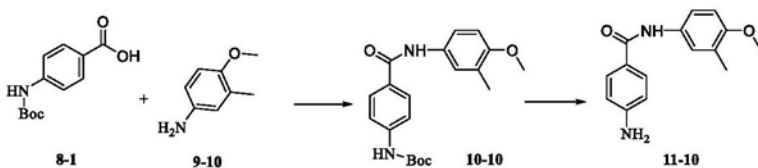
[0226] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物

11-9 (23.31g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0℃析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM9, 收率92.0%, 纯度99.89%。

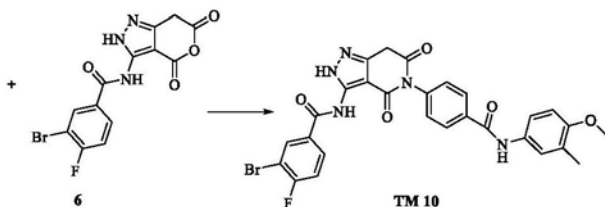
[0227] MS (m/z) : 544.15 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ11.08 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.28~7.16 (m, 5H), 4.83~4.64 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.68~2.54 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); ¹³C-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ173.0, 168.8, 167.9, 162.4, 158.9, 149.8, 137.7, 135.5, 130.8, 128.3, 125.7, 123.0, 122.5, 121.5, 119.4, 118.9, 118.6, 115.3, 114.6, 72.2, 56.6, 39.7, 35.5, 19.9.

[0228] 实施例10

[0229] 化合物TM10的制备:



[0230]



[0231] 化合物10-10的制备:

[0232] 化合物8-1 (23.73g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-10 (16.46g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-10, 收率91.7%, 纯度99.82%。

[0233] 化合物11-10的制备:

[0234] 将化合物10-10 (35.64g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-10, 收率92.0%, 纯度99.87%。

[0235] 化合物TM10的制备:

[0236] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-10 (30.76g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0℃析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM10, 收率92.2%, 纯度99.91%。

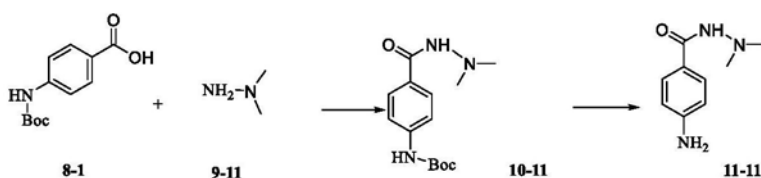
[0237] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.71~7.54 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.25~7.17 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.15 (s, 3H);

[0238] ¹³C-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ172.8, 168.8, 167.7, 162.8, 158.6, 149.7, 142.4, 137.5, 135.7, 131.2 (2C), 130.4, 128.5, 125.8, 124.3, 123.4, 122.3, 121.2, 119.5, 118.7, 118.4, 115.1, 114.8, 113.5 (2C), 72.4, 56.8, 19.7.

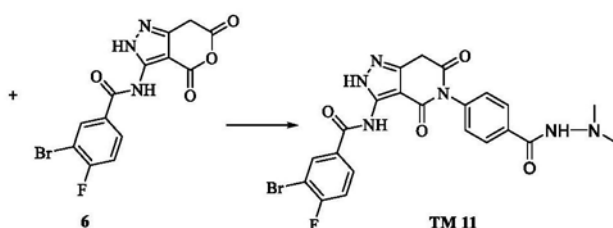
[0239] MS (m/z) : 606.20 [M+H]⁺;

[0240] 实施例11

[0241] 化合物TM11的制备:



[0242]



[0243] 化合物10-11的制备:

[0244] 化合物8-1 (23.73g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-11 (8.90g, 0.12mol) 和HOBT (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-11, 收率92.0%, 纯度99.85%。

[0245] 化合物11-11的制备:

[0246] 将化合物10-11 (29.34g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-11, 收率92.4%, 纯度99.89%。

[0247] 化合物TM11的制备:

[0248] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-11 (23.19g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM11, 收率92.0%, 纯度99.88%。

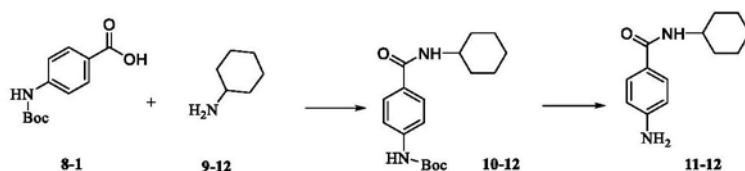
[0249] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.71~7.54 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.25~7.17 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.33 (s, 6H);

[0250] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 168.8, 167.7, 162.8, 158.6, 149.7, 142.4, 137.5, 131.2, 130.4, 128.5 (2C), 125.8 (2C), 123.4, 121.2, 119.5, 114.8, 110.5, 99.5, 72.4, 47.4 (2C), 31.2.

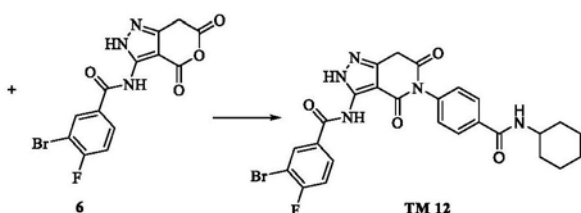
[0251] MS (m/z): 543.13 [M+H] $^+$;

[0252] 实施例12

[0253] 化合物TM12的制备:



[0254]



[0255] 化合物10-12的制备:

[0256] 化合物8-1 (23.73g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-12 (8.90g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-12, 收率92.0%, 纯度99.85%。

[0257] 化合物11-12的制备:

[0258] 将化合物10-12 (29.34g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-12, 收率92.4%, 纯度99.89%。

[0259] 化合物TM12的制备:

[0260] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-12 (23.19g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM12, 收率92.0%, 纯度99.88%。

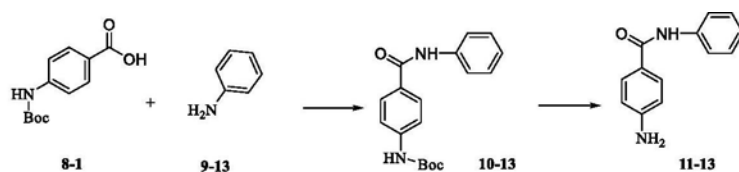
[0261] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.71~7.54 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.25~7.17 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.49~3.41 (m, 1H), 1.59~1.22 (m, 10H);

[0262] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 168.8, 167.7, 162.8, 158.6, 149.7, 142.4, 137.5, 131.2, 130.4, 128.5 (2C), 125.8 (2C), 123.4, 121.2, 119.5, 114.8, 110.5, 99.5, 55.4, 33.4 (2C), 31.2, 26.8 (2C), 23.9.

