



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107595843 A

(43)申请公布日 2018.01.19

(21)申请号 201710933516.5

(22)申请日 2017.10.10

(71)申请人 南京中医药大学

地址 210023 江苏省南京市仙林大道138号

(72)发明人 胡立宏 沈旭 胡刚 王均伟

(74)专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任  
公司 32102

代理人 孙立冰

(51)Int.Cl.

A61K 31/4375(2006.01)

A61K 31/4545(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

C07D 461/00(2006.01)

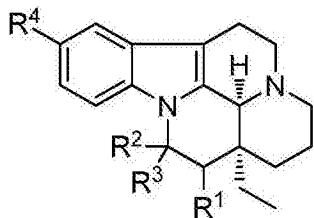
权利要求书5页 说明书24页 附图2页

(54)发明名称

一类长春胺衍生物及其治疗2型糖尿病的用  
途

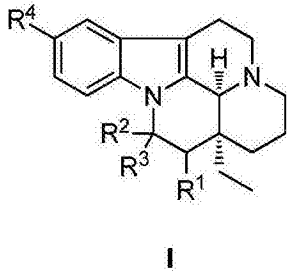
(57)摘要

本发明涉及药物化学领域,具体涉及通式(I)所示的一类衍生物以及含有该类衍生物的药物组合物在制备治疗2型糖尿病药物中的用途。所述化合物具有保护胰岛β细胞凋亡的作用,可用于2型糖尿病的治疗。



I

1. 通式I的长春胺衍生物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗2型糖尿病的药物中的用途:

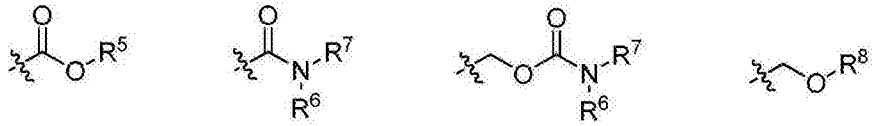


其中:

R<sup>1</sup>为氢或与R<sup>2</sup>一起形成双键;

R<sup>2</sup>为羟基、氢或与R<sup>1</sup>一起形成双键;

R<sup>3</sup>代表以下任一结构基团:



其中

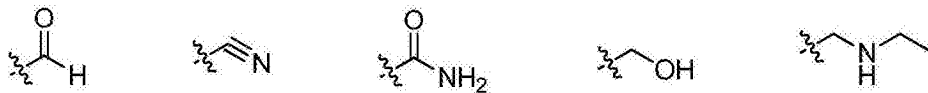
R<sup>5</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基;

R<sup>6</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基;

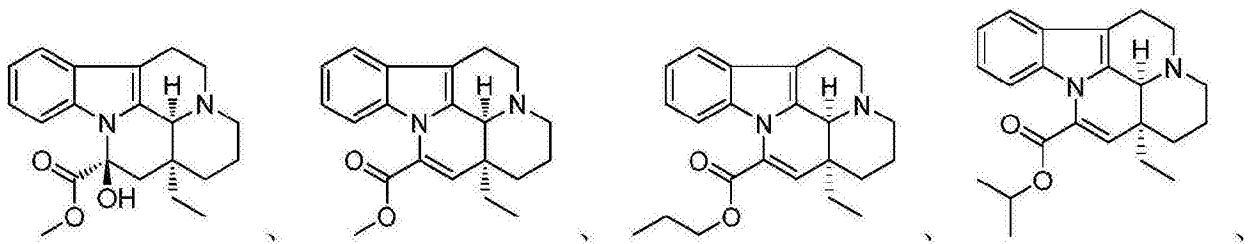
R<sup>7</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基;

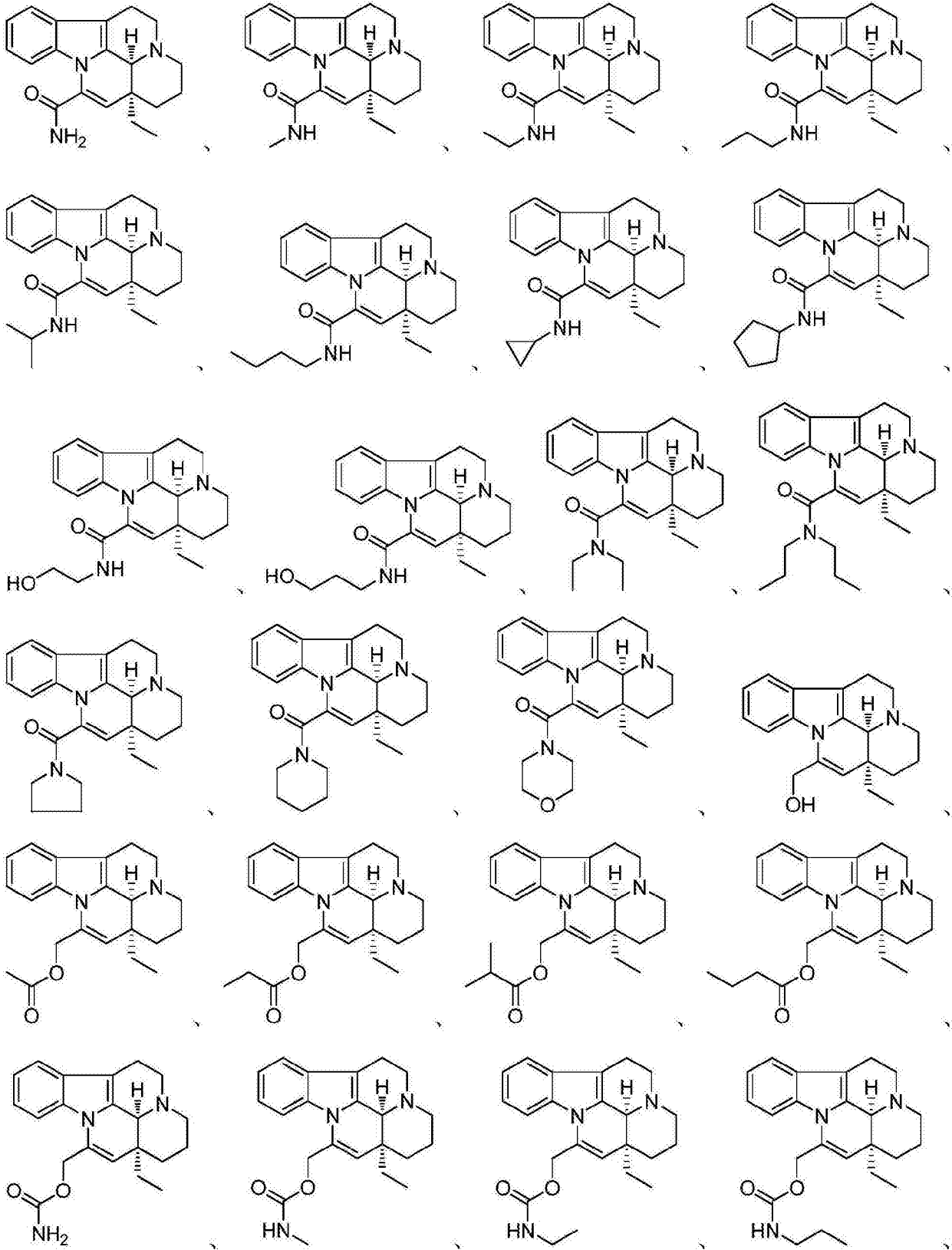
R<sup>8</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链烷基酰基或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基酰基;

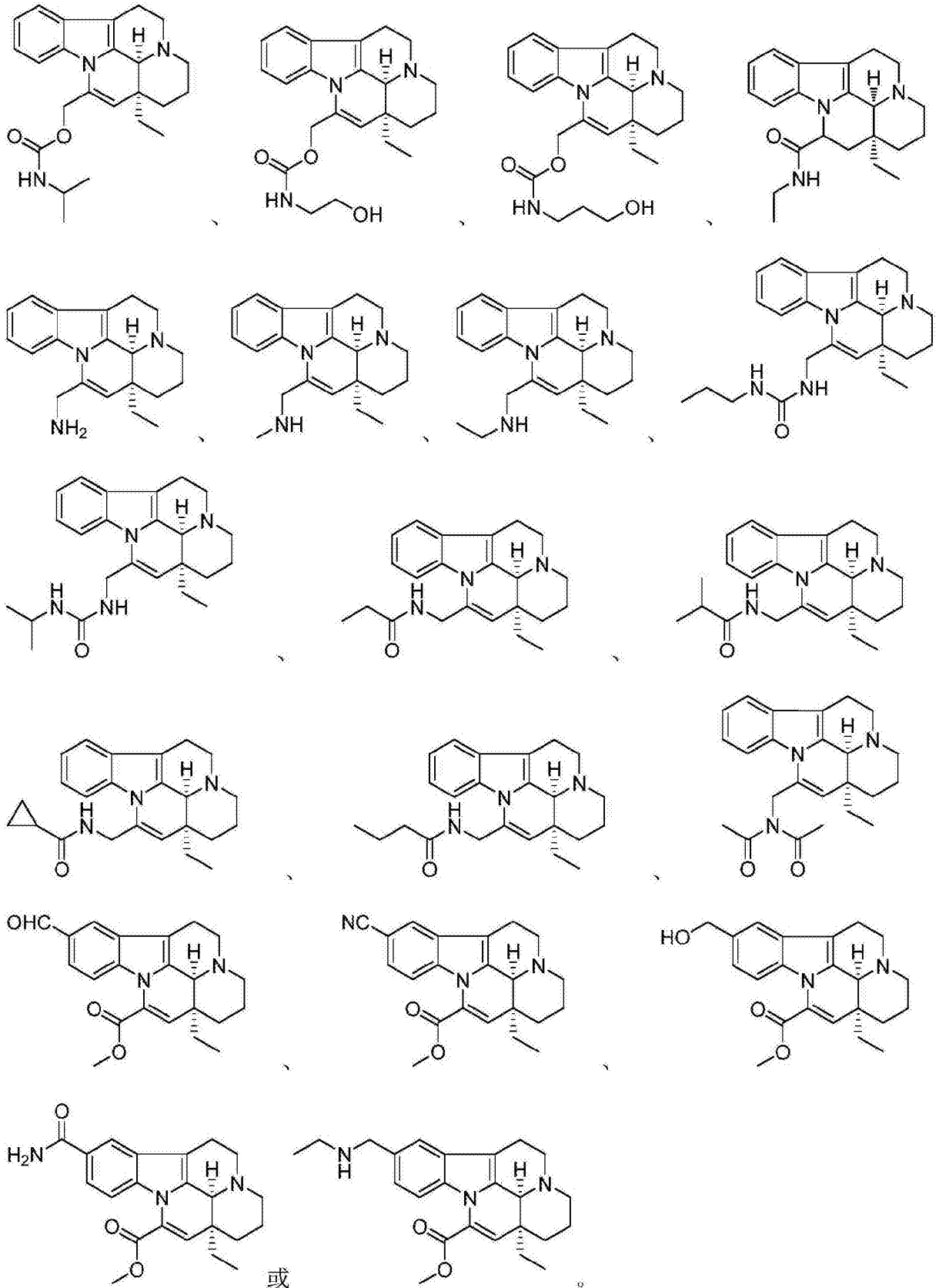
R<sup>4</sup>代表以下任一结构基团:



