



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112110829 A

(43)申请公布日 2020.12.22

(21)申请号 201910531866.8	C07D 213/81(2006.01)
(22)申请日 2019.06.19	C07D 237/24(2006.01)
(71)申请人 复旦大学	C07D 233/90(2006.01)
地址 200433 上海市杨浦区邯郸路220号	C07C 233/75(2006.01)
(72)发明人 楚勇 王坚 边江 林欣 章雪	C07C 233/80(2006.01)
叶德泳	C07C 233/29(2006.01)
(74)专利代理机构 上海元一成知识产权代理事	C07D 333/38(2006.01)
务所(普通合伙) 31268	C07C 233/15(2006.01)
代理人 吴桂琴 朱云峰	C07D 277/56(2006.01)
(51) Int. Cl.	C07D 213/40(2006.01)
C07C 233/66(2006.01)	C07D 277/28(2006.01)
C07C 231/02(2006.01)	C07C 233/81(2006.01)
C07C 63/10(2006.01)	C07C 255/57(2006.01)
C07C 51/60(2006.01)	C07C 237/32(2006.01)
C07C 209/68(2006.01)	C07C 235/56(2006.01)
C07C 211/52(2006.01)	A61K 49/04(2006.01)

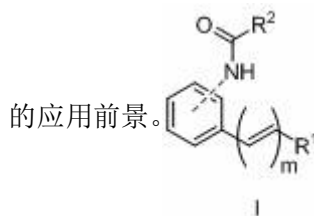
权利要求书1页 说明书17页

(54)发明名称

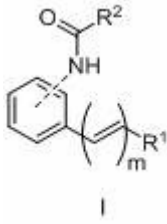
一种能结合 α-突触核蛋白聚集体的小分子化合物、其制备方法及其用途

(57)摘要

本发明属于医药领域,涉及式I结构通式的能强结合 α-突触核蛋白聚集体的化合物、其制备方法及其用途,所述化合物中,m取自1~3的正整数;酰氨基可取代在苯环上的任一位置;R<sup>1</sup>分别选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的5~6元芳杂环;R<sup>2</sup>选自苄基、C1-3的烷基萘基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的5~6元芳杂环。本发明的化合物能强结合于 α-突触核蛋白聚集体,可用作临床疾病诊断的PET, SPECT等影像检查技术所需的显像示踪剂或用于制备该影像显像示踪剂,以及制备包括该影像显像示踪剂的组合物,用于检测与 α-突触核蛋白错误折叠和聚集相关的神经病症,如帕金森病等,具有非常好



1. 一种能结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的小分子化合物,其特征在于,该化合物的结构通式如下式I所示:



其中,m取自1~3的正整数;酰氨基可取代在苯环上的任一位置;

$R^1$ 分别选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的5~6元芳杂环;

$R^2$ 选自苄基、C1-3的烷基萘基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的5~6元芳杂环。

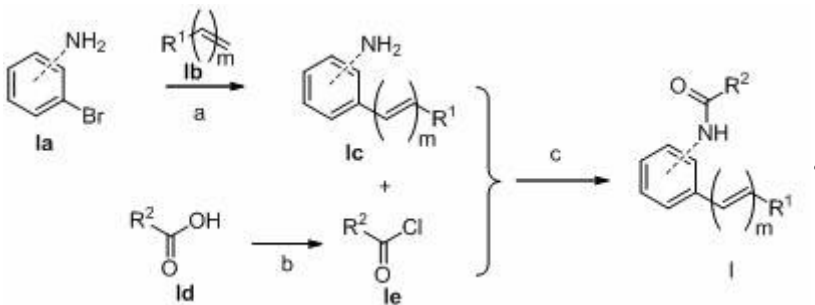
2. 按权利要求1所述的能结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的小分子化合物,其特征在于,其中 $R^1$ 和 $R^2$ 所述的5~6元芳杂环取自咪喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、哌嗪基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基。

3. 按权利要求1所述的能结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的小分子化合物,其特征在于,其中 $R^1$ 所述取代苯基和取代5~6元芳杂环的取代基分别取自卤素基、C1-3烷基、卤代C1-3烷基、C1-3烷氧基、卤代C1-3烷氧基、N-单取代或N,N-双取代的C1-3烷基氨基、氨基、硝基、氰基、羧基、酯基、羟基。