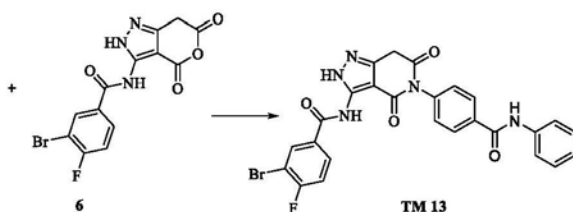
[0263] MS (m/z): 568.09 [M+H] $^+$;

[0264] 实施例13

[0265] 化合物TM13的制备:



[0266]



[0267] 化合物10-13的制备:

[0268] 化合物8-1 (23.73g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-13 (11.18g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-13, 收率91.8%, 纯度99.84%。

[0269] 化合物11-13的制备:

[0270] 将化合物10-13 (31.24g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-13, 收率92.6%, 纯度99.91%。

[0271] 化合物TM13的制备:

[0272] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物

11-13 (25.47g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0℃析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM13, 收率91.7%, 纯度99.82%。

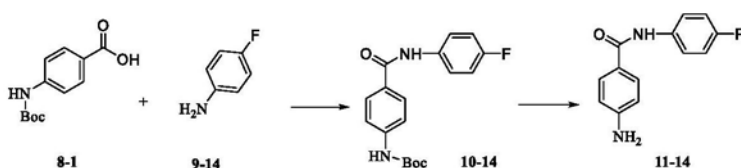
[0273] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71~7.54 (m, 5H), 7.25~7.17 (m, 5H), 7.15~7.07 (m, 1H), 3.59 (s, 2H);

[0274] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 168.8, 167.7, 162.8, 158.6, 149.7, 142.4, 137.5, 136.7, 131.2, 130.4, 129.1 (2C), 128.5 (2C), 127.4 (2C), 125.8 (2C), 123.4, 122.5, 121.2, 119.5, 114.8, 110.5, 99.5, 31.2.

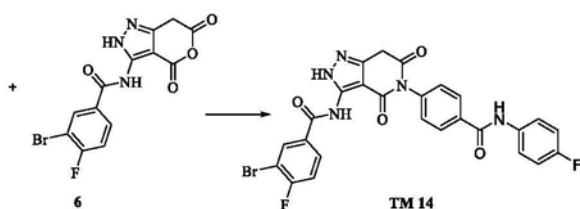
[0275] MS (m/z): 562.21 [M+H] $^+$;

[0276] 实施例14

[0277] 化合物TM14的制备:



[0278]



[0279] 化合物10-14的制备:

[0280] 化合物8-1 (23.73g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-14 (13.33g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-14, 收率91.4%, 纯度99.81%。

[0281] 化合物11-14的制备:

[0282] 将化合物10-14 (33.04g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-14, 收率92.0%, 纯度99.87%。

[0283] 化合物TM14的制备:

[0284] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-14 (27.63g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0℃析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM14, 收率91.1%, 纯度99.80%。

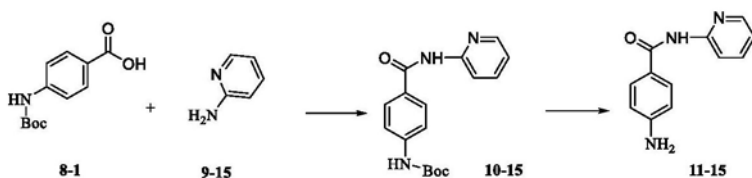
[0285] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.99~7.75 (m, 2H), 7.71~7.54 (m, 4H), 7.25~7.17 (m, 5H), 3.59 (s, 2H);

[0286] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 168.8, 167.7, 162.8, 161.5, 158.6, 149.7, 142.4, 137.5, 136.7, 133.4, 130.4, 128.5 (2C), 125.8 (2C), 127.7 (2C), 123.4, 122.5, 121.2, 119.5, 117.1 (2C), 110.5, 99.5, 31.2.

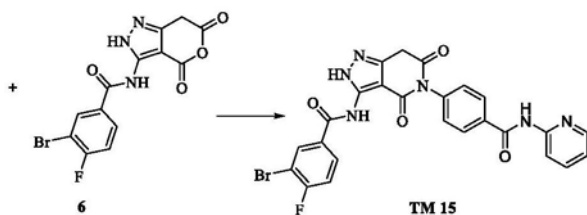
[0287] MS (m/z): 580.15 [M+H] $^+$;

[0288] 实施例15

[0289] 化合物TM15的制备:



[0290]



[0291] 化合物10-15的制备:

[0292] 化合物8-1 (23.73g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-15 (11.29g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-15, 收率92.0%, 纯度99.87%。

[0293] 化合物11-15的制备:

[0294] 将化合物10-15 (31.34g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-15, 收率92.3%, 纯度99.89%。

[0295] 化合物TM15的制备:

[0296] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-15 (25.59g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM15, 收率91.9%, 纯度99.88%。

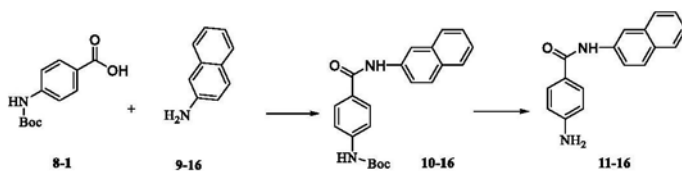
[0297] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03~7.92 (m, 3H), 7.81~7.70 (m, 3H), 7.25~7.17 (m, 5H), 3.59 (s, 2H);

[0298] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 168.8, 167.7, 162.8, 158.6, 154.3, 149.7, 146.8, 142.4, 139.4, 137.5, 136.7, 133.4, 130.4, 128.5 (2C), 125.8 (2C), 123.4, 122.5, 121.2, 119.5, 117.9, 113.5, 99.5, 31.2.