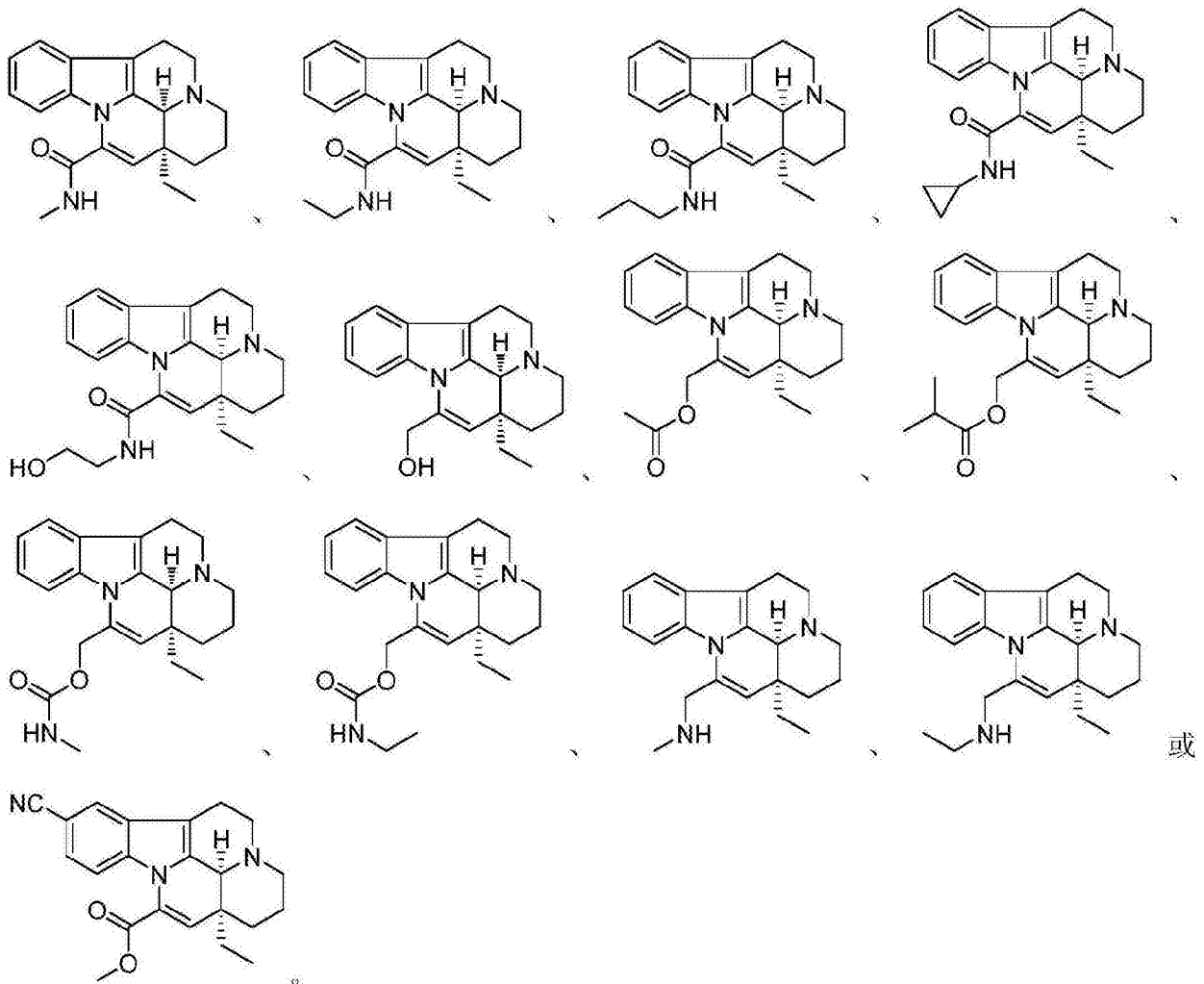
2. 权利要求1的用途,其中通式I的长春胺衍生物为下列任一结构:



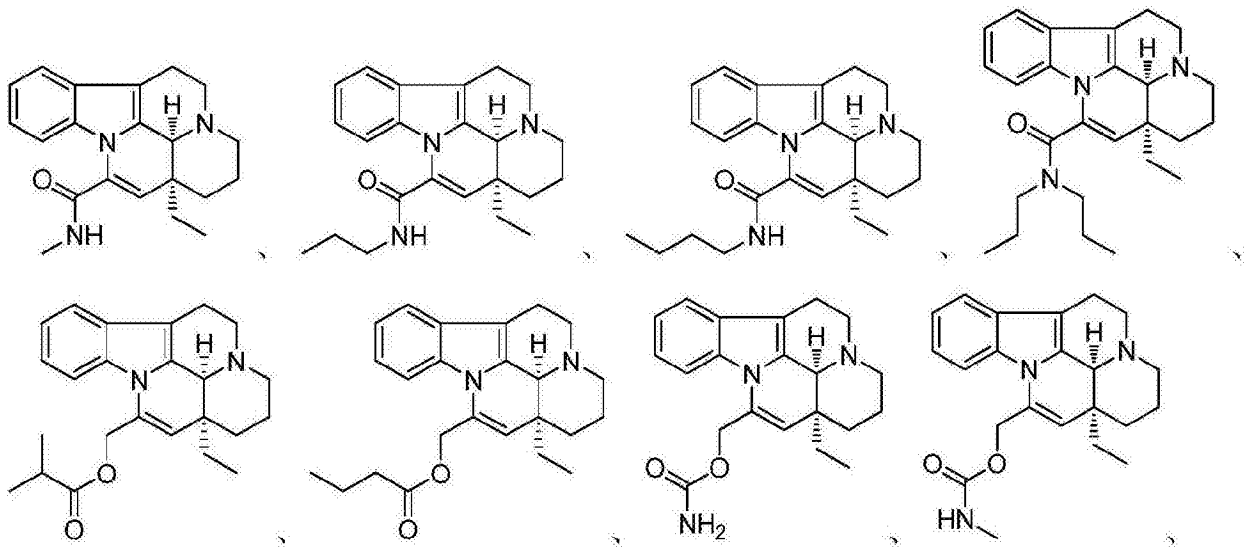


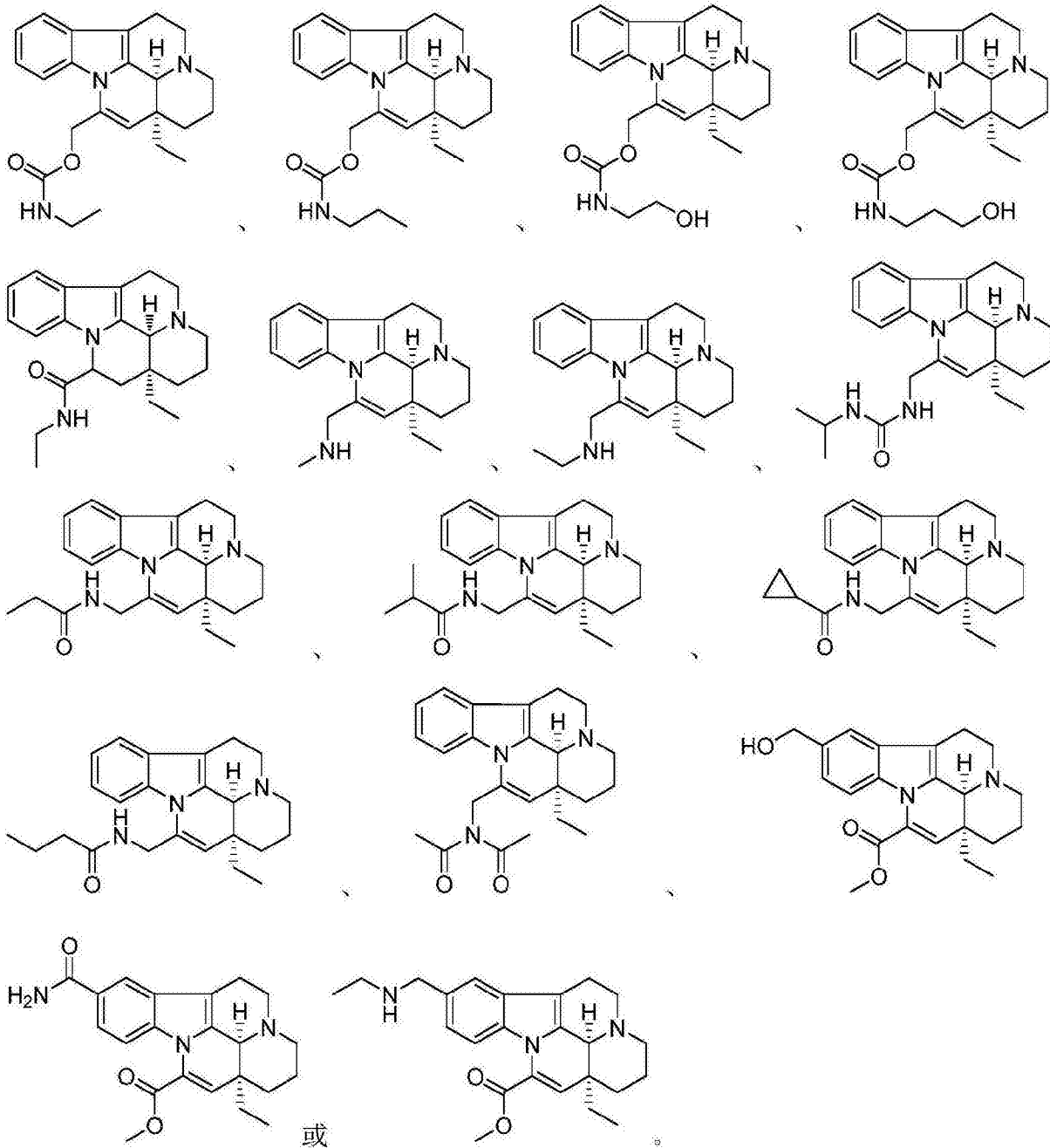


3. 权利要求2的用途,其中通式I的长春胺衍生物为下列任一结构:



4. 下列任一结构式的化合物或其药学上可接受的盐：





5. 一种药物组合物,其中包含权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

6. 权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐用于制备预防或治疗2型糖尿病的药物用途。

## 一类长春胺衍生物及其治疗2型糖尿病的用途

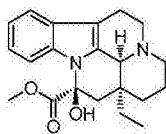
### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学和药物治疗学领域,具体涉及一类长春胺衍生物及其药物组合物在治疗2型糖尿病中的用途。所述长春胺衍生物具有保护胰岛 $\beta$ 细胞凋亡的作用,可用于2型糖尿病的治疗。

### 技术背景

[0002] 资料显示,全世界糖尿病的发病率呈明显上升趋势,已成为严重危害人类健康的主要疾病之一。我国至少拥有9200万糖尿病患者,20岁以上成人糖尿病患病率为9.7%,而糖尿病前期的比例高达15.5%(JAMA,2013,310:948-959.),其中2型糖尿病占糖尿病人群的90%以上。糖尿病引起的多器官并发症,包括糖尿病肾病、心脑血管疾病、糖尿病眼病以及糖尿病足等,严重影响着患者的身心健康,给个人、家庭和社会带来沉重的负担,糖尿病的防治已经成为全球医药行业共同关心的问题。

[0003] 2型糖尿病的病理特征是胰岛素抵抗和胰岛 $\beta$ 细胞进行性衰竭,其中后者是2型糖尿病进展和恶化的决定性因素(J Clin Endocrinol Metab,2011,96:2354-2366.),一项Pima Indians随访7年的前瞻性研究发现2型糖尿病发生的预测因子是 $\beta$ 细胞功能指标AIRg(葡萄糖刺激后急性胰岛素反应)而不是肥胖和胰岛素抵抗(Diabetologia,2001,44:929-945)。因此,针对保护 $\beta$ 细胞的功能和数量,来有效和持久控制血糖,并减少糖尿病慢性并发症,是开发2型糖尿病治疗药物的新策略。



[0004]

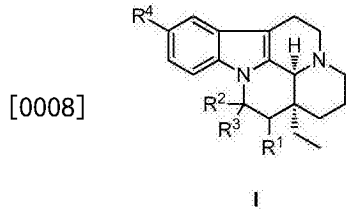
Vincamine, VC

[0005] 长春胺系从小蔓长春花中提取得到的一个主要吲哚生物碱成分,在临床上广泛用于治疗脑血管障碍、脑栓塞、脑血栓形成及出血后遗症等,可长期使用,副作用小。长春胺使病变区脑组织维持和恢复葡萄糖的氧化分解代谢,使乳酸的产生和二氧化碳的释放恢复正常,从而扩张脑血管,改善脑循环。CN101888776报道长春胺通过抑制NF- $\kappa$ B通路具有抗炎活性。

### 发明内容

[0006] 本发明公开了一类通式(I)所示的长春胺衍生物。药理实验结果显示,本发明的化合物能够改善血糖及糖化血红蛋白,对胰岛 $\beta$ 细胞具有一定的保护作用。因此,本发明通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐作为单一治疗剂,或者与其它糖尿病治疗药物联用可用于2型糖尿病的治疗。