4. 按权利要求1所述的能结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的小分子化合物,其特征在于,其中 $R^2$ 所述取代苯基、取代5~6元芳杂环的取代基分别取自卤素基、C1-3烷基、C1-3烷氧基、卤代C1-3烷基、N-单取代或N,N-双取代的C1-3烷基氨基、硝基、氰基、羧基、酯基。

5. 按权利要求1-4所述的能结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的小分子化合物,其特征在于,所述的卤素取自氟、氯、溴或碘。

6. 一种权利要求1-5所述的能结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的小分子化合物的制备方法,其特征在于,该化合物通过以下路线制备:



7. 权利要求1-5所述的能结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的化合物在制备用作临床疾病诊断影像检查技术所需的影像显像示踪剂以及制备包括该影像显像示踪剂的组合物中的用途,所述的临床疾病是与 $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠和聚集相关的神经病症。

8. 如权利要求7所述的用途,其特征在于,所述临床疾病诊断影像检查技术包括正电子发射型计算机断层显像(PET),单光子发射计算机断层成像术(SPECT)。

9. 如权利要求7所述的用途,其特征在于,所述与 $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠和聚集相关的神经病症是帕金森病或阿尔茨海默症。

## 一种能结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的小分子化合物、其制备方法及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明属医药领域,涉及一种能强结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的小分子化合物、其制备方法及其在医药上的应用。本发明化合物可作为临床疾病诊断影像检查技术所需的显像示踪剂,或用于制备该影像显像示踪剂,以及制备包括该影像显像示踪剂的组合物,以显像诊断与 $\alpha$ -突触核蛋白积聚性相关的疾病,如帕金森病、阿尔茨海默症等。所述的影像检查技术包括正电子发射型计算机断层显像(PET),单光子发射计算机断层成像术(SPECT)等,但不限于此。

### 背景技术

[0002] 现有技术公开了帕金森病(PD)是世界第二大神经退行性疾病,多发于中老年人,目前尚无有效的治愈方法。研究显示,PD的主要病理改变包括黑质致密部中多巴胺能神经元的大量死亡与路易氏小体(Lewy Body)胞浆内包含体的生成。PD病人黑质多巴胺能神经元的变性可导致神经递质多巴胺减少,从而产生严重损害运动技能的神经传递缺陷。该疾患临床表现为休息性震颤、僵直、运动迟缓和姿势不稳定性与认知和情感障碍等;研究证实,这些症状是基底节中单胺能神经变性的结果,研究认为这种神经元变性通常与 $\alpha$ -突触核蛋白(alpha-synuclein, $\alpha$ -syn)的错误折叠以及随后的聚集相关。

[0003] 研究报道了 $\alpha$ -突触核蛋白主要在神经元中表达,特别是在突触末端,并且在突触功能和神经可塑性方面发挥重要作用。病理性 $\alpha$ -突触核蛋白存在于路易体和路易轴突中,呈不溶性、细丝状聚集体存在,其包含异常硝酸化的、磷酸化的和泛素化的残基。 $\alpha$ -突触核蛋白的突变形式会提高错误折叠的倾向,并且还诱导其他蛋白并入聚集体形成路易体。蛋白降解酶的缺陷还可能导致蛋白积累、聚集,并改变细胞的自动调节。研究证实神经原纤维缠结中存在的 $\alpha$ -突触核蛋白与阿尔茨海默病、皮克病、进行性核上性麻痹和皮质基底节变性均相关。

[0004] 已有研究证明 $\alpha$ -突触核蛋白病是神经变性疾病的一个重要发病机制(Vekrellis, 2010)。 $\alpha$ -突触核蛋白具有自我聚集成低聚物的强倾向性,该低聚物进一步聚集成原纤维沉积为路易体,导致多种神经退行性疾病。在体外和动物模型中, $\alpha$ -突触核蛋白的突变体更倾向于形成聚集体。在具有路易体的痴呆、阿尔茨海默病、多系统萎缩(MSA)及其它神经变性病症中, $\alpha$ -突触核蛋白也被确定为路易体和路易轴突的主要成分。另外, $\alpha$ -突触核蛋白表达水平随衰老在人脑黑质中增加。人类患者和动物模型中的神经变性表型显示 $\alpha$ -突触核蛋白呈高表达水平,并且该蛋白质的异常聚集形成的不溶性低聚物(初原纤维)在PD的发病机制中发挥重要作用。该初原纤维形成椭圆形或圆形淀粉样孔,可以刺穿细胞膜及导致细胞内含物释放和细胞死亡(Lashuel et al., 2002)。