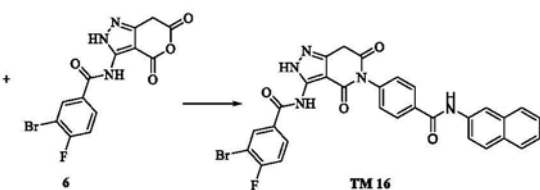
[0299] MS (m/z): 563.11 [M+H] $^+$;

[0300] 实施例16

[0301] 化合物TM16的制备:



[0302]



[0303] 化合物10-16的制备:

[0304] 化合物8-1 (23.73g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-16 (17.18g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-16, 收率91.5%, 纯度99.84%。

[0305] 化合物11-16的制备:

[0306] 将化合物10-16 (36.24g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-16, 收率91.8%, 纯度99.82%。

[0307] 化合物TM16的制备:

[0308] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-16 (31.48g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM16, 收率91.4%, 纯度99.85%。

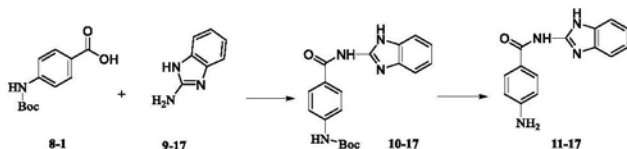
[0309] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03~7.92 (m, 2H), 7.85~7.71 (m, 4H), 7.57~7.41 (m, 4H), 7.25~7.17 (m, 4H), 3.59 (s, 2H);

[0310] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 168.8, 167.7, 162.8, 158.6, 154.3, 149.7, 146.8, 142.4, 139.4, 137.5, 135.7, 133.4, 132.8, 130.4, 129.1, 128.5 (2C), 126.7, 125.8 (2C), 124.3, 122.5, 120.5, 119.5, 119.1, 117.9, 116.7, 113.5, 99.5, 31.2.

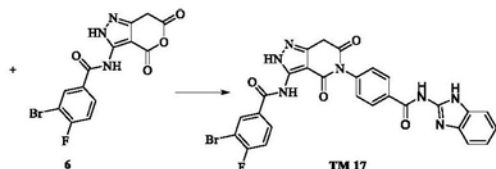
[0311] MS (m/z): 612.16 [M+H] $^+$;

[0312] 实施例17

[0313] 化合物TM17的制备:



[0314]



[0315] 化合物10-17的制备:

[0316] 化合物8-1 (23.73g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-17 (15.98g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-17, 收率91.9%, 纯度99.86%。

[0317] 化合物11-17的制备:

[0318] 将化合物10-17 (33.52g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-17, 收率92.1%, 纯度99.89%。

[0319] 化合物TM17的制备:

[0320] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-17 (30.27g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM17, 收率91.7%, 纯度99.86%。

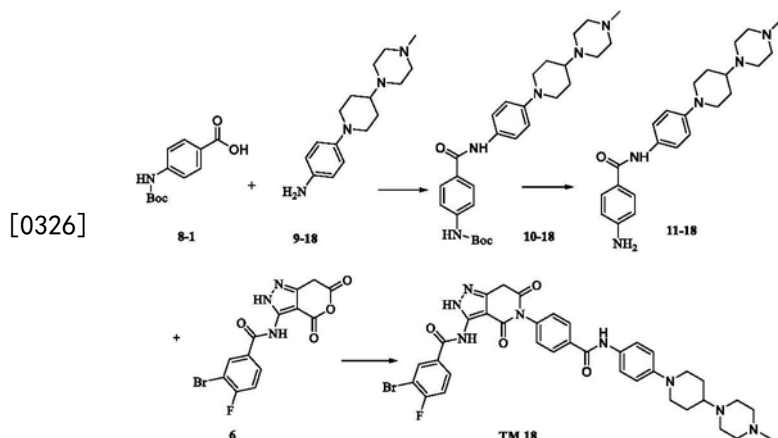
[0321] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.11 (s, 1H) , 11.03 (s, 1H) , 10.20 (s, 1H) , 8.74 (s, 1H) , 7.71~7.54 (m, 3H) , 7.75 (s, 1H) , 7.25~7.17 (m, 3H) , 7.11~7.04 (m, 4H) , 3.59 (s, 2H) ;

[0322] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 168.8, 167.7, 162.8, 158.6, 150.7, 149.7, 142.4, 139.1, 137.5, 136.2, 131.2, 130.4, 128.5 (2C) , 125.8 (2C) , 124.6 (2C) , 123.4, 121.2, 119.5, 117.0 (2C) , 114.8, 110.5, 99.5, 31.2;

[0323] MS (m/z) : 602.18 [M+H] $^+$;

[0324] 实施例18

[0325] 化合物TM18的制备:



[0327] 化合物10-18的制备:

[0328] 化合物8-1 (23.73g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-18 (32.93g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-18, 收率92.4%, 纯度99.88%。

[0329] 化合物11-18的制备:

[0330] 将化合物10-18 (49.37g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-18, 收率92.3%, 纯度99.92%。

[0331] 化合物TM18的制备:

[0332] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-18 (47.22g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0℃析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM18, 收率92.1%, 纯度99.88%。

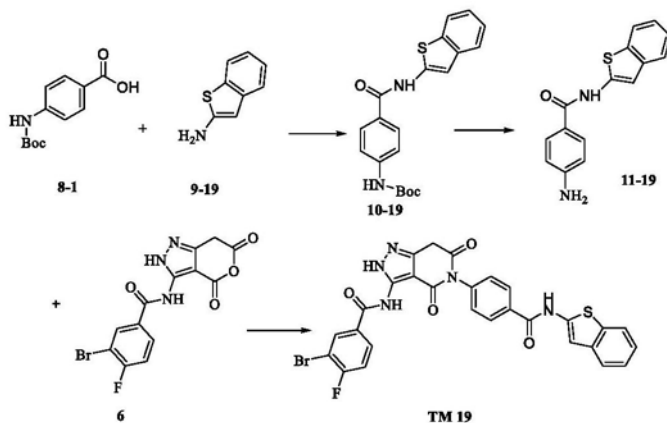
[0333] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.03 (s, 1H) , 10.20 (s, 1H) , 8.74 (s, 1H) , 7.71~7.54 (m, 3H) , 7.75 (s, 1H) , 7.31~7.22 (m, 5H) , 7.11~6.94 (m, 2H) , 3.59 (s, 2H) , 3.34~7.21 (m, 4H) , 2.77~2.63 (m, 1H) , 2.36~2.18 (m, 11H) , 1.77~1.65 (m, 4H) ;