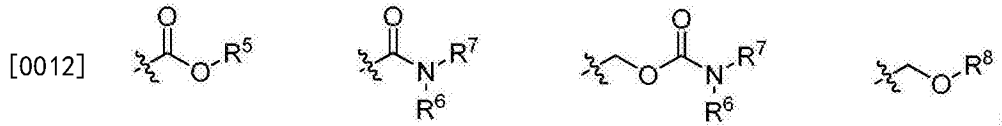
[0007] 本发明通过药效学试验,证明下列通式(I)化合物具有预防或治疗2型糖尿病功效。



[0009] 其中:R<sup>1</sup>为氢或与R<sup>2</sup>一起形成双键;

[0010] R<sup>2</sup>为羟基、氢或与R<sup>1</sup>一起形成双键;

[0011] R<sup>3</sup>代表以下任一结构基团;



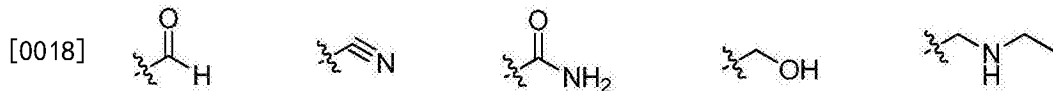
[0013] 其中:R<sup>5</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基;

[0014] R<sup>6</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基;

[0015] R<sup>7</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基;

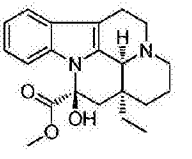
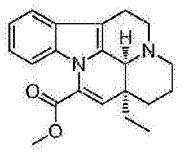
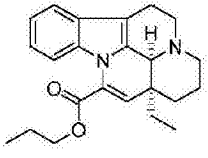
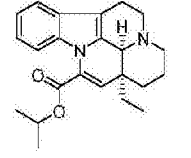
[0016] R<sup>8</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链烷基酰基或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基酰基;

[0017] R<sup>4</sup>代表以下任一结构基团;



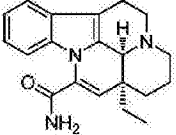
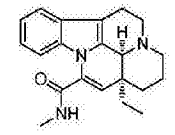
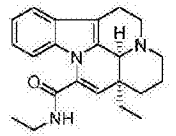
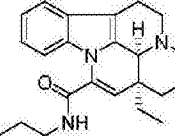
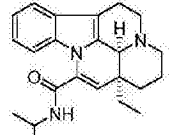
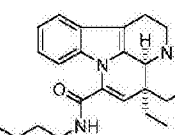
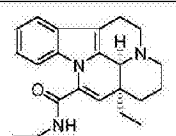
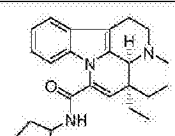
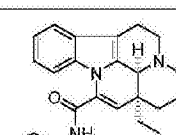
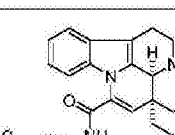
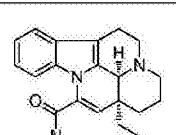
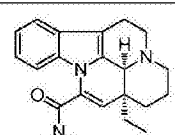
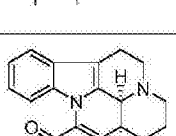
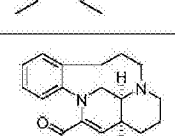
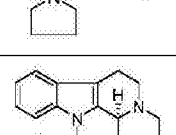
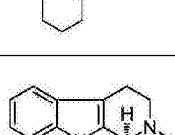
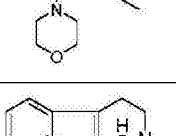
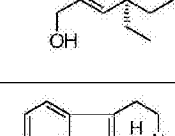
[0019] 通式(I)化合物药学上可接受的盐具有同样的药效活性。

[0020] 本发明优选的部分化合物如下:

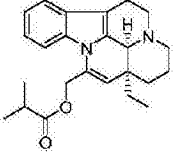
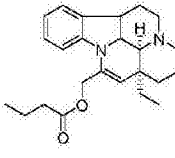
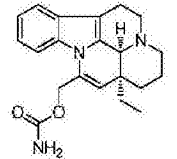
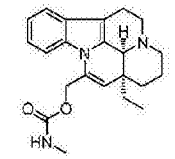
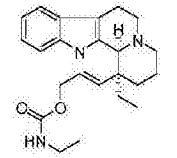
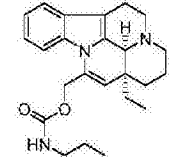
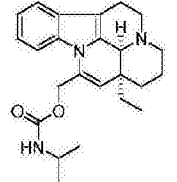
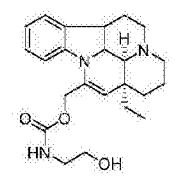
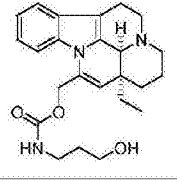
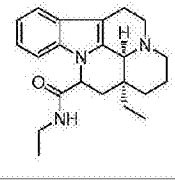
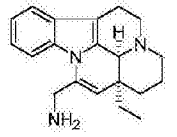
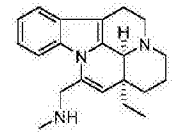
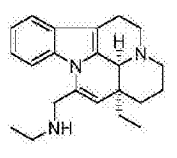
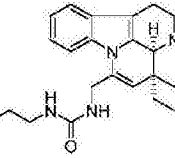
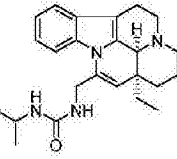
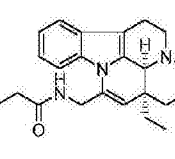
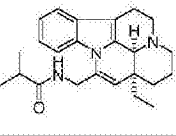
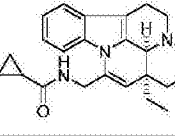
编号	结构式	编号	结构式
[0021] VC		A-1	
A-2		A-3	



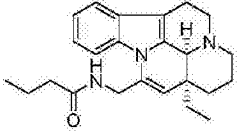
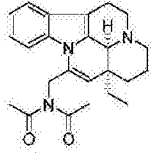
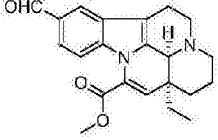
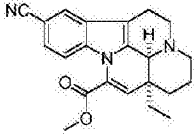
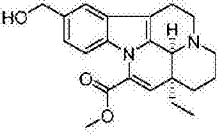
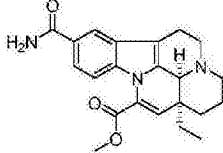
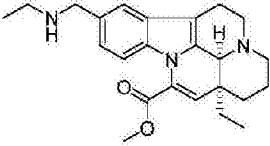
[0022]

B-1		B-2	
B-3		B-4	
B-5		B-6	
B-7		B-8	
B-9		B-10	
B-11		B-12	
B-13		B-14	
B-15		C-1	
C-2		C-3	

[0023]

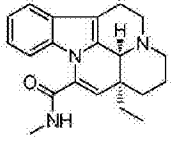
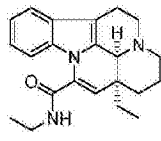
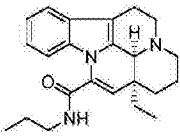
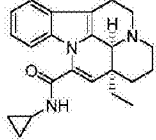
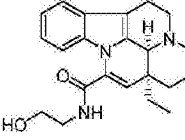
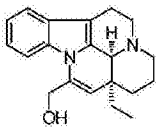
<b>C-4</b>		<b>C-5</b>	
<b>D-1</b>		<b>D-2</b>	
<b>D-3</b>		<b>D-4</b>	
<b>D-5</b>		<b>D-6</b>	
<b>D-7</b>		<b>E-1</b>	
<b>F-1</b>		<b>F-2</b>	
<b>F-3</b>		<b>G-1</b>	
<b>G-2</b>		<b>H-1</b>	
<b>H-2</b>		<b>H-3</b>	

[0024]

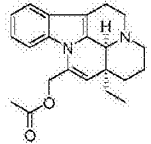
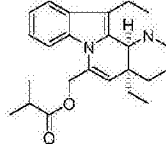
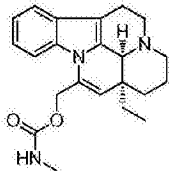
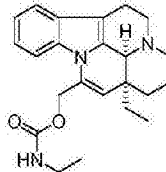
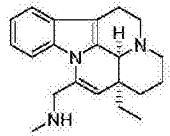
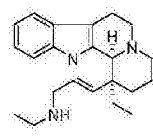
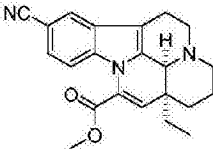
<b>H-4</b>		<b>H-5</b>	
<b>I-1</b>		<b>I-2</b>	
<b>I-3</b>		<b>I-4</b>	
<b>I-5</b>			

[0025] 更优选的化合物:

[0026]

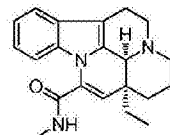
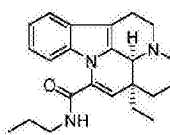
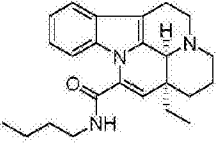
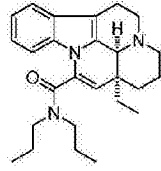
编号	结构式	编号	结构式
<b>B-2</b>		<b>B-3</b>	
<b>B-4</b>		<b>B-7</b>	
<b>B-9</b>		<b>C-1</b>	

[0027]

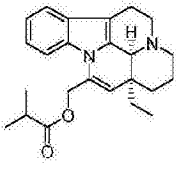
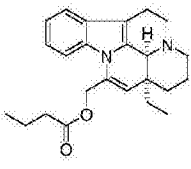
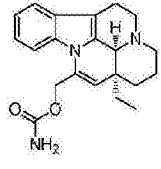
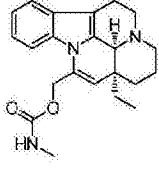
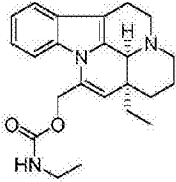
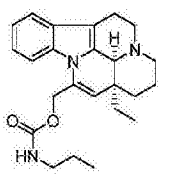
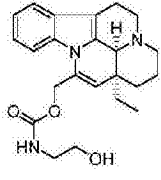
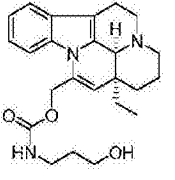
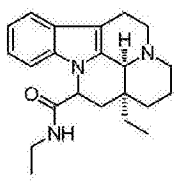
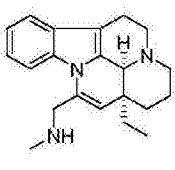
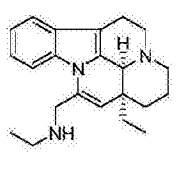
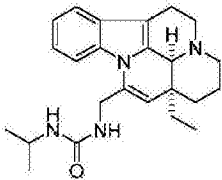
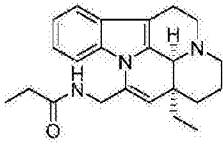
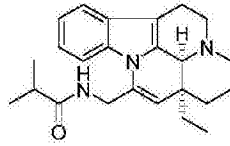
<p><b>C-2</b></p>		<p><b>C-4</b></p>	
<p><b>D-2</b></p>		<p><b>D-3</b></p>	
<p><b>F-2</b></p>		<p><b>F-3</b></p>	
<p><b>I-2</b></p>			

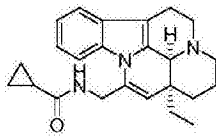
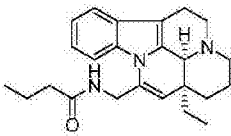
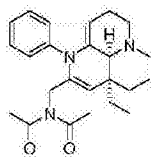
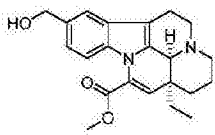
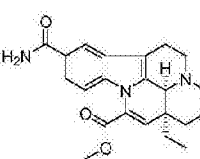
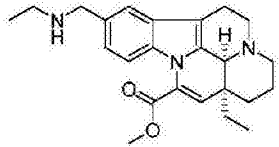
[0028] 本发明还公开了一些新的化合物,结构式如下:

[0029]

编号	结构式	编号	结构式
<p><b>B-2</b></p>		<p><b>B-4</b></p>	
<p><b>B-6</b></p>		<p><b>B-12</b></p>	

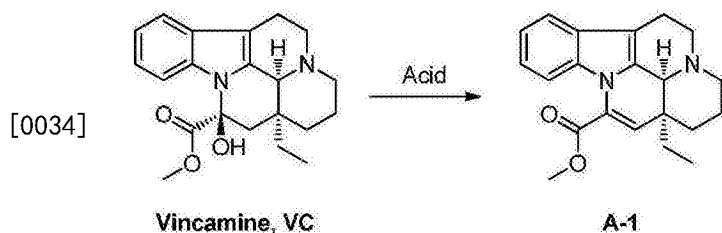
[0030]

C-4		C-5	
D-1		D-2	
D-3		D-4	
D-6		D-7	
E-1		F-2	
F-3		G-2	
H-1		H-2	

[0031]	 <p><b>H-3</b></p>	 <p><b>H-4</b></p>
[0031]	 <p><b>H-5</b></p>	 <p><b>I-3</b></p>
[0031]	 <p><b>I-4</b></p>	 <p><b>I-5</b></p>

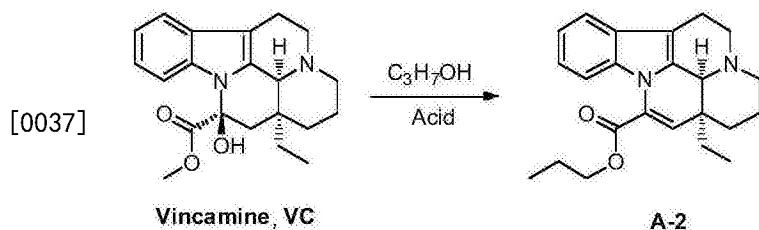
[0032] 本发明还公开了通式(I)化合物的制备方法,包括:

[0033] (1) 长春胺在酸的催化下,经脱水反应生成结构式A-1所示的化合物。



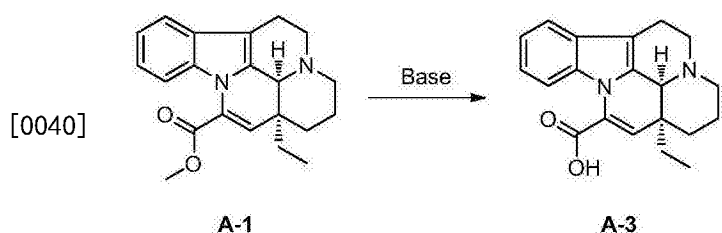
[0035] 具体而言,将长春胺溶于溶剂(例如,四氢呋喃、乙腈、甲苯、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等)中并加入酸(例如,硫酸、磷酸、多聚磷酸、对甲苯磺酸等),加热搅拌反应。反应结束后,经碱化处理得到化合物A-1。

[0036] (2) 长春胺在酸的催化下,经脱水 and 酯交换反应生成结构式A-2所示的化合物。



[0038] 具体而言,将长春胺溶于丙醇中并加入酸(例如,硫酸、磷酸、多聚磷酸、对甲苯磺酸等),加热搅拌反应。反应结束后,经碱化处理得到化合物A-2。

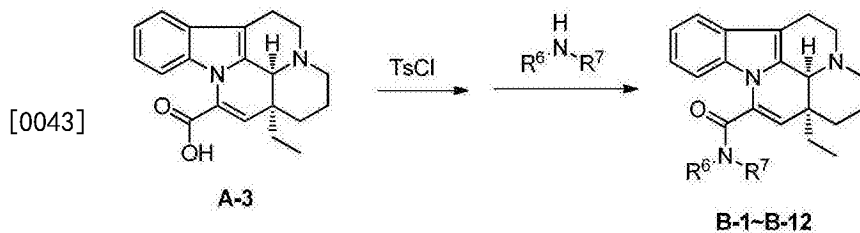
[0039] (3) A-1在碱的催化下,经水解反应生成结构式A-3所示的化合物。



[0041] 具体而言,将A-1溶于溶剂(例如,甲醇、乙醇、四氢呋喃、水、等)中并加入碱(例如,

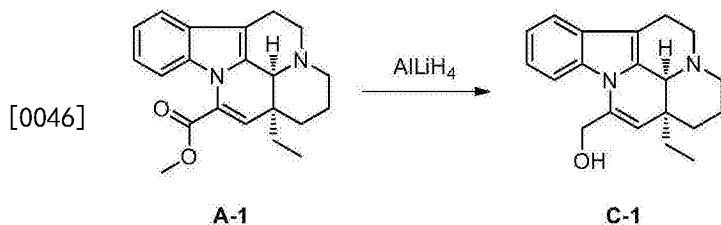
碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化钠等), 加热搅拌反应。反应结束后, 经酸化处理得到化合物A-3。

[0042] (4) A-3在碱的作用下, 与对甲苯磺酰氯 (TsCl), 经酯化反应得到中间体, 再与胺水或胺发生取代反应生成结构式B-1~B-12所示的化合物。



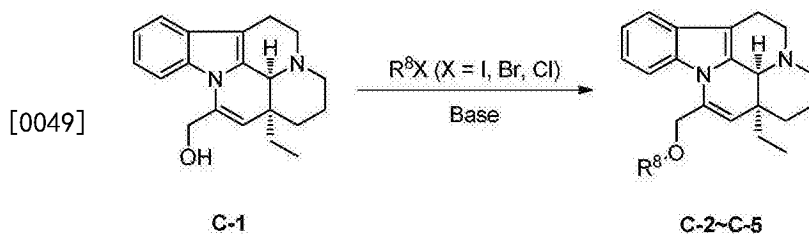
[0044] 具体而言, 将A-3溶于溶剂 (例如, 二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃等) 中并加入碱 (例如, 碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化钠等), 和对甲苯磺酰氯 (TsCl), 室温搅拌反应。然后再加入氨水或胺, 反应结束后, 反应液经水洗、干燥后浓缩和纯化后得到化合物B-1~B-12。

[0045] (5) A-1在四氢铝锂 ( $AlLiH_4$ ) 的作用下, 经还原反应生成结构式C-1所示的化合物。



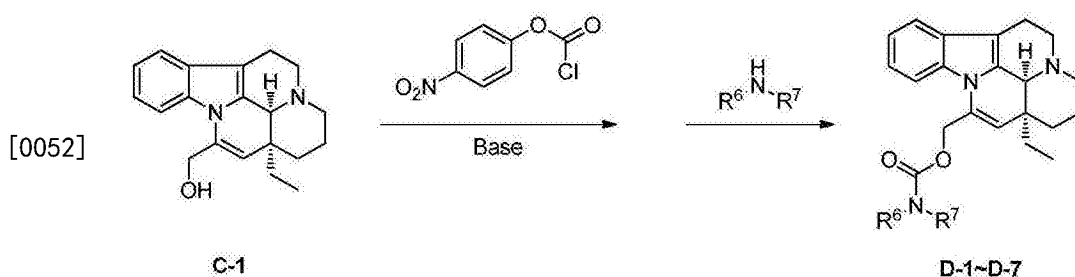
[0047] 具体而言, 将A-1溶于溶剂 (例如, 甲醇、乙醇、四氢呋喃等) 中并加入四氢铝锂 ( $AlLiH_4$ ), 低温搅拌反应。反应结束后, 反应液经水洗、干燥后浓缩和纯化后得到化合物C-1。

[0048] (6) C-1在碱的作用下, 与 $R^8X$  ( $X=I, Br, Cl$ ) 发生取代反应生成结构式C-2~C-5所示的化合物。



[0050] 具体而言, 将C-1溶于溶剂 (例如, 二氯甲烷、1,4-二氧六环、四氢呋喃等) 中并加入碱 (例如, 碳酸钾、碳酸钠、氯化钠、三乙胺、吡啶等) 和 $R^8X$  ( $X=I, Br, Cl$ ), 搅拌反应。反应结束后, 反应液经水洗、干燥后浓缩和纯化后得到化合物C-2~C-5。

[0051] (7) C-1在碱的作用下, 与氯甲酸 (4-硝基苯基) 酯, 经酯化反应得到中间体, 再与胺水或胺发生取代反应生成结构式D-1~D-7所示的化合物。



[0053] 具体而言,将C-1溶于溶剂(例如,二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃等)中并加入碱(例如,碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钾、吡啶、三乙胺、氢氧化钠等),和氯甲酸(4-硝基苯基)酯,室温搅拌反应。然后再加入氨水或胺,反应结束后,反应液经水洗、干燥后浓缩和纯化后得到化合物D-1~D-7。

[0054] 本发明还公开了一种用于2型糖尿病治疗的药物组合物,其包括药物有效剂量的本发明的长春胺类衍生物(I)或其盐和药学上可接受的载体。

[0055] 本发明所述的化合物可以添加药学上可接受的载体制成常见的药用制剂,如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、液剂、悬浮剂、冻干粉针、针剂等,可以加入香料、甜味剂、液体或固体填料或稀释剂等常用药用辅料。

[0056] 本发明所述的化合物在临床上的给药方式可以采用口服、注射、局部给药等方式。

[0057] 本发明的化合物制成的药物制剂用于治疗时,人用剂量范围为1mg~1000mg/天。也可根据剂型的不同和疾病严重程度,使用剂量超出该范围。

[0058] 以下是本发明部分化合物的药理试验及结果。

[0059] 1、细胞水平测试长春胺类衍生物对STZ刺激下胰岛β细胞的保护作用

[0060] 本发明采用STZ诱导胰岛β细胞凋亡的细胞模型,检测方法为MTT法。具体实验流程如下:INS-1细胞接种于48孔板中于5%CO<sub>2</sub>培养箱中37℃培养。当细胞贴壁后,加入500μM STZ和待测化合物共孵育细胞24小时。随后,加入20μL的MTT溶液(5mg/mL)继续孵育4小时。最后,每孔加入200μL的二甲基亚砷(DMSO)于摇床(450r/min)震荡10分钟中后,待紫色结晶全部溶解,于酶联免疫检测仪上在490nm或者570nm的波长下,检测每孔的吸光值。

[0061] 表1长春胺类衍生物对胰岛β细胞保护作用的评价

[0062]

化合物	EC <sub>50</sub> (μM)	化合物	EC <sub>50</sub> (μM)
长春胺	11.00 ± 1.21	D-2	1.65 ± 0.11
A-1	5.02 ± 0.37	D-3	1.69 ± 0.14
A-2	5.44 ± 0.03	D-4	5.85 ± 0.47



[0063]

A-3	4.55 ± 0.45	D-6	5.32 ± 0.38
B-2	0.70 ± 0.04	E-1	7.89 ± 0.03
B-3	0.22 ± 0.03	F-1	7.62 ± 0.23
B-4	0.37 ± 0.02	F-2	1.60 ± 0.07
B-7	0.61 ± 0.05	F-3	0.27 ± 0.05
B-8	0.96 ± 0.02	G-1	6.71 ± 0.37
B-10	7.15 ± 0.33	H-1	3.02 ± 0.11
B-11	4.89 ± 0.28	H-2	7.20 ± 0.23
C-1	0.22 ± 0.01	H-3	4.4 ± 0.18
C-2	0.36 ± 0.02	H-5	4.50 ± 0.21
C-3	6.84 ± 0.13	I-1	0.05 ± 0.01
C-4	1.74 ± 0.03	I-2	7.12 ± 0.13
C-5	3.77 ± 0.56	I-4	6.00 ± 0.61

[0064] 表1的实验结果表明,本发明化合物对胰岛β细胞都具有较好的保护活性,其中,B-3、C-1、F-3和I-1的EC<sub>50</sub>值分别为0.22μM、0.22μM、0.26μM和0.05μM,对胰岛β细胞显示出了较高的保护活性。