[0005] 研究显示,在PD的进展过程中,多巴胺能神经元功能的损伤具有代偿性(Lee, 2000),对患者来说往往80%以上的多巴胺能神经元死亡后才会表现出明显的临床症状(Berendse, 2001),因此,神经变性病症的主要问题在于直至临床症状表露之前,患者都不

会觉察到导致神经元变性的神经元环境正在形成。而在出现临床症状之时,实际已经有大量的神经元损失,并且神经元环境已经明显不利于神经元的存活,且由于目前对于帕金森病并无有效的治疗方法,因而临床症状出现后再行干预往往束手无策,为时已晚,因此,业内认为,及早的临床干预对延缓病程进展、改善患者的生活质量和预后极为重要。

[0006] 目前临床实践中仍然缺乏用于检测蛋白聚集或神经元损失的可靠的早期检测方法,使得这些变性疾病在无监测的状态下发展,直至神经元损失已严重到无法有效治疗,因此,发展可靠的早期检测方法以进行及早干预对神经变性疾病的预防和治疗十分重要。

[0007] 基于在帕金森病发病与病程进展中的重要作用(Lotharius, 2002,Goedert, 2001), $\alpha$ -突触核蛋白已成为帕金森病早期诊断的主要生物标志物。由于帕金森病患者脑脊液中该蛋白寡聚体含量异常增高,且寡聚体与总蛋白的比值也明显高于正常组(Tokuda, 2010),有研究通过ELISA方法检测脑脊液中的 $\alpha$ -突触核蛋白含量试图对帕金森病进行诊断,但由于脑脊液的取样不便且存在安全性问题,无法在临床中大规模应用。

[0008] 影像学结合生物标志物诊断是可以应用于早期诊断帕金森病的新技术。正电子发射计算机断层显像(Positron emission tomography, PET)或单光子发射计算机断层显像(Single-photon emission computed tomography, SPECT)技术能够实现在体实时观测,可显示生物分子代谢、受体及神经介质活动等,从而达到早期诊断的目的,是目前最为先进的临床检查影像技术,但这些显像技术均需要能与生物标志物很强结合的显像示踪剂。

[0009] 有研究将 $\alpha$ -突触核蛋白寡聚体作为帕金森病的生物标志物(EI-Agnaf, 2006; Paleologou, 2009; Tokuda, 2010),并与PET或SPECT等放射性脑成像技术结合(Stoessl, 2001)进行PD的早期诊断。不但可以做到对检测的非侵害性,更可能因为相关技术的实时特性,为相关疾病的研究和诊断提供更进一步的数据支持(Whone, 2003),但目前还没有适用的作用于 $\alpha$ -突触核蛋白的小分子显像示踪剂成功上市。

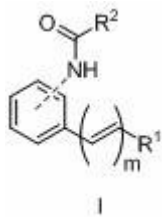
[0010] 因此,基于 $\alpha$ -突触核蛋白为靶标的影像显像示踪剂对于应用PET和SPECT等影像学技术来进行帕金森病早期诊断具有十分重要的应用价值。明显地,能与 $\alpha$ -突触核蛋白具有高亲和力的小分子可以应用于PET,SPECT等显像技术实现对 $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠和聚集相关的神经病症,如帕金森病等的早期诊断。

[0011] 基于现有技术的现状,本申请的发明人拟提供一种能强结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的小分子化合物、其制备方法及其在医药上的应用。

## 发明内容

[0012] 本发明的目的在于,基于现有技术的现状,本申请的发明人拟提供一种式I结构通式的能强结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的小分子化合物、其制备方法及其在医药上的应用。本发明化合物能强结合于 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体,可用作临床疾病诊断的PET,SPECT等影像检查技术所需的影像显像示踪剂,或用于制备该影像显像示踪剂,以及制备包括该影像显像示踪剂的组合物,可用于检测与 $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠和聚集相关的神经病症,如帕金森病等,具有非常好的应用前景。

[0013] 本发明提供了对 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体具有强结合作用的新的化合物,尤其是式I结构通式的一类能强结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的化合物,