[0334] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 168.8, 167.7, 162.8, 158.6, 149.7, 145.7, 142.4, 137.5, 131.2, 130.4, 129.4, 128.5 (2C) , 125.8 (2C) , 123.4, 122.6 (2C) , 121.2, 119.5, 115.2 (2C) , 114.8, 110.5, 99.5, 76.2, 66.1 (2C) , 61.5 (2C) , 55.3 (2C) , 47.6, 31.2, 29.3 (2C) .

[0335] MS (m/z) : 743.24 [M+H] $^+$;

[0336] 实施例19

[0337] 化合物TM19的制备:



[0338]

[0339] 化合物10-19的制备:

[0340] 化合物8-1 (23.73g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-19 (17.79g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-19, 收率91.7%, 纯度99.80%。

[0341] 化合物11-19的制备:

[0342] 将化合物10-19 (36.85g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-19, 收率91.8%, 纯度99.89%。

[0343] 化合物TM19的制备:

[0344] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-19 (32.20g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM19, 收率91.6%, 纯度99.84%。

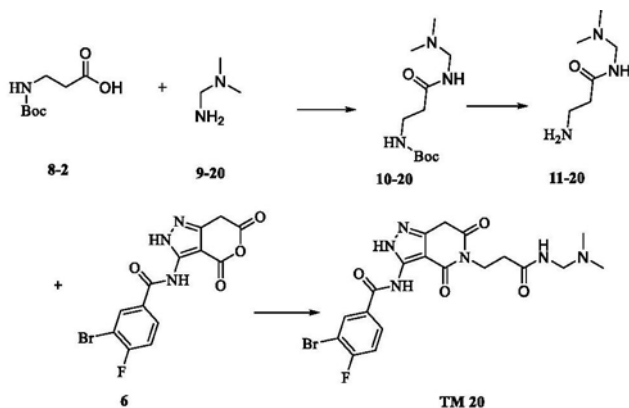
[0345] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.84~7.75 (m, 2H), 7.70~7.56 (m, 5H), 7.35~7.20 (m, 5H), 3.59 (s, 2H);

[0346] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 168.8, 167.7, 162.8, 158.6, 149.7, 142.4, 139.2, 138.4, 137.5, 131.2, 130.4, 128.5 (2C), 127.3, 125.8 (2C), 124.6, 124.3, 123.4, 123.0, 122.5, 121.2, 119.5, 114.8, 111.0, 110.5, 99.5, 31.2.

[0347] MS (m/z): 618.19 [M+H]⁺;

[0348] 实施例20

[0349] 化合物TM20的制备:



[0350]

[0351] 化合物10-20的制备:

[0352] 化合物8-2 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-20 (8.90g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-20, 收率91.1%, 纯度99.75%。

[0353] 化合物11-20的制备:

[0354] 将化合物10-20 (24.53g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-20, 收率91.2%, 纯度99.83%。

[0355] 化合物TM20的制备:

[0356] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-20 (17.43g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM20, 收率91.0%, 纯度99.80%。

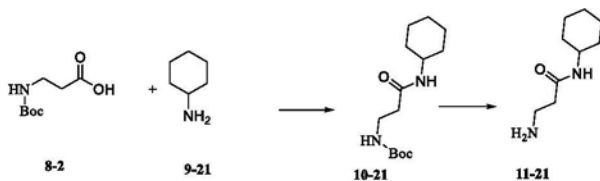
[0357] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11~7.98 (m, 2H), 7.25~7.17 (m, 1H), 4.88~4.81 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.71~2.64 (m, 2H), 2.26 (s, 6H);

[0358] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 170.1, 168.6, 167.8, 159.2, 149.7, 145.6, 142.4, 133.1, 132.3, 128.2, 118.5, 111.0, 99.6, 79.2, 47.2 (2C), 40.1, 33.7, 31.2.

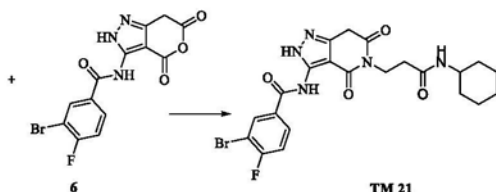
[0359] MS (m/z): 495.32 [M+H]⁺;

[0360] 实施例21

[0361] 化合物TM21的制备:



[0362]



[0363] 化合物10-21的制备:

[0364] 化合物8-2 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-21 (11.90g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-21, 收率91.4%, 纯度99.78%。

[0365] 化合物11-21的制备:

[0366] 将化合物10-21 (27.04g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-21, 收率91.9%, 纯度99.88%。

[0367] 化合物TM21的制备:

[0368] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-21 (20.43g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束,

过滤,滤饼用适量甲苯淋洗,减压干燥得化合物TM21,收率92.1%,纯度99.89%。

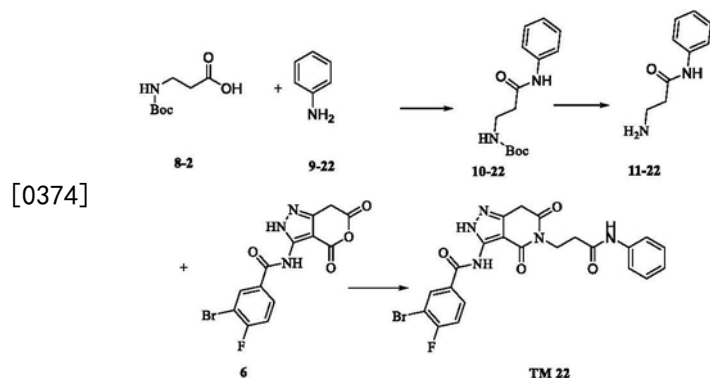
[0369] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.03 (s, 1H) , 10.20 (s, 1H) , 8.74 (s, 1H) , 8.11~7.98 (m, 2H) , 7.25~7.17 (m, 1H) , 4.31 (s, 2H) , 3.59 (s, 2H) , 3.51~3.42 (m, 1H) , 2.71~2.64 (m, 2H) , 1.74~1.69 (m, 2H) , 1.50~1.43 (m, 4H) , 1.23~1.11 (m, 4H) ;