[0065] 2、长春胺对STZ/高脂饮食(HFD)诱导的糖尿病小鼠糖代谢的改善作用

[0066] 本发明通过腹腔注射的方式给予2型糖尿病模型小鼠(STZ/HFD诱导的小鼠)化合物长春胺(给药形式为长春胺盐酸盐),测定给药后STZ/HFD诱导小鼠的空腹血糖、糖化血红蛋白、口服糖耐量和胰腺组织中胰岛素阳性细胞的数量,来研究化合物对2型糖尿病的治疗和改善作用。具体实验流程如下:STZ/HFD诱导的小鼠经腹腔注射STZ三天后,根据测定禁食6小时后空腹血糖结果和体重将小鼠分为3组,分别为空白对照组和受试物两个剂量组,每组9只小鼠。各组小鼠于每日早上10:00-11:00分别腹腔注射给予溶剂(生理盐水),30mg/kg和15mg/kg长春胺盐酸盐。给药期间每周监测空腹血糖一次,空腹血糖为小鼠禁食不禁水后6h(从上午9:30-10:30到下午3:30-4:30)后的血糖值,并统计各组的平均血糖;实验结束后统一测定糖化血红蛋白(HbA1c)。各组小鼠于给药4周后进行口服糖耐量试验,小鼠禁食过夜后灌胃1g/kg葡萄糖(Sigma),按照时间点(0,15,30,45,60,90,120min)从小鼠尾静脉取血测量血糖。小鼠处死后,取各组小鼠的胰腺组织进行固定,采用免疫组化方法检测胰岛素阳性细胞的数量。数据处理和统计分析:数据以均值±标准差(mean±sem)表示,采用单因素方差分析方法对数据进行统计学分析。

[0067] 实验结果如下:

[0068] (1) 长春胺对STZ/HFD诱导的小鼠空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)的影响(见图1):空白对照组小鼠实验期间空腹血糖一直维持在相对较高的水平。30mg/kg和15mg/kg的长春胺从第二周开始发挥降血糖的作用,给药组的血糖水平从第二周开始处于溶剂组的下方,这种现象一直持续到实验结束。

[0069] (2) 长春胺对STZ/HFD诱导的小鼠糖化血红蛋白(HbA1c)的影响(见图2):给药结束后,长春胺两个剂量组的糖化血红蛋白都显著低于溶剂组,说明长春胺具有良好的长期降糖活性。

[0070] (3) 长春胺对STZ/HFD诱导的小鼠口服糖耐量(OGTT)的影响(见图3):各组小鼠于给药后第四周进行口服糖耐量实验。给STZ/HFD诱导的小鼠口服1g/kg的葡萄糖(Sigma),按照时间点(0,15,30,45,60,90,120min)从小鼠尾静脉取血测量血糖。和溶剂组相比,长春胺的两个剂量均能显著改善STZ/HFD诱导的小鼠的口服糖耐量。

[0071] (4) 长春胺对STZ/HFD诱导的小鼠胰腺组织形态学的影响(见图4):给药结束后,将各组小鼠按规范处死并取出胰腺组织固定于4%多聚甲醛,随后进行组织切片和免疫组化实验。和溶剂组相比,长春胺的两个剂量均能显著增加STZ/HFD诱导的小鼠的胰腺组织中胰岛素阳性细胞的数量,说明长春胺能有效改善胰岛细胞受损。

[0072] 结果表明,与溶剂对照组相比,长春胺可以显著降低STZ/HFD诱导小鼠的空腹血糖和糖化血红蛋白水平,以及显著改善小鼠的口服糖耐量和增加胰岛素阳性细胞的数量,说明该化合物具有改善STZ/HFD诱导小鼠的糖代谢和减少胰岛细胞受损的作用,具有很好的降糖活性,可用于2型糖尿病的治疗。

## 附图说明

[0073] 图1是长春胺对STZ/HFD诱导的小鼠空腹血糖的影响

[0074] 图2是长春胺对STZ/HFD诱导的小鼠糖化血红蛋白的影响(\*\*表示 $P<0.01$ )

[0075] 图3是长春胺对STZ/HFD诱导的小鼠口服糖耐量的影响(图A是长春胺对STZ/HFD诱导的小鼠血糖的影响;图B是长春胺对STZ/HFD诱导的小鼠口服糖耐量影响的曲线下面积图。\*\*表示 $P<0.01$ ;\*\*\*表示 $P<0.001$ )

[0076] 图4是长春胺对STZ/HFD诱导的小鼠胰腺组织形态学的影响(图A是长春胺对STZ/HFD诱导的小鼠胰腺组织中胰岛素阳性细胞数量的影响;图B是图A的定量结果。\*\*表示 $P<0.01$ ;\*\*\*表示 $P<0.001$ )

## 具体实施方式

[0077] 实施例1

[0078] 化合物A-1的合成

[0079] 取长春胺(1.77g,5mmol)和对甲苯磺酸(1.72g,10mmol)溶于甲苯(20mL)中,回流反应2h,冷却至室温,蒸干溶剂得黄色粘稠物,加水(20mL),用5%的氢氧化钠溶液调节pH至8,有大量白色固体析出,抽滤,再用乙醇(3mL)淋洗滤饼,干燥后得白色固体A-1(1.55g,92%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm):7.49(d,J=7.2Hz,1H),7.25(d,J=7.2Hz,1H),7.13-7.21(m,2H),6.17(s,1H),4.19(s,1H),3.97(s,3H),3.23-3.40(m,2H),3.00-3.09(m,1H),2.60-2.65(m,2H),2.50-2.56(m,1H),1.87-1.99(m,2H),1.71-1.80(m,1H),1.52-1.55(m,1H),1.40-1.45(m,1H),1.02-1.06(t,J=7.2Hz,3H),0.99-1.01(m,1H).ESI-MS((m/z)337,[M+H]<sup>+</sup>).

[0080] 实施例2

[0081] 化合物A-2的合成

[0082] 取长春胺(354mg, 1mmol)溶于正丙醇(6mL)中,缓慢加入浓硫酸(1mL),回流反应8h,冷却至室温,蒸干溶剂后加水(6mL),用5%的氢氧化钠溶液调节pH至8,有大量白色固体析出,抽滤,再用乙醇(1mL)淋洗滤饼,干燥后得白色固体A-2(295mg, 81%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.46(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.24(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.17-7.10(m, 2H), 6.11(s, 1H), 4.36-4.28(m, 2H), 4.15(s, 1H), 3.37-3.32(m, 1H), 3.28-3.21(m, 1H), 3.07-2.98(m, 1H), 2.63-2.61(m, 2H), 2.53-2.48(m, 1H), 1.96-1.86(m, 2H), 1.83-1.74(m, 2H), 1.73-1.66(m, 1H), 1.53-1.49(m, 1H), 1.42-1.38(m, 1H), 1.07-0.95(m, 7H)。ESI-MS((m/z) 365, [M+H]<sup>+</sup>)。

[0083] 实施例3

[0084] 化合物A-3的合成

[0085] 应操作如A-2的制备,原料用异丙醇(6mL)替代正丙醇,反应结束后,冷却至室温,蒸干溶剂后加水(6mL),用5%的氢氧化钠溶液调节pH至8,有大量白色固体析出,抽滤,再用乙醇(1mL)淋洗滤饼,干燥后得白色固体A-3(270mg, 74%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.46(d, J=7.2Hz, 1H), 7.27(d, J=7.2Hz, 1H), 7.17-7.10(m, 2H), 6.08(s, 1H), 5.34-5.25(m, 1H), 4.14(s, 1H), 3.37-3.32(m, 1H), 3.28-3.21(m, 1H), 3.07-2.98(m, 1H), 2.63-2.61(m, 2H), 2.53-2.47(m, 1H), 1.98-1.85(m, 2H), 1.74-1.68(m, 1H), 1.53-1.49(m, 1H), 1.39(d, J=6Hz, 3H), 1.37(d, J=6Hz, 3H), 1.31-1.26(m, 1H), 1.01(t, J=7.2Hz, 3H), 1.04-0.97(m, 4H)。ESI-MS((m/z) 365, [M+H]<sup>+</sup>)。

[0086] 实施例4

[0087] 化合物B-1的合成

[0088] 取A-1(1.68g, 5mmol)和氢氧化钠(0.24g, 6mmol)溶于无水乙醇(10mL)中,回流反应3h,冷却至室温,蒸干溶剂后加水(10mL),用乙酸调节pH至3~4左右,有大量类白色固体析出,抽滤,再用水(15mL)淋洗滤饼,干燥后得类白色固体VCA(1.54g, 96%)取VCA(322mg, 1mmol)和对甲苯磺酰氯(380mg, 2mmol)溶于二氯甲烷(6mL)中,室温搅拌4h后,加入氨水(0.5mL),再室温反应3h, TLC检测,反应结束后,反应液用水洗一次、饱和碳酸钠洗两次,取有机相蒸干得粗品,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1),得到淡黄色固体B-1(266mg, 83%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 7.48(d, J=7.6Hz, 1H), 7.41(d, J=7.6Hz, 1H), 7.13-7.20(m, 2H), 6.40(s, 1H), 6.04(s, 1H), 5.84(s, 1H), 4.17(s, 1H), 3.34-3.39(m, 1H), 3.22-3.30(m, 1H), 3.00-3.09(m, 1H), 2.62-2.65(m, 2H), 2.49-2.54(m, 1H), 1.85-1.98(m, 2H), 1.67-1.78(m, 1H), 1.50-1.53(m, 1H), 1.39-1.43(m, 1H), 0.98-1.06(m, 4H)。ESI-MS((m/z) 322, [M+H]<sup>+</sup>)。

[0089] 实施例5

[0090] 化合物B-2的合成

[0091] 反应操作如B-1的制备,原料用甲胺(240mg, 3mmol)和三乙胺(303mg, 3mmol)替代氨水,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1),得到淡黄色固体B-2(278mg, 83%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.48(d, J=7.6Hz, 1H), 7.13-7.28(m, 3H), 6.05-6.06(m, 1H), 5.70(s, 1H), 4.17(s, 1H), 3.35-3.40(m, 1H), 3.22-3.30(m, 1H), 3.03-3.05(m, 3H), 2.63-2.65(m, 2H), 2.50-2.54(m, 1H), 2.07(s, 1H), 1.83-1.97(m, 2H), 1.69-1.75(m, 1H), 1.50-1.53(m, 1H), 1.39-1.43(m, 1H), 0.98-1.03(m, 4H)。ESI-MS((m/z) 336, [M+H]<sup>+</sup>)。

## [0092] 实施例6

## [0093] 化合物B-3的合成

[0094] 反应操作如B-1的制备,原料用乙胺(135mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1),得到淡黄色固体B-3(321mg,92%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.48(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.28(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.12-7.19(m,2H),5.97(s,1H),5.70(s,1H),4.17(s,1H),3.50-3.58(m,2H),3.35-3.40(m,1H),3.22-3.30(m,1H),3.00-3.09(m,1H),2.63-2.65(m,2H),2.49-2.54(m,1H),1.84-1.97(m,2H),1.72-1.76(m,1H),1.50-1.54(m,1H),1.39-1.44(m,1H),1.26-1.30(t,J=7.2Hz,3H),0.98-1.06(m,4H)。ESI-MS((m/z)350,[M+H]<sup>+</sup>)。

## [0095] 实施例7

## [0096] 化合物B-4的合成

[0097] 反应操作如B-1的制备,原料用丙胺(177mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1),得到淡黄色固体B-4(323mg,89%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.48(d,J=7.2Hz,1H),7.27-7.29(m,1H),7.12-7.19(m,2H),5.98-6.01(t,J=5.6Hz,1H),5.69(s,1H),4.18(s,1H),3.35-3.52(m,3H),3.23-3.30(m,1H),3.00-3.09(m,1H),2.63-2.66(m,2H),2.49-2.55(m,1H),1.84-1.96(m,2H),1.75-1.80(m,1H),1.64-1.70(m,2H),1.51-1.54(m,1H),1.39-1.44(m,1H),0.99-1.07(m,7H)。ESI-MS((m/z)364,[M+H]<sup>+</sup>)。