其中,式I化合物的 $m$ 取自1~3的正整数;酰氨基可取代在苯环上的任一位置; $R^1$ 分别选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的5~6元芳杂环; $R^2$ 选自苄基、C1-3的烷基萘基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的5~6元芳杂环。

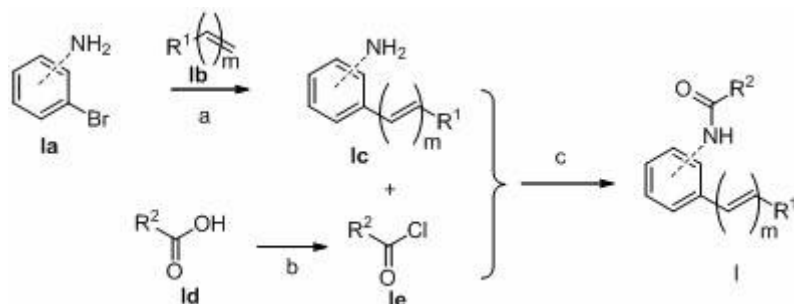
[0014] 其中, $R^1$ 和 $R^2$ 所述的5~6元芳杂环取自咪喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、哌嗪基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基。

[0015] 其中, $R^1$ 所述取代苯基和取代5~6元芳杂环的取代基分别取自卤素基、C1-3烷基、卤代C1-3烷基、C1-3烷氧基、卤代C1-3烷氧基、N-单取代或N,N-双取代的C1-3烷基氨基、氨基、硝基、氰基、羧基、酯基、羟基。

[0016] 其中, $R^2$ 所述取代苯基、取代5~6元芳杂环的取代基分别取自卤素基、C1-3烷基、C1-3烷氧基、卤代C1-3烷基、N-单取代或N,N-双取代的C1-3烷基氨基、硝基、氰基、羧基、酯基。

[0017] 其中,所述的卤素取自氟、氯、溴或碘。

[0018] 本发明的另一目的是提供所述式I化合物的制备方法。该化合物通过以下路线制备:



在碱性条件下,通式Ia化合物与通式Ib化合物在加热条件下进行Heck偶联生成通式Ic化合物。上述反应中所用碱包括无机碱,如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠;或有机碱,如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、叔丁醇钾,四丁基溴化铵。偶联催化剂选择钯催化剂,包括金属钯、醋酸钯、四三苯基膦钯;配体包括膦、三苯基膦、三苯基氧膦、三(3-甲氧基苯基)膦。所用溶剂选自三乙胺、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环;该反应的加热温度范围为60°C-180°C,优选温度为100°C-140°C。

[0019] 通式Id化合物与草酰氯反应生成通式Ie化合物。所用溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、二甲亚砜;该条件下的反应温度范围为20°C-100°C,优选反应温度为20°C-40°C。

[0020] 通式Id化合物与通式Ie化合物在碱的作用下缩合得到本发明化合物I。所述的碱包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于六甲基二硅基氨基钠、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、叔丁醇钾,四丁基溴化铵,所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯;所用溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、二甲亚砜、二氧六环、二甲基甲酰胺;反应可在20°C-120°C温度范围内发生,优选反应温度为20°C-

40℃。

[0021] 本发明的进一步目的是提供该能强结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的式I化合物的用途,该化合物可用作临床疾病诊断的PET、SPECT等影像检测技术的影像显像示踪剂,或用于制备该影像显像示踪剂,以及制备包括该影像显像示踪剂的组合物,可用于检测与 $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠和聚集相关的神经疾病。

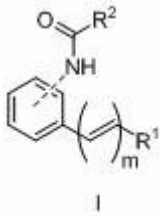
[0022] 优选地,上述与 $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠和聚集相关的神经疾病包括帕金森病、阿尔茨海默症。

[0023] 本发明提供了一种能强结合于 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的化合物及其制备方法和用途。所述化合物能用作临床疾病诊断的PET, SPECT等影像检查技术所需的影像显像示踪剂,或用于制备该影像显像示踪剂,以及制备包括该影像显像示踪剂的组合物,可用于检测与 $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠和聚集相关的神经病症,如帕金森病,具有非常好的应用前景。

[0024]

### 具体实施方式

[0025] 本发明提供的能强结合 $\alpha$ -突触核蛋白聚集体的化合物,其结构如下式I所示:



其中,式I化合物的m取自1~3的正整数;酰氨基可取代在苯环上的任一位置; $R^1$ 分别选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的5~6元芳杂环; $R^2$ 选自苄基、C1-3的烷基萘基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的5~6元芳杂环。

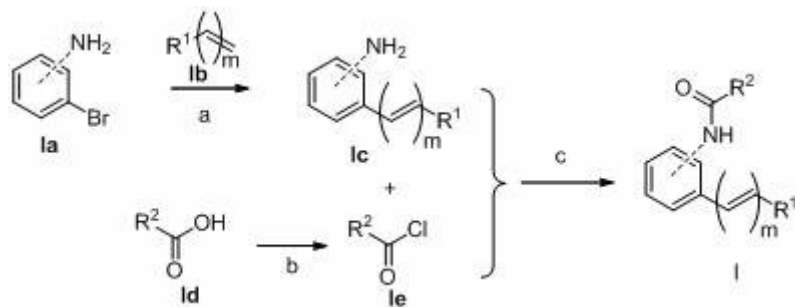
[0026] 其中, $R^1$ 和 $R^2$ 所述的5~6元芳杂环取自咪唑基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、哌嗪基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基。

[0027] 其中, $R^1$ 所述取代苯基和取代5~6元芳杂环的取代基分别取自卤素基、C1-3烷基、卤代C1-3烷基、C1-3烷氧基、卤代C1-3烷氧基、N-单取代或N,N-双取代的C1-3烷基氨基、氨基、硝基、氰基、羧基、酯基、羟基。

[0028] 其中, $R^2$ 所述取代苯基、取代5~6元芳杂环的取代基分别取自卤素基、C1-3烷基、C1-3烷氧基、卤代C1-3烷基、N-单取代或N,N-双取代的C1-3烷基氨基、硝基、氰基、羧基、酯基。

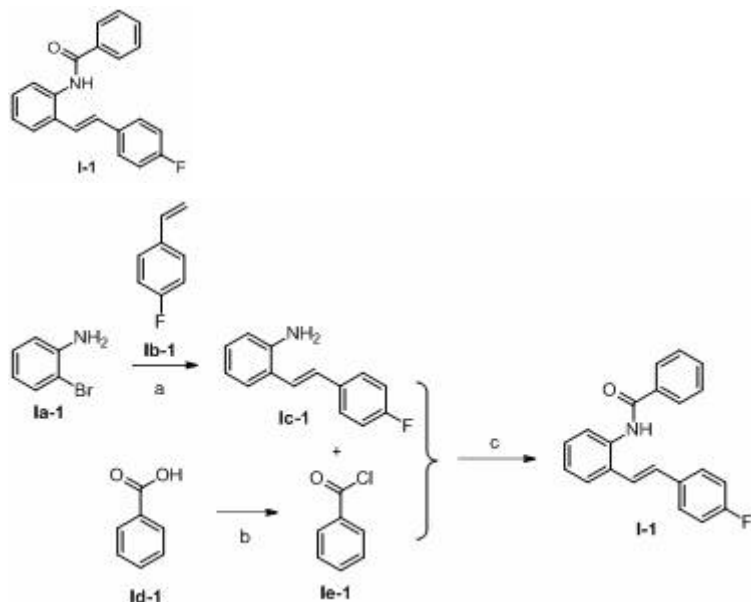
[0029] 其中,所述的卤素取自氟、氯、溴或碘。

[0030] 本发明通式I所示的化合物的制备方法,包括以下步骤:



以下结合实施例进一步描述本发明,应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的保护范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常采用常规条件或按照制造厂商所建议的条件。本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或购自于多个试剂公司的市售品。化合物的结构是通过核磁共振(NMR)和/或质谱来确定的。

[0031] 实施例1:化合物I-1的制备,其中化合物I-1的结构式如下所示:



第一步:制备化合物Ic-1

2-溴苯胺Ia-1 (327  $\mu$ l, 3 mmol)溶于10 ml三乙胺,加入60 mg三(邻甲基苯基)膦,6 mg醋酸钯,加入4-氟苯乙烯Ib-1 (430  $\mu$ l, 3.6 mmol), 90 $^{\circ}$ C反应8h。反应结束后加入50 ml水, DCM萃取3次,饱和食盐水洗涤有机相三次,无水硫酸镁干燥,硅胶柱分离纯化(石油醚:二氯甲烷=4:5)得到化合物Ic-1 (320.5 mg, 1.5 mmol),收率52%,ESI-MS(positive):213.9 (M+1) $^{+}$ 。