[0370] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 170.1, 168.6, 167.8, 159.2, 149.7, 145.6, 142.4, 133.1, 132.3, 128.2, 118.5, 111.0, 99.6, 50.5, 40.1, 35.6 (2C) , 33.7, 31.2, 25.6, 26.7 (2C) .

[0371] MS (m/z) : 520.11 [M+H] $^+$;

[0372] 实施例22

[0373] 化合物TM22的制备:



[0375] 化合物10-22的制备:

[0376] 化合物8-2 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中,依次加入化合物9-22 (11.18g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-22, 收率91.6%, 纯度99.79%。

[0377] 化合物11-22的制备:

[0378] 将化合物10-22 (26.43g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-22, 收率91.1%, 纯度99.82%。

[0379] 化合物TM22的制备:

[0380] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-22 (19.71g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0℃析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM22, 收率91.5%, 纯度99.82%。

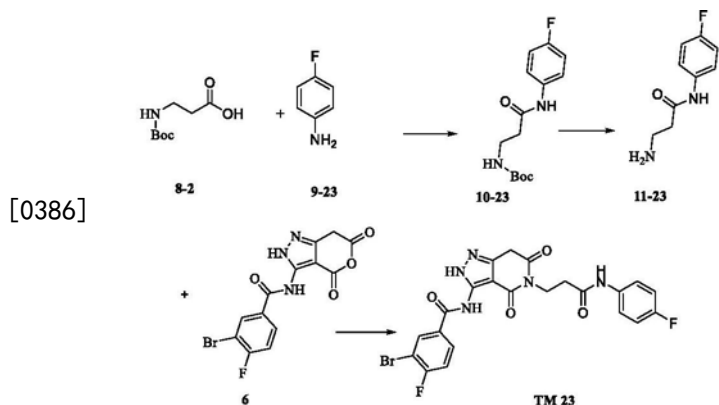
[0381] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.03 (s, 1H) , 10.20 (s, 1H) , 8.74 (s, 1H) , 8.11~7.98 (m, 2H) , 7.25~7.17 (m, 6H) , 4.31 (s, 2H) , 3.59 (s, 2H) , 2.71~2.64 (m, 2H) ;

[0382] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 170.1, 168.6, 167.8, 159.2, 149.7, 145.6, 142.4, 139.5, 133.1, 132.3, 128.8 (2C) , 128.2, 127.1, 121.8 (2C) , 118.5, 111.0, 99.6, 40.1, 33.7, 31.2.

[0383] MS (m/z) : 514.17 [M+H] $^+$;

[0384] 实施例23

[0385] 化合物TM23的制备:



[0387] 化合物10-23的制备:

[0388] 化合物8-2 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-23 (13.33g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-23, 收率91.0%, 纯度99.74%。

[0389] 化合物11-23的制备:

[0390] 将化合物10-23 (28.23g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-23, 收率91.4%, 纯度99.83%。

[0391] 化合物TM23的制备:

[0392] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-23 (21.86g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM23, 收率91.7%, 纯度99.84%。

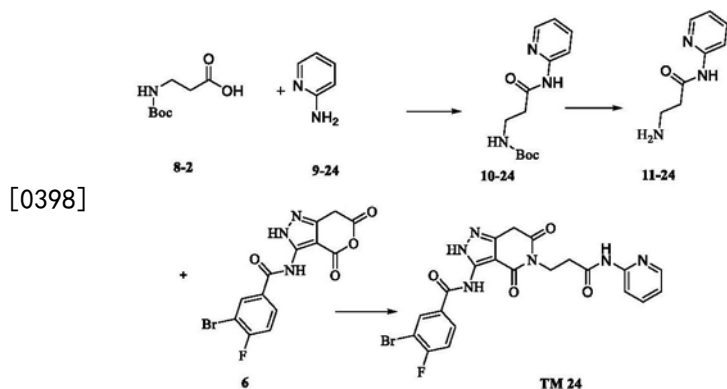
[0393] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11~7.98 (m, 2H), 7.25~7.17 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.71~2.64 (m, 2H);

[0394] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 170.1, 168.6, 167.8, 162.3, 159.2, 149.7, 145.6, 142.4, 133.1, 132.3, 131.5, 128.2, 121.8 (2C), 118.5, 115.2 (2C), 111.0, 99.6, 40.1, 33.7, 31.2.

[0395] MS (m/z): 532.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0396] 实施例24

[0397] 化合物TM24的制备:



[0399] 化合物10-24的制备:

[0400] 化合物8-2 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-24

(11.29g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-24, 收率91.6%, 纯度99.77%。

[0401] 化合物11-24的制备:

[0402] 将化合物10-24 (26.53g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-24, 收率91.8%, 纯度99.85%。

[0403] 化合物TM24的制备:

[0404] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-24 (19.82g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM24, 收率91.8%, 纯度99.87%。

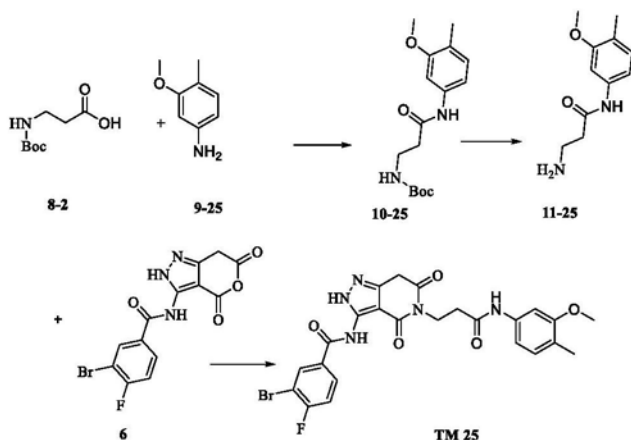
[0405] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11~7.98 (m, 2H), 7.33~7.19 (m, 4H), 7.11~7.04 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.71~2.64 (m, 2H);

[0406] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 170.1, 168.6, 167.8, 159.2, 151.3, 149.7, 147.3, 145.6, 142.4, 139.2, 133.1, 132.3, 128.2, 124.5, 118.5, 115.6, 111.0, 99.6, 40.1, 33.7, 31.2.