## [0098] 实施例8

## [0099] 化合物B-5的合成

[0100] 反应操作如B-1的制备,原料用异丙胺(177mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1),得到淡黄色固体B-5(309mg,85%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.46(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.28(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.17-7.10(m,2H),5.66(s,1H),4.36-4.28(m,1H),4.15(s,1H),3.37-3.33(m,1H),3.27-3.20(m,1H),3.07-2.98(m,1H),2.63-2.61(m,2H),2.52-2.47(m,1H),1.97-1.80(m,2H),1.76-1.65(m,1H),1.52-1.48(m,1H),1.41-1.36(m,1H),1.27(d,J=6.4Hz,3H),1.25(d,J=6.4Hz,3H),1.00(t,J=7.2Hz,3H),0.96-1.03(m,4H)。ESI-MS((m/z)364,[M+H]<sup>+</sup>)。

## [0101] 实施例9

## [0102] 化合物B-6的合成

[0103] 反应操作如B-1的制备,原料用丁胺(219mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1),得到淡黄色固体B-6(324mg,86%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.47(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.24(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),6.17-6.20(t,J=5.6Hz,1H),5.65(s,1H),4.14(s,1H),3.41-3.50(m,2H),3.32-3.37(m,1H),3.19-3.27(m,1H),3.02-3.06(m,1H),2.90(s,2H),2.61-2.63(m,2H),2.46-2.52(m,1H),1.81-1.95(m,2H),1.57-1.63(m,2H),1.49-1.52(m,1H),1.37-1.43(m,2H),0.91-1.02(m,7H)。ESI-MS((m/z)378,[M+H]<sup>+</sup>)。

## [0104] 实施例10

## [0105] 化合物B-7的合成

[0106] 反应操作如B-1的制备,原料用环丙胺(171mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替

代氨水,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1),得到淡黄色固体B-7(297mg,82%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.46(d,J=7.2Hz,1H),7.22(d,J=7.2Hz,1H),7.17-7.10(m,2H),6.03(s,1H),4.14(s,1H),3.37-3.32(m,1H),3.27-3.19(m,1H),3.07-3.00(m,1H),2.99-2.92(m,1H),2.63-2.59(m,2H),2.51-2.46(m,1H),1.96-1.80(m,2H),1.75-1.64(m,1H),1.51-1.47(m,1H),1.41-1.36(m,1H),0.99(t,J=7.2Hz,3H),0.95-0.91(m,1H),0.90-0.88(m,2H),0.66-0.63(m,2H).ESI-MS((m/z)362,[M+H]<sup>+</sup>).

[0107] 实施例11

[0108] 化合物B-8的合成

[0109] 反应操作如B-1的制备,原料用环戊胺(255mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1),得到淡黄色固体B-8(323mg,83%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.46(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.27(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.17-7.10(m,2H),5.68(s,1H),4.49-4.40(m,1H),4.15(s,1H),3.38-3.33(m,1H),3.28-3.20(m,1H),3.07-2.98(m,1H),2.63-2.60(m,2H),2.52-2.47(m,1H),2.15-2.06(m,1H),1.97-1.81(m,4H),1.72-1.65(m,4H),1.52-1.46(m,2H),1.44-1.37(m,2H),1.00(t,J=7.2Hz,3H),1.02-0.96(m,4H).ESI-MS((m/z)390,[M+H]<sup>+</sup>).

[0110] 实施例12

[0111] 化合物B-9的合成

[0112] 反应操作如B-1的制备,原料用乙醇胺(183mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1),得到淡黄色固体B-9(289mg,79%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.45(d,J=6.4Hz,1H),7.24(d,J=6.4Hz,1H),7.16-7.08(m,2H),6.54-6.52(m,1H),5.69(s,1H),4.11(s,1H),3.77(t,J=5.6Hz,2H),3.67-3.59(m,1H),3.56-3.49(m,1H),3.43(s,1H),3.33-3.28(m,1H),3.20-3.13(m,1H),3.04-2.95(m,1H),2.61-2.57(m,2H),2.50-2.44(m,1H),1.94-1.78(m,2H),1.74-1.62(m,1H),1.51-1.43(m,1H),1.42-1.34(m,1H),1.02-0.94(m,4H).ESI-MS((m/z)366,[M+H]<sup>+</sup>).

[0113] 实施例13

[0114] 化合物B-10的合成

[0115] 反应操作如B-1的制备,原料用丙醇胺(225mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1),得到淡黄色固体B-10(285mg,75%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.46(d,J=6.4Hz,1H),7.24(d,J=6.4Hz,1H),7.17-7.10(m,2H),6.52-6.49(m,1H),5.72(s,1H),4.13(s,1H),3.73(t,J=5.6Hz,2H),3.69-3.54(m,2H),3.36-3.31(m,1H),3.25-3.18(m,1H),3.06-2.97(m,1H),2.62-2.56(m,2H),2.53-2.46(m,1H),1.96-1.85(m,2H),1.83-1.78(m,2H),1.75-1.64(m,1H),1.53-1.44(m,1H),1.42-1.34(m,1H),1.03-0.95(m,4H).ESI-MS((m/z)380,[M+H]<sup>+</sup>).

[0116] 实施例14

[0117] 化合物B-11的合成

[0118] 反应操作如B-1的制备,原料用二乙胺(219mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1),得到淡黄色固体B-11(339mg,90%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.49(d,J=7.2Hz,1H),7.18-7.28(m,3H),5.24(s,1H),4.80(s,1H),3.78-3.81(m,1H),3.66-3.67(m,2H),3.33-3.36(m,1H),3.07-3.20(m,3H),2.12-2.31

(m, 4H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.09-1.39 (m, 11H), 0.84-0.91 (m, 1H). ESI-MS ((m/z) 378, [M+H]<sup>+</sup>).

[0119] 实施例15

[0120] 化合物B-12的合成

[0121] 反应操作如B-1的制备, 原料用二丙胺 (303mg, 3mmol) 和三乙胺 (303mg, 3mmol) 替代氨水, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 50:1), 得到淡黄色固体B-12 (348mg, 86%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08-7.28 (m, 3H), 5.19 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 3.27-3.40 (m, 3H), 3.00-3.09 (m, 2H), 2.50-2.68 (m, 3H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.77-1.83 (m, 4H), 1.44-1.55 (m, 4H), 1.18-1.24 (m, 1H), 0.90-1.02 (t, J=7.6Hz, 6H), 0.75-0.90 (m, 4H). ESI-MS ((m/z) 406, [M+H]<sup>+</sup>).

[0122] 实施例16

[0123] 化合物B-13的合成

[0124] 反应操作如B-1的制备, 原料用吡咯烷 (213mg, 3mmol) 和三乙胺 (303mg, 3mmol) 替代氨水, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 50:1), 得到淡黄色固体B-13 (305mg, 81%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.46-7.44 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.65-2.64 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.19-1.11 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H). ESI-MS ((m/z) 376, [M+H]<sup>+</sup>).

[0125] 实施例17

[0126] 化合物B-14的合成

[0127] 反应操作如B-1的制备, 原料用哌啶 (255mg, 3mmol) 和三乙胺 (303mg, 3mmol) 替代氨水, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 50:1), 得到淡黄色固体B-14 (331mg, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.46-7.44 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 7.47 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.91-3.63 (m, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.83-1.44 (m, 9H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H). ESI-MS ((m/z) 390, [M+H]<sup>+</sup>).

[0128] 实施例18

[0129] 化合物B-15的合成

[0130] 反应操作如B-1的制备, 原料用吗啡啶 (261mg, 3mmol) 和三乙胺 (303mg, 3mmol) 替代氨水, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 50:1), 得到淡黄色固体B-15 (306mg, 78%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.46 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 5.37 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 7H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.66-2.65 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H). ESI-MS ((m/z) 392, [M+H]<sup>+</sup>).

[0131] 实施例19

[0132] 化合物C-1的合成

[0133] 取A-1 (1.68g, 5mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20mL) 中, 冷却至 $-50^{\circ}\text{C}$ , 缓慢加入氢化锂铝 (475mg, 12.5mmol), 搅拌反应0.5h, TLC检测, 反应结束后, 加少量甲醇淬灭, 然后加水 (20mL), 用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得淡黄色固体C-1 (1.47g, 96%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.69 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.85 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 4.18 (s, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 2.65-2.77 (m, 2H), 2.49-2.55 (m, 1H), 2.20-2.21 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.09-1.17 (m, 1H), 0.98-1.02 (t,  $J=7.6$ , 3H). ESI-MS ( $m/z$ ) 309,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0134] 实施例20

[0135] 化合物C-2的合成

[0136] 取C-1 (308mg, 1mmol) 和三乙胺 (202mg, 2mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 缓慢加入乙酰氯 (118mg, 1.5mmol), 室温搅拌反应2h, TLC检测, 反应结束后, 用水洗两次, 饱和碳酸钠洗三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得棕色物C-2 (339mg, 97%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.49 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 5.37 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 5.21 (s, 1H), 4.96 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (s, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.11-1.19 (m, 1H), 1.01-1.04 (t,  $J=7.6$ , 3H). ESI-MS ( $m/z$ ) 351,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0137] 实施例21

[0138] 化合物C-3的合成

[0139] 反应操作如C-2的制备, 原料用丙酰氯 (138mg, 1.5mmol) 替代乙酰氯, 反应结束后, 用水洗两次, 饱和碳酸钠洗三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得黄褐色油状物C-3 (345mg, 95%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.47 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 5.34 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 5.18 (s, 1H), 4.94 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 4.44 (s, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 1H), 1.13 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.05-1.03 (m, 1H), 0.99 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H). ESI-MS ( $m/z$ ) 364,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0140] 实施例22

[0141] 化合物C-4的合成

[0142] 反应操作如C-2的制备, 原料用异丙酰氯 (138mg, 1.5mmol) 替代乙酰氯, 反应结束后, 用水洗两次, 饱和碳酸钠洗三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得黄褐色油状物C-4 (338mg, 93%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.46 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.39 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.37 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.31-1.26 (m, 1H), 1.01 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.04-0.97 (m, 4H). ESI-MS ( $m/z$ ) 365,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0143] 实施例23

[0144] 化合物C-5的合成

[0145] 反应操作如C-3的制备,原料用丁酰氯(160mg,1.5mmol)替代乙酰氯,反应结束后,用水洗两次,饱和碳酸钠洗三次,有机相用无水硫酸钠干燥,蒸干溶剂得黄色油状物C-5(364mg,96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm):7.47(d,J=7.6Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.18-7.10(m,2H),5.35(d,J=14.4Hz,1H),5.18(s,1H),4.94(d,J=14.4Hz,1H),4.26(s,1H),3.39-3.34(m,1H),3.31-3.24(m,1H),3.07-2.98(m,1H),2.73-2.71(m,2H),2.57-2.52(m,1H),2.31(t,J=7.2Hz,2H),2.00-1.91(m,1H),1.80-1.71(m,2H),1.68-1.61(m,2H),1.48-1.40(m,2H),1.17-1.10(m,1H),0.99(t,J=7.2Hz,3H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。ESI-MS((m/z)379,[M+H]<sup>+</sup>)。

[0146] 实施例24

[0147] 化合物D-1的合成

[0148] 取C-1(308mg,1mmol)和氯甲酸对硝基苯酯(503mg,2.5mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,加入吡啶(237mg,3mmol),室温搅拌反应3h,TLC检测,反应结束后,反应液用水洗两次、饱和碳酸钠洗四次,有机相用无水硫酸钠干燥,蒸干溶剂后得中间体。将中间体再溶于二氯甲烷(10mL)中,加入氨水(0.5mL),再室温反应1h,TLC检测,反应结束后,反应液用水洗两次、饱和碳酸钠洗两次,取有机相蒸干得粗品,经柱层析(石油醚/丙酮=5:1),得到淡黄色固体D-1(165mg,47%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm):7.40(d,J=8.0Hz,2H),7.09-7.20(m,2H),5.45(d,J=12.8Hz,1H),5.15(s,1H),4.77(d,J=12.8Hz,1H),4.01(s,1H),2.81-2.86(m,1H),2.65-2.71(m,1H),2.54-2.57(m,1H),2.45-2.47(m,1H),2.19(s,1H),2.06(s,1H),1.80-1.92(m,2H),1.69-1.78(m,1H),1.52-1.62(m,1H),1.26-1.43(m,3H),1.05-1.09(m,1H),0.98-1.02(t,J=7.6,3H)。ESI-MS((m/z)352,[M+H]<sup>+</sup>)。