[0032] 第二步:制备化合物Ie-1

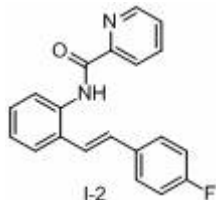
苯甲酸Id-1 (1 mmol, 96  $\mu$ l)和草酰氯(1 mmol, 85  $\mu$ l)溶于3 ml DCM中,加入1~3滴DMF,常温反应2h。回收溶剂得到化合物Ie-1。

[0033] 第三步:制备化合物I-1

化合物Ic-1 (75 mg, 0.353 mmol)溶于5 ml干燥DCM,加入三乙胺(60  $\mu$ l, 0.423 mmol),加入化合物Ie-1 (50  $\mu$ l, 0.44 mmol),加热至110 $^{\circ}$ C反应8h。反应结束后,用饱和碳酸钠、饱和氯化钠依次洗涤有机相,收集有机相用无水硫酸镁干燥,经硅胶柱层析分离纯化(石油

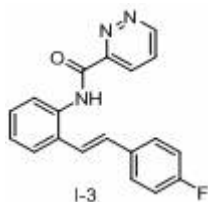
醚:乙酸乙酯=1:4),得到化合物I-1(100.8 mg, 白色固体),收率91%,ESI-MS(positive): 318.1 (M+1)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 5.6, 3.6 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H) .。

[0034] 实施例2:化合物I-2的制备,其中化合物I-2的结构式如下所示:



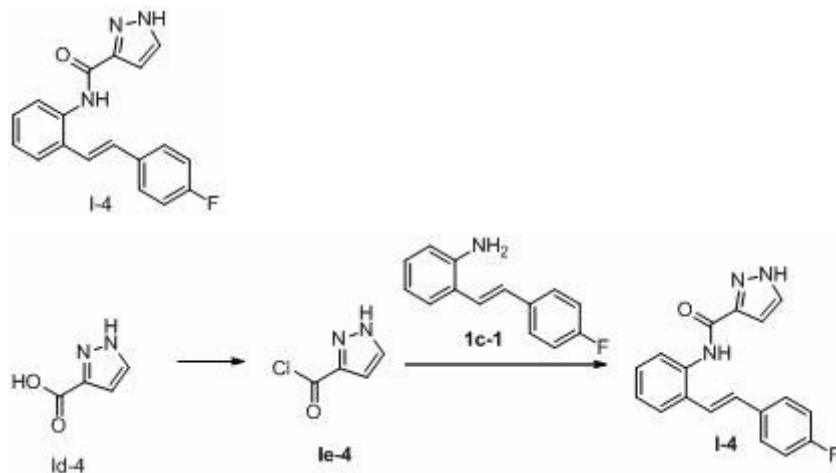
采用实施例1的合成方法,只是把苯甲酸换成2-吡啶甲酸。得到化合物I-2 (94.6mg, 白色固体),收率85%,ESI-MS(positive):318.9 (M+1)<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 3H), 7.41 - 7.14 (m, 7H) .。

[0035] 实施例3:化合物I-3的制备,其中化合物I-3的结构式如下所示:



采用实施例1的合成方法,只是把苯甲酸换成3-羧基吡啶。得到化合物I-3 (95.8mg, 白色固体),收率87%,ESI-MS(positive):320.1 (M+1)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.91 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H) .。

[0036] 实施例4:化合物I-4的制备,其中化合物I-4的结构式如下所示:





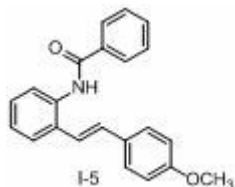
### 第一步:制备化合物Ie-4

1H-吡啶-3-甲酸Id-4 (50mg, 0.446mmol) 溶于二氯亚砷, 80°C 反应2h。减压蒸馏除去溶剂后得到化合物Ie-4, 直接用于下一步反应。