[0407] MS (m/z): 515.19 [M+H]⁺;

[0408] 实施例25

[0409] 化合物TM25的制备:



[0410]

[0411] 化合物10-25的制备:

[0412] 化合物8-2 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-25 (16.46g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-25, 收率91.0%, 纯度99.71%。

[0413] 化合物11-25的制备:

[0414] 将化合物10-25 (30.84g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-25, 收率91.3%, 纯度99.83%。

[0415] 化合物TM25的制备:

[0416] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物

11-25 (24.99g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM25, 收率91.0%, 纯度99.81%。

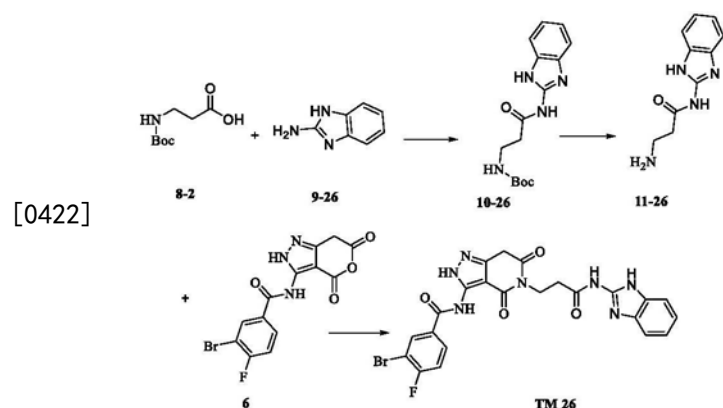
[0417] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11~7.98 (m, 2H), 7.82~7.74 (m, 3H), 7.25~7.17 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.71~2.64 (m, 2H), 2.15 (s, 3H);

[0418] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 170.1, 168.6, 167.8, 159.2, 157.4, 149.7, 145.6, 142.4, 137.3, 133.1, 132.3, 130.3, 128.2, 122.1, 118.5, 114.2, 111.0, 103.9, 99.6, 55.6, 40.1, 33.7, 31.2, 15.9.

[0419] MS (m/z): 558.07 [M+H]⁺;

[0420] 实施例26

[0421] 化合物TM26的制备:



[0423] 化合物10-26的制备:

[0424] 化合物8-2 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-26 (15.98g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-26, 收率91.9%, 纯度99.82%。

[0425] 化合物11-26的制备:

[0426] 将化合物10-26 (30.44g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-26, 收率91.9%, 纯度99.87%。

[0427] 化合物TM26的制备:

[0428] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-26 (24.51g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0°C析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM26, 收率92.2%, 纯度99.90%。

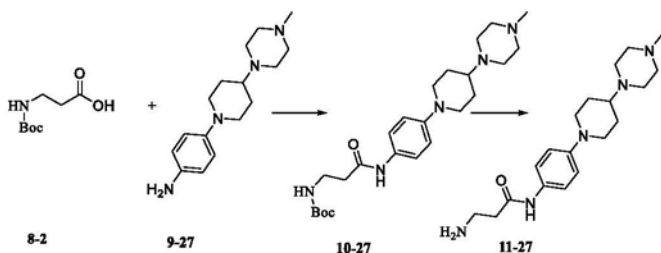
[0429] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 12.15 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11~7.98 (m, 2H), 7.25~7.17 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.71~2.64 (m, 2H);

[0430] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 170.1, 168.6, 167.8, 159.2, 149.7, 146.5, 145.6, 142.4, 137.2, 136.4, 133.1, 132.3, 128.2, 123.2 (2C), 118.5, 115.2 (2C), 111.0, 99.6, 40.1, 33.7, 31.2.

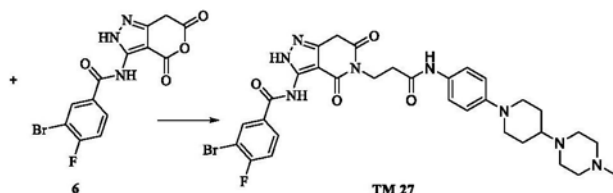
[0431] MS (m/z): 554.30 [M+H]⁺;

[0432] 实施例27

[0433] 化合物TM27的制备:



[0434]



[0435] 化合物10-27的制备:

[0436] 化合物8-2 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-27 (32.93g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-27, 收率92.3%, 纯度99.87%。

[0437] 化合物11-27的制备:

[0438] 将化合物10-27 (46.17g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-27, 收率92.1%, 纯度99.89%。

[0439] 化合物TM27的制备:

[0440] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-27 (41.46g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0℃析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM27, 收率92.4%, 纯度99.91%。

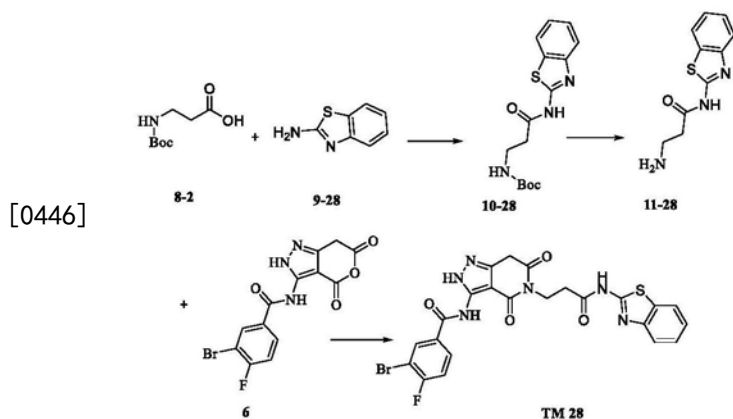
[0441] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11~7.98 (m, 2H), 7.82~7.74 (m, 4H), 7.25~7.17 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.34~2.21 (m, 4H), 2.77~2.63 (m, 3H), 2.36~2.18 (m, 11H), 1.77~1.65 (m, 4H);

[0442] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 170.1, 168.6, 167.8, 159.2, 149.7, 146.6, 145.6, 142.4, 133.1, 132.3, 128.2, 127.3, 126.1 (2C), 118.5, 113.4 (2C), 111.0, 99.6, 63.4 (2C), 70.5, 56.7 (2C), 54.3 (2C), 46.8, 40.1, 33.7, 31.2, 29.4 (2C).