[0149] 实施例25

[0150] 化合物D-2的合成

[0151] 反应操作如D-1的制备,原料用甲胺水溶液(0.5ml)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1),得到淡黄色固体D-2(186mg,51%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm):7.43(d,J=8.0Hz,2H),7.10-7.20(m,2H),6.32(s,1H),5.40(d,J=12.8Hz,1H),5.15(s,1H),4.85(d,J=12.8Hz,1H),4.08(s,1H),3.02-3.05(m,1H),2.81-2.82(m,5H),2.56-2.67(m,2H),1.84-2.05(m,2H),1.62-1.78(m,2H),1.38-1.44(m,2H),1.05-1.12(m,1H),0.97-1.01(t,J=7.6,3H)。ESI-MS((m/z)366,[M+H]<sup>+</sup>)。

[0152] 实施例26

[0153] 化合物D-3的合成

[0154] 反应操作如D-1的制备,原料用乙胺(135mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1),得到淡黄色固体D-3(242mg,64%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :7.40(d,J=8.0Hz,2H),7.09-7.19(m,2H),6.43(s,1H),5.46(d,J=12.8Hz,1H),5.13(s,1H),4.76(d,J=12.8Hz,1H),4.02(s,1H),3.21-3.28(m,2H),2.82-2.87(m,1H),2.66-2.70(m,1H),2.56-2.62(m,2H),2.47-2.50(m,1H),2.00-2.05(m,1H),1.79-1.87(m,2H),1.60-1.78(m,2H),1.33-1.43(m,2H),1.13-1.16(t,J=7.6,3H),0.97-1.01(t,J=7.6,3H)。ESI-MS((m/z)380,[M+H]<sup>+</sup>)。

[0155] 实施例27

[0156] 化合物D-4的合成



[0157] 反应操作如D-1的制备,原料用丙胺(177mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1),得到淡黄色固体D-4(243mg,62%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.10-7.19(m,2H),6.41(s,1H),5.44(d,J=12.8Hz,1H),5.10(s,1H),4.74(d,J=12.8Hz,1H),4.01(s,1H),3.20-3.29(m,2H),2.82-2.87(m,1H),2.66-2.70(m,1H),2.56-2.64(m,2H),2.47-2.50(m,1H),2.00-2.04(m,1H),1.79-1.87(m,2H),1.63-1.78(m,2H),1.23-1.47(m,4H),1.12-1.15(t,J=7.6,3H),0.97-1.00(t,J=7.6,3H)。ESI-MS((m/z)394,[M+H]<sup>+</sup>)。

[0158] 实施例28

[0159] 化合物D-5的合成

[0160] 反应操作如D-1的制备,原料用异丙胺(177mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1),得到淡黄色固体D-5(230mg,58%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.35(d,J=7.6Hz,1H),7.26-7.06(m,2H),6.34(s,1H),5.45(d,J=12.8Hz,1H),5.10(s,1H),4.68(d,J=12.8Hz,1H),3.99(s,1H),3.88-3.81(m,1H),2.80-2.77(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.58-2.51(m,2H),2.49-2.44(m,1H),1.89-1.80(m,1H),1.75-1.66(m,2H),1.61-1.52(m,1H),1.40-1.32(m,2H),1.28-1.24(m,1H),1.14(d,J=6.4Hz,6H),1.07-1.03(m,1H),0.96(t,J=7.2Hz,3H),0.87-0.82(m,1H)。ESI-MS((m/z)394,[M+H]<sup>+</sup>)。

[0161] 实施例29

[0162] 化合物D-6的合成

[0163] 反应操作如D-1的制备,原料用乙醇胺(183mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1),得到淡黄色固体D-6(194mg,49%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.37(d,J=8.0Hz,2H),7.18-7.06(m,3H),5.47(d,J=12.8Hz,1H),5.11(s,1H),4.72(d,J=12.8Hz,1H),3.93(s,1H),3.72-3.66(m,2H),3.37-3.27(m,2H),2.78-2.70(m,1H),2.67-2.55(m,1H),2.54-2.48(m,1H),2.47-2.35(m,3H),1.86-1.77(m,1H),1.66-1.51(m,2H),1.42-1.29(m,2H),1.06-0.99(m,1H),0.96(t,J=7.2Hz,3H)。ESI-MS((m/z)396,[M+H]<sup>+</sup>)。

[0164] 实施例30

[0165] 化合物D-7的合成

[0166] 反应操作如D-1的制备,原料用丙醇胺(225mg,3mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)替代氨水,经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1),得到淡黄色固体D-7(176mg,43%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.39-7.32(m,2H),7.26-7.20(m,1H),7.18-7.12(m,1H),7.11-7.05(m,1H),5.50(d,J=12.8Hz,1H),5.11(s,1H),4.67(d,J=12.8Hz,1H),3.92(s,1H),3.67(d,J=6.0Hz,2H),3.39-3.25(m,2H),2.69-2.48(m,4H),2.44-2.38(m,1H),2.34-2.26(m,1H),1.84-1.75(m,1H),1.73-1.48(m,5H),1.42-1.30(m,2H),1.06-1.00(m,1H),0.96(t,J=7.2Hz,3H)。ESI-MS((m/z)410,[M+H]<sup>+</sup>)。

[0167] 实施例31

[0168] 化合物E-1的合成

[0169] 取B-3(349mg,1mmol)溶于无水甲醇(10mL)中,加入10%的钨碳,室温搅拌反应6h,TLC检测,反应结束后,硅藻土抽滤除去钨碳,蒸干溶剂后得粗品,经柱层析(二氯甲烷/甲醇

=30:1), 得到淡黄色固体E-1 (284mg, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.52 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H), 5.13-5.16 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.83 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.24-3.38 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.78 (d, J=14.8Hz, 1H), 2.69 (d, J=14.8Hz, 1H), 2.56-2.59 (m, 1H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.36-1.45 (m, 3H), 1.21-1.26 (m, 1H), 0.87-0.95 (m, 7H)。ESI-MS ((m/z) 352, [M+H]<sup>+</sup>)。

[0170] 实施例32

[0171] 化合物F-1的合成

[0172] 取C-1 (308mg, 1mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (22mg, 1.5mmol) 和三苯基膦 (394mg, 1.5mmol) 溶于四氢呋喃 (4mL) 中, 室温搅拌15min后, 加入偶氮二甲酸二异丙酯 (303mg, 1.5mmol), 80℃加热回流1.5h; 反应结束后, 加入水合肼 (2mL), N<sub>2</sub>保护下80℃加热回流1.0h, 反应结束后, 蒸干除去四氢呋喃, 加水和DCM分层, 水洗两次、饱和氯化钠洗一次, 取有机相蒸干得粗品, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10:1), 得到红褐色油状物F-1 (138mg, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.18 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.86 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.32-1.30 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI-MS ((m/z) 308, [M+H]<sup>+</sup>)。

[0173] 实施例33

[0174] 化合物F-2的合成

[0175] 取C-1 (308mg, 1mmol) 和对甲苯磺酰氯 (953mg, 5mmol) 溶于二氯甲烷 (6mL) 中, 室温搅拌5h后, 加入甲胺 (1.0mL) 和三乙胺 (303mg, 3mmol), 再室温反应8h, TLC检测, 反应结束后, 反应液用水洗一次、饱和碳酸钠洗两次、饱和氯化钠洗一次, 取有机相蒸干得粗品, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10:1), 得到黄色油状物F-2 (135mg, 42%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.14 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.68 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 1H), 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI-MS ((m/z) 322, [M+H]<sup>+</sup>)。

[0176] 实施例34

[0177] 化合物F-3的合成

[0178] 反应操作如F-2的制备, 原料用乙胺 (225mg, 5mmol) 替代甲胺, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10:1), 得到淡黄油状物F-3 (178mg, 53%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.14 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.67 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 4H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI-MS ((m/z) 336, [M+H]<sup>+</sup>)。

[0179] 实施例35

[0180] 化合物G-1的合成

[0181] 取F-1 (308mg, 1mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (258mg, 2mmol) 溶于四氢呋喃 (6mL) 中, 氮气保护下缓慢滴加异氰酸丙酯 (170mg, 2.0mmol), 室温搅拌反应1h, TLC检测, 反应结束后, 用饱和碳酸钠洗三次, 饱和氯化钠洗一次, 取有机相蒸干得粗品, 经柱层析(二氯甲烷/甲醇=20:1), 得到淡黄色固体G-1 (306mg, 75%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.39 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 2H), 7.17-7.06 (m, 2H), 6.17-6.11 (m, 1H), 5.42 (d, J=12.8Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.75 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.23-3.11 (m, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.78-2.54 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI-MS ((m/z) 408, [M+H]<sup>+</sup>)。

[0182] 实施例36

[0183] 化合物G-2的合成

[0184] 反应操作如G-1的制备, 原料用异氰酸异丙基酯 (170mg, 2.0mmol) 替代异氰酸丙酯, 经柱层析(二氯甲烷/甲醇=10:1), 得到淡黄色固体G-2 (318mg, 78%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.72-4.69 (m, 2H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.09 (d, J=2.0Hz, 3H), 1.07 (d, J=2.0Hz, 3H), 1.04-0.99 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI-MS ((m/z) 393, [M+H]<sup>+</sup>)。

[0185] 实施例37

[0186] 化合物H-1的合成

[0187] 取F-1 (307mg, 1mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (193mg, 1.5mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 冰水浴下缓慢加入丙酰氯 (111mg, 1.2mmol), 室温搅拌反应0.5h, TLC检测, 反应结束后, 用饱和碳酸钠洗三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 经柱层析(二氯甲烷/甲醇=10:1), 得到淡黄色固体H-1 (320mg, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 5.68-5.66 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.75 (dd, J=15.26, 4.4Hz, 1H), 4.35 (dd, J=15.26, 4.4Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.95-1.74 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 4H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI-MS ((m/z) 364, [M+H]<sup>+</sup>)。

[0188] 实施例38

[0189] 化合物H-2的合成

[0190] 反应操作如H-1的制备, 原料用异丁酰氯 (128mg, 1.2mmol) 替代乙酰氯, 经柱层析(二氯甲烷/甲醇=10:1), 得到淡黄色固体H-2 (302mg, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 5.75-5.71 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 4.4Hz, 1H), 4.30 (dd, J=15.6, 4.4Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.12

(d, J=6.8Hz, 3H), 1.09-1.06 (m, 4H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H). ESI-MS ((m/z) 378, [M+H]<sup>+</sup>).

[0191] 实施例39

[0192] 化合物H-3的合成

[0193] 反应操作如H-1的制备, 原料用环丙酰氯 (125mg, 1.2mmol) 替代乙酰氯, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10:1), 得到淡黄色固体H-3 (320mg, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 5.84-5.80 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.76 (dd, J=17.2, 2.0Hz, 1H), 4.39 (dd, J=17.2, 2.0Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.14-1.06 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 5H), 0.76-0.66 (m, 2H). ESI-MS ((m/z) 376, [M+H]<sup>+</sup>).

[0194] 实施例40

[0195] 化合物H-4的合成

[0196] 反应操作如H-1的制备, 原料用丁酰氯 (128mg, 1.2mmol) 替代乙酰氯, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10:1), 得到淡黄色固体H-4 (302mg, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 5.84-5.82 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.73 (dd, J=15.2, 4.8Hz, 1H), 4.33 (dd, J=15.2, 4.8Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.2Hz, 3H). ESI-MS ((m/z) 378, [M+H]<sup>+</sup>).

[0197] 实施例41

[0198] 化合物H-5的合成

[0199] 反应操作如H-1的制备, 原料用乙酰氯 (231mg, 2.5mmol) 替代乙酰氯 (111mg, 1.2mmol), 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=30:1), 得到淡黄色固体H-5 (235mg, 60%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 5.54 (dd, J=17.2, 2.0Hz, 1H), 4.82 (dd, J=17.2, 2.0Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 1H), 0.89 (t, J=7.2Hz, 3H). ESI-MS ((m/z) 392, [M+H]<sup>+</sup>).