[0443] MS (m/z): 695.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0444] 实施例28

[0445] 化合物TM28的制备:



[0447] 化合物10-28的制备:

[0448] 化合物8-2 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-28 (18.02g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-28, 收率91.5%, 纯度99.82%。

[0449] 化合物11-28的制备:

[0450] 将化合物10-28 (32.14g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-28, 收率91.1%, 纯度99.80%。

[0451] 化合物TM28的制备:

[0452] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-28 (26.55g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0℃析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM28, 收率91.8%, 纯度99.87%。

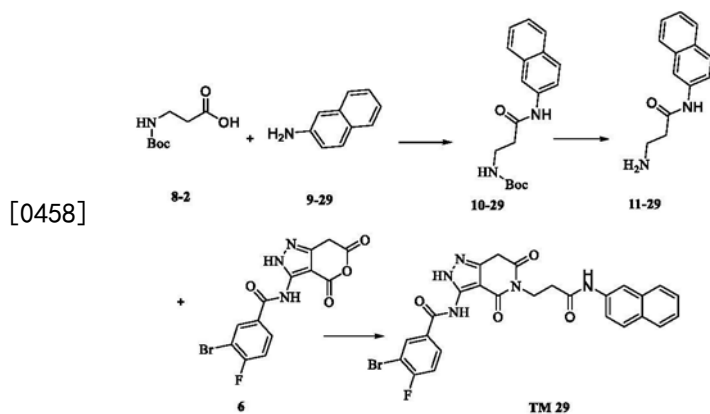
[0453] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18~7.96 (m, 4H), 7.62~7.54 (m, 2H), 7.25~7.17 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.71~2.64 (m, 2H);

[0454] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 174.0, 170.1, 168.6, 167.8, 159.2, 155.2, 149.7, 145.6, 142.4, 133.1, 132.3, 131.2, 128.2, 122.5, 123.6, 120.3, 119.1, 118.5, 111.0, 99.6, 40.1, 33.7, 31.2.

[0455] MS (m/z): 571.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0456] 实施例29

[0457] 化合物TM29的制备:



[0459] 化合物10-29的制备:

[0460] 化合物8-2 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-29 (17.18g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-29, 收率91.2%, 纯度99.81%。

[0461] 化合物11-29的制备:

[0462] 将化合物10-29 (31.44g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-29, 收率91.4%, 纯度99.83%。

[0463] 化合物TM29的制备:

[0464] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-29 (25.71g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0℃析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM29, 收率91.4%, 纯度99.85%。

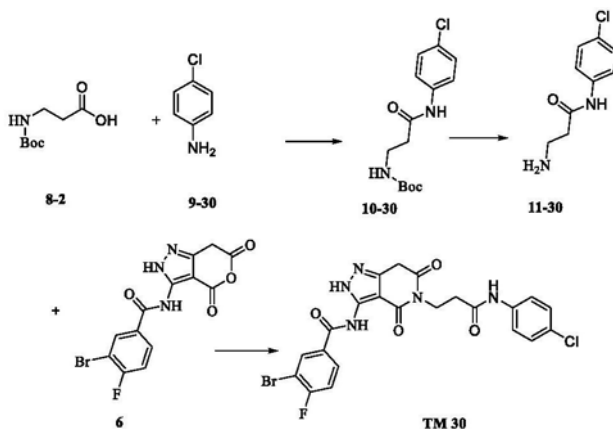
[0465] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38~8.32 (m, 1H), 8.11~7.98 (m, 4H), 7.62~7.47 (m, 3H), 7.25~7.18 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.71~2.64 (m, 2H);

[0466] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 170.1, 168.6, 167.8, 159.2, 149.7, 145.6, 142.4, 136.2, 134.7, 133.1, 132.3, 129.5, 128.2, 127.0, 126.6, 124.3, 122.7, 121.3, 119.5, 118.5, 117.1, 111.0, 99.6, 40.1, 33.7, 31.2.

[0467] MS (m/z): 564.16 [M+H]⁺;

[0468] 实施例30

[0469] 化合物TM30的制备:



[0471] 化合物10-30的制备:

[0472] 化合物8-2 (18.92g, 0.1mol) 加入到干燥过的二氯甲烷中, 依次加入化合物9-30 (15.31g, 0.12mol) 和HOBt (13.51g, 0.1mol)、EDCI (19.17g, 0.1mol), 室温搅拌, TLC检测, 反应结束, 减压蒸干, 经柱层分离得化合物10-30, 收率91.6%, 纯度99.83%。

[0473] 化合物11-30的制备:

[0474] 将化合物10-30 (29.88g, 0.1mol) 溶于180ml乙酸乙酯中, 滴加30mL浓度为3mol/L盐酸, 脱去Boc基团, 纯化水洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 减压蒸干, 得化合物11-30, 收率91.9%, 纯度99.88%。

[0475] 化合物TM30的制备:

[0476] 将中间体6 (18.41g, 0.05mol) 加入到100ml三口瓶中, 倒入80ml甲苯, 加入化合物11-30 (23.84g, 0.12mol), 加热至回流反应, TLC检测反应结束, 降温至0℃析晶, 析晶结束, 过滤, 滤饼用适量甲苯淋洗, 减压干燥得化合物TM30, 收率92.0%, 纯度99.89%。

[0477] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11~7.98 (m, 2H), 7.53~7.40 (m, 4H), 7.25~7.17 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.71~2.64 (m, 2H);

[0478] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 170.1, 168.6, 167.8, 159.2, 149.7, 145.6, 142.4, 136.5, 134.2, 133.1, 132.3, 130.1 (2C), 128.2, 119.3 (2C), 118.5, 111.0, 99.6, 40.1, 33.7, 31.2.