[0200] 实施例42

[0201] 化合物I-1的合成

[0202] 取A-1 (336mg, 1mmol) 溶于三氟乙酸 (6mL) 中, 室温搅拌, 分批加入N-碘代丁二酰亚胺 (236mg, 1.05mmol), 反应1h, TLC检测, 反应结束后, 蒸干除三氟乙酸, 然后加水和二氯甲烷分层, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得粗品, 经柱层析 (石油醚/丙酮=3:1), 得淡黄色碘代物 (346mg, 75%)。再取碘粒 (330mg, 1.3mmol) 和三苯基膦 (342mg, 1.3mmol) 溶于甲苯 (4mL) 中, 室温搅拌0.5h至混合物呈亮黄色悬浊液, 加入碘代物 (462mg, 1mmol)、醋酸钨 (6.8mg, 3%mmol)、三乙胺 (606mg, 6mmol) 和甲酸 (184mg, 4mmol), 80℃封管反应4h, 反应结束后, 蒸干除甲苯, 然后加水和二氯甲烷分层, 反应液用水洗一次、饱和碳酸钠洗两次、饱和氯化钠洗一次, 取有机相蒸干得粗品, 经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5:1), 得到黄色油状物

I-1 (273mg, 75%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 10.03 (s, 1H) , 8.02 (s, 1H) , 7.70 (dd, J=8.8, 1.2Hz, 1H) , 7.32 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.30 (s, 1H) , 4.13 (s, 1H) , 3.97 (s, 3H) , 3.40-3.35 (m, 1H) , 3.30-3.22 (m, 1H) , 3.11-3.01 (m, 1H) , 2.68-2.61 (m, 1H) , 2.61-2.52 (m, 2H) , 2.00-1.85 (m, 2H) , 1.79-1.67 (m, 1H) , 1.56-1.53 (m, 1H) , 1.46-1.38 (m, 1H) , 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H) , 0.99-0.92 (m, 1H) .ESJ-MS ((m/z) 365, [M+H]<sup>+</sup>) .

[0203] 实施例43

[0204] 化合物I-2的合成

[0205] 取I-1 (364mg, 1mmol) 溶于甲醇 (6mL) 中, 加入氨水 (2ml) 和碘粒 (504mg, 2mmol) , 室温搅拌1.0h, 反应结束后, 加水和二氯甲烷分层, 反应液经饱和硫代硫酸钠洗两次、饱和氯化钠洗一次, 取有机相蒸干得粗品, 经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) , 得到淡黄色固体I-2 (306mg, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.79 (s, 1H) , 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.31 (d, J=8.4Hz, 1H) , 6.31 (s, 1H) , 4.38 (s, 1H) , 3.96 (s, 3H) , 3.51-3.44 (m, 1H) , 3.42-3.35 (m, 1H) , 3.09-3.00 (m, 1H) , 2.95-2.92 (m, 1H) , 2.75-2.61 (m, 2H) , 2.02-1.91 (m, 2H) , 1.87-1.81 (m, 1H) , 1.61-1.57 (m, 1H) , 1.52-1.48 (m, 1H) , 1.04-0.97 (m, 4H) .ESI-MS ((m/z) 362, [M+H]<sup>+</sup>) .

[0206] 实施例44

[0207] 化合物I-3的合成

[0208] 取I-1 (364mg, 1mmol) 溶于甲醇 (6mL) 中, 冰浴搅拌下分批加入硼氢化钠 (57mg, 1.5mmol) , 室温搅拌1.0h, 反应结束后, 加水和二氯甲烷分层, 反应液经水洗两次、饱和氯化钠洗一次, 取有机相蒸干得粗品, 经柱层析 (石油醚/丙酮=1:1) , 得到黄色油状物I-3 (312mg, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H) , 7.21-7.15 (m, 2H) , 6.16 (s, 1H) , 4.75 (s, 2H) , 4.12 (s, 1H) , 3.94 (s, 3H) , 3.35-3.30 (m, 1H) , 3.25-3.17 (m, 1H) , 3.04-2.96 (m, 1H) , 2.59-2.53 (m, 2H) , 2.51-2.45 (m, 1H) , 1.95-1.84 (m, 2H) , 1.75-1.64 (m, 1H) , 1.52-1.48 (m, 1H) , 1.40-1.35 (m, 1H) , 1.25 (s, 1H) , 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H) , 0.97-0.93 (m, 1H) .ESJ-MS ((m/z) 367, [M+H]<sup>+</sup>) .

[0209] 实施例45

[0210] 化合物I-4的合成

[0211] 取I-2 (361mg, 1mmol) 溶于二氧六环 (6mL) 中, 加入15%的硫酸水溶液 (2ml) , 100℃加热回流3h, 反应结束后, 然后加水和二氯甲烷分层, 反应液饱和碳酸钠洗两次、饱和氯化钠洗一次, 取有机相蒸干得粗品, 经柱层析 (石油醚/丙酮=1:1) , 得到淡黄色固体I-4 (311mg, 82%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.01 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.58 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H) , 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.25 (s, 1H) , 4.14 (s, 1H) , 3.95 (s, 3H) , 3.38-3.33 (m, 1H) , 3.28-3.20 (m, 1H) , 3.07-2.97 (m, 1H) , 2.67-2.49 (m, 3H) , 1.97-1.86 (m, 2H) , 1.75-1.69 (m, 1H) , 1.54-1.51 (m, 1H) , 1.44-1.40 (m, 1H) , 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H) , 0.97-0.93 (m, 1H) .ESJ-MS ((m/z) 380, [M+H]<sup>+</sup>) .

[0212] 实施例46

[0213] 化合物I-5的合成

[0214] 取I-1 (364mg, 1mmol) 和乙胺 (135mg, 3mmol) 溶于甲醇 (6mL) 中, 冰浴搅拌下分批加入三乙酰基硼氢化钠 (318mg, 1.5mmol) , 室温搅拌1.0h, 反应结束后, 加水和二氯甲烷分

层,反应液经水洗两次、饱和氯化钠洗一次,取有机相蒸干得粗品,经柱层析(二氯甲烷/甲醇=10:1),得到黄色油状物I-5(216mg,55%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm):7.50(s,1H),7.23-7.18(m,2H),6.14(s,1H),4.05(s,1H),3.94(s,3H),3.92(s,2H),3.33-3.28(m,1H),3.21-3.14(m,1H),3.03-2.94(m,1H),2.82-2.75(m,2H),2.56-2.44(m,3H),1.93-1.82(m,2H),1.74-1.62(m,1H),1.49-1.45(m,1H),1.36-1.33(m,1H),1.26(t,J=7.2Hz,3H),0.99(t,J=7.2Hz,3H),0.95-0.88(m,1H)。ESJ-MS((m/z)394,[M+H]<sup>+</sup>)。

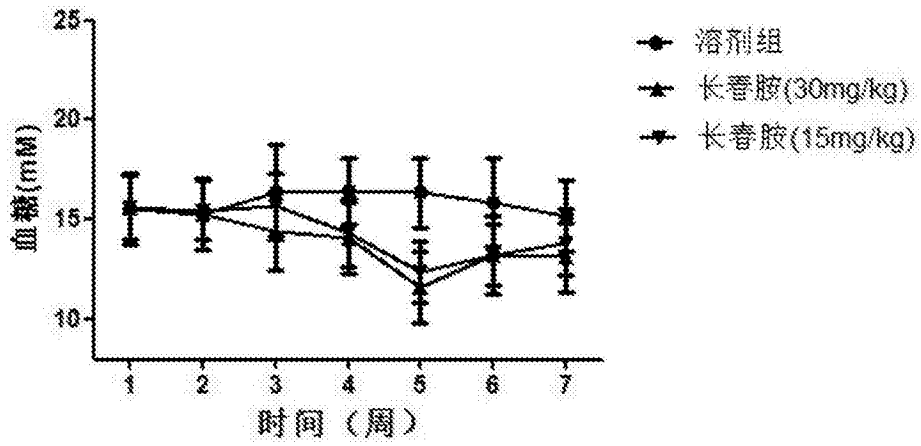


图1

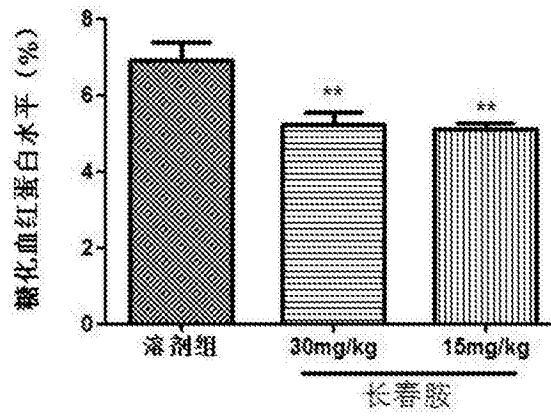


图2

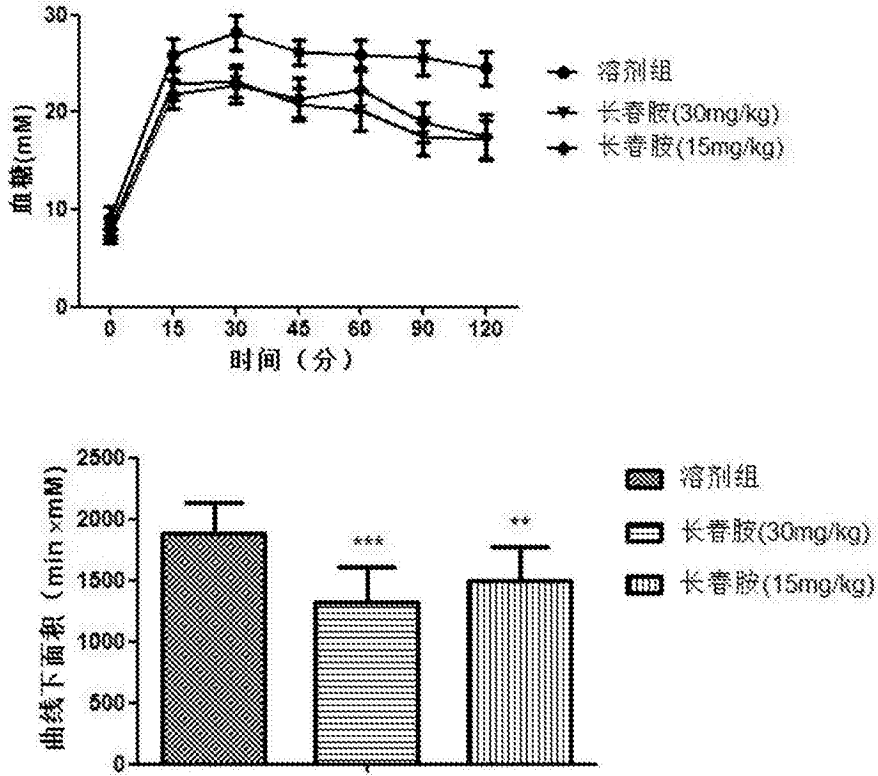
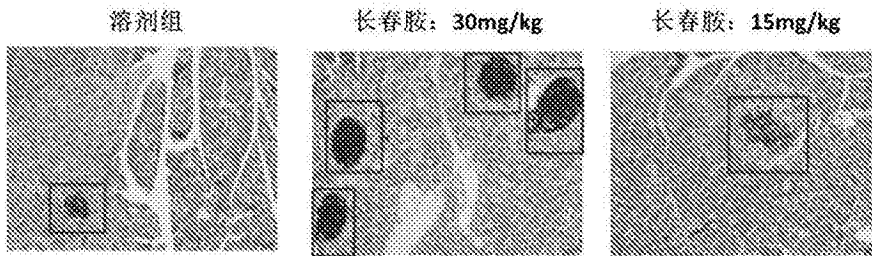


图3

A



B

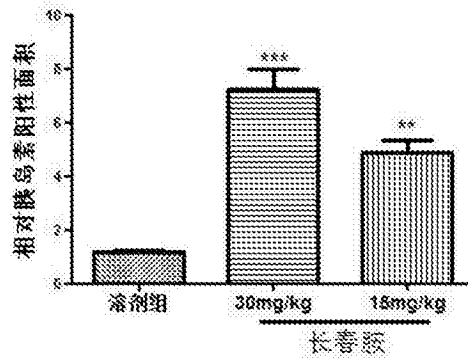


图4