[0479] MS (m/z): 548.27 [M+H] $^+$;

[0480] 对癌细胞的体外细胞毒活性测试

[0481] 为了研究本次实验中所合成的目标化合物抑制肿瘤细胞增殖的能力, 我们测定了本发明化合物对淋巴瘤细胞株 (Raji)、乳腺癌细胞 (MCF7)、白血病细胞 (K562) 和头颈部鳞癌细胞 (HN5) 四种肿瘤细胞的体外细胞毒性。实验采用的检测方法是标准的MTT法。

[0482] 实验方法具体为:

[0483] 淋巴瘤细胞株、乳腺癌细胞、白血病细胞、头颈部鳞癌细胞 (上海和序生物科技有限公司) 四种肿瘤细胞经胰酶消化处理10min后弃掉液体, 用5%血清的培养液吹打, 调细胞浓度为300~400个/ μL , 依次加入药物, 预留只含培养液的空白组, 在培养箱中培养24h。弃掉上清液, 将稀释好的不同浓度的目标化合物加入96孔板 (上海卧宏生物科技有限公司), 对照组只加细胞液, 每组浓度均设置三个副孔, 混匀后继续培养36h, 观察不同时间段细胞形态变化, 细胞与药物充分作用后, 每孔加入现配的MTT溶液显色, 继续培养6h。弃掉上层液体, 100 μL DMSO溶解形成紫色结晶, 选定490nm, 酶标仪 (HBS-1096A酶标分析仪, 南京德铁实验设备有限公司) 测定吸光度。通过公式: 细胞抑制率 (%) = $(1 - A_{\text{实验}}/A_{\text{对照}}) \times 100\%$, 求出 IC_{50} 值 (用细胞存活率对剂量对数作图法)。

[0484] 化合物TM1~8对淋巴瘤细胞株 (Raji)、乳腺癌细胞 (MCF7)、白血病细胞 (K562) 和头颈部鳞癌细胞 (HN5) 四种肿瘤细胞增殖抑制的体外毒性试验结果见表1。

[0485] 表1部分化合物对肿瘤细胞毒性实验 (IC_{50} , μM)^a

Cpds	TumorCell ^a			
	Raji ^b	MCF7 ^b	K562 ^b	HN5 ^b
TM1	50.73±4.74	58.89±4.33	37.26±3.01	40.14±3.12
TM2	>100	>100	>100	>100
TM3	42.44±5.24	59.65±5.05	43.05±4.36	63.91±5.66
TM4	25.13±1.96	32.25±2.35	30.55±2.67	40.67±3.44
TM5	13.79±0.77	10.74±0.85	16.87±1.12	22.53±3.08
TM6	17.95±1.49	12.34±1.37	6.33±0.52	28.01±2.37
[0486] TM7	38.11±3.19	29.02±2.29	34.27±3.43	50.69±6.07
TM8	21.55±2.64	22.24±2.06	19.46±2.03	33.37±3.13
TM9	20.68±1.83	16.88±1.26	17.45±1.13	1.97±0.28
TM10	0.65±0.05	2.53±0.11	0.86±0.06	9.47±0.42
TM11	8.45±0.68	6.77±0.56	11.98±0.72	36.83±3.13
TM12	78.69±6.77	85.03±9.77	79.55±9.46	>100
TM13	66.75±7.42	95.04±10.79	73.64±8.24	88.67±9.03
TM14	79.58±7.28	89.66±8.76	54.23±6.06	60.13±5.46

	TM15	26.54±1.98	36.47±2.71	40.13±3.82	25.67±2.75
	TM16	55.49±6.63	70.34±10.25	56.72±7.28	49.64±5.51
	TM17	15.66±1.37	8.59±0.68	20.13±1.05	33.54±6.63
	TM18	74.55±10.11	60.28±8.45	95.47±14.62	>100
	TM19	1.33±0.11	0.89±0.07	3.44±0.52	8.31±0.74
	TM20	37.03±2.92	45.84±5.77	9.69±1.05	5.33±0.68
	TM21	>100	>100	>100	69.74±8.61
	TM22	82.35±11.24	>100	>100	77.36±8.42
[0487]	TM23	65.28±5.68	85.11±9.47	56.44±5.92	60.17±4.75
	TM24	44.62±6.34	50.16±6.04	75.61±6.79	80.15±9.35
	TM25	11.95±1.20	1.03±0.61	15.57±1.33	19.66±1.03
	TM26	0.55±0.04	3.28±0.28	0.87±0.07	20.16±1.88
	TM27	26.87±3.17	30.25±2.56	66.70±8.64	36.72±4.03
	TM28	10.36±0.96	8.66±0.73	5.75±0.64	6.76±0.49
	TM29	75.05±8.06	60.34±6.01	89.15±10.00	90.73±8.86
	TM30	44.56±4.71	56.31±4.19	43.29±4.64	60.36±5.70
	依鲁替尼	62.15±7.66	42.64±5.87	75.37±7.73	66.79±9.61

[0488] 注:a表中数值为3次实验的平均值;b药物作用时间36h

[0489] 本发明提供的一类新型抗肿瘤活性化合物TM1~30对淋巴瘤细胞株(Raji)、乳腺癌细胞(MCF7)、白血病细胞(K562)和头颈部鳞癌细胞(HN5)四种肿瘤细胞生长抑制活性均较高,而化合物TM10对淋巴瘤细胞株(Raji)和白血病细胞(K562)的抑制率均达到nM级别;TM19对MCF7的抑制率达到nM级别;以及TM26对Raji和MCF7抑制率均达到nM级别;且三个化合物对四种肿瘤细胞的抑制率显著高于对照化合物依鲁替尼;化合物TM25对MCF7细胞的抑制活性与选择性优于其他三种细胞。

[0490] 本发明化合物TM10还显示出较好的物理性质,水溶性达到0.115mg/ml;同时小鼠体内代谢良好,生物利用度达到96.8%。