### [0037] 第二步:制备化合物I-4

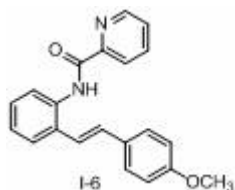
化合物Ic-1 (75mg, 0.353mmol), Ie-4 (50 $\mu$ l, 0.44mmol), 溶于3ml吡啶中, 120°C 反应8h。反应结束后用1mol/L稀盐酸将溶液调至酸性, 乙酸乙酯萃取。用1mol/L稀盐酸、饱和碳酸钠、饱和氯化钠洗涤有机相, 无水硫酸镁干燥, 硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:2), 得到化合物I-4 (54.2mg, 白色固体), 收率52%, ESI-MS(positive): 308.1 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.43 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 17.8, 7.6 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H) .。

[0038] 实施例5: 化合物I-5的制备, 其中化合物I-5的结构式如下所示:



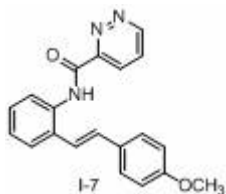
采用实施例1的合成方法, 其中化合物Ic-5的合成方法同Ic-1的合成方法, 只是把4-氟苯乙烯换成4-甲氧基苯乙烯, Ie-5为白色粉末, 收率62%, ESI-MS(positive): 226.1 (M+1)<sup>+</sup>; 化合物I-5的合成方法同I-1的合成方法, 得到化合物I-5 为白色固体, 收率85%, ESI-MS(positive): 330.1 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 5.6, 3.6 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H) .。

[0039] 实施例6: 化合物I-6的制备, 其中化合物I-6的结构式如下所示:



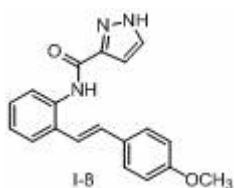
采用实施例5的合成方法, 只是把苯甲酸换成2-吡啶甲酸。得到化合物I-6 (103.2mg, 白色固体), 收率87%, ESI-MS(positive): 331.1 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.55 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.17 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H) .。

[0040] 实施例7: 化合物I-7的制备, 其中化合物I-7的结构式如下所示:



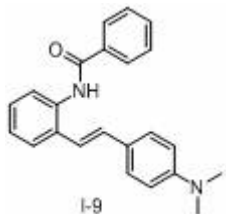
采用实施例5的合成方法,只是把苯甲酸换成3-羧基吡嗪。得到化合物I-7 (106.7mg, 白色固体),收率91%,ESI-MS(positive):331.9(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.91 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[0041] 实施例8:即化合物I-8的制备,其中化合物I-8的结构式如下所示:



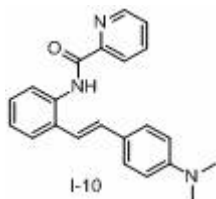
采用实施例4的合成方法,只是把4-氟苯乙烯换成4-甲氧基苯乙烯。得到化合物I-8 (62.1mg, 白色固体),收率56%,ESI-MS(positive):320.1(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.43 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 17.8, 7.6 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.76 (s, 3H)。

实施例9:化合物I-9的制备,其中化合物I-9的结构式如下所示:



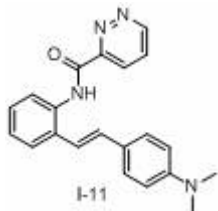
采用实施例1的合成方法,其中化合物Ic-9的合成方法同Ic-1的合成方法,只是把4-氟苯乙烯换成4-二甲氨基苯乙烯,Ic-9为白色粉末,收率70% ,ESI-MS(positive):238.8(M+1)<sup>+</sup>。得到化合物I-9 为白色固体,收率87%,ESI-MS(positive):343.1(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.14 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H)。

[0042] 实施例10:化合物I-10的制备,其中化合物I-10的结构式如下所示:



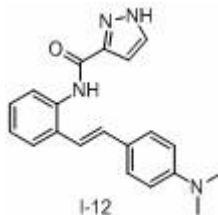
采用实施例9的合成方法,只是把苯甲酸换成2-吡啶甲酸。得到化合物I-10为白色固体,收率89%,ESI-MS(positive):344.9(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 3H), 7.41 - 7.14 (m, 7H)。

[0043] 实施例11:化合物I-11的制备,其中化合物I-11的结构式如下所示:



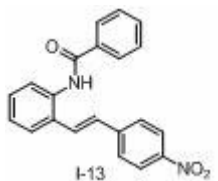
采用实施例9的合成方法,只是把苯甲酸换成3-羧基吡嗪。得到化合物I-11 (126.7mg, 白色固体),收率93%,ESI-MS(positive):345.1(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.91 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.91 (s, 6H)。

[0044] 实施例12:化合物I-12的制备,其中化合物I-12的结构式如下所示:



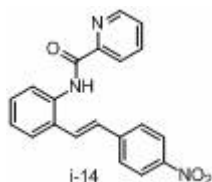
采用实施例4的合成方法,只是把4-氟苯乙烯换成4-二甲氨基苯乙烯。得到化合物I-12 (58.3mg, 白色固体),收率53%,ESI-MS(positive):333.1(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.43 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 17.8, 7.6 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 2.93 (s, 6H)。

实施例13:化合物I-13的制备,其中化合物I-13的结构式如下所示:



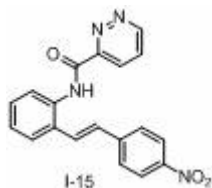
采用实施例1的合成方法,只是把4-氟苯乙烯换成4-硝基苯乙烯,制备的化合物Ic-13为黄色固体,ESI-MS(positive):241.1(M+1)<sup>+</sup>。制备的化合物I-13为白色固体,收率89%,ESI-MS(positive):345.1(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.24 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.08 - 7.75 (m, 5H), 7.56 (s, 4H), 7.49 - 7.30 (m, 4H)。

[0045] 实施例14:化合物I-14的制备,其中化合物I-14的结构式如下所示:



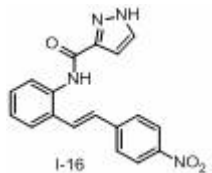
采用实施例13的合成方法,只是把苯甲酸换成2-吡啶甲酸。制备的化合物I-14 为白色固体,收率88%,ESI-MS(positive):345.8(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.67 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 16.3, 8.5 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 15.5, 6.6 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H)。

[0046] 实施例15:化合物I-15的制备,其中化合物I-15的结构式如下所示:



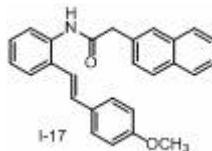
采用实施例13的合成方法,只是把苯甲酸换成3-羧基吡啶。得到化合物I-15 为白色固体,收率91%,ESI-MS(positive):347.1(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.91 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H)。

[0047] 实施例16:化合物I-16的制备,其中化合物I-16的结构式如下所示:



采用实施例4的合成方法,只是把4-氟苯乙烯换成4-硝基苯乙烯。得到化合物I-16 为白色固体,收率55%,ESI-MS(positive):334.8(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.46 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H)。

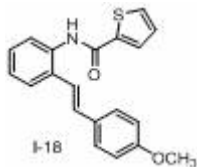
[0048] 实施例17:化合物I-17的制备,其中化合物I-17的结构式如下所示:



采用实施例5的合成方法,只是把苯甲酸换成2-萘乙酸。得到化合物I-17为淡黄色固体,产率73%,ESI-MS(positive):394.0(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.1,

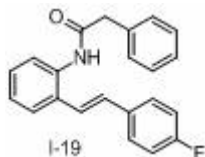
5.7 Hz, 1H), 6.95 (m, 4H), 6.54 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.78 (s, 3H) .。

[0049] 实施例18:化合物I-18的制备,其中化合物I-18的结构式如下所示:



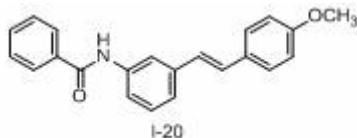
采用实施例5的合成方法,只是把苯甲酸换成2-噻吩甲酸。得到化合物I-18为黄色固体,产率85%,ESI-MS(positive):336.1(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H) .。

[0050] 实施例19:化合物I-19的制备,其中化合物I-19的结构式如下所示:



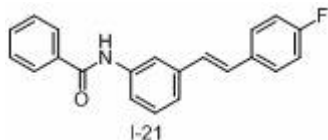
采用实施例5的合成方法,只是把苯甲酸换成苯乙酸。得到化合物I-19为黄色固体,产率61%,ESI-MS(positive):344.0(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.87 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 6H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.12 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 2H) .。

[0051] 实施例20:化合物I-20的制备,其中化合物I-20的结构式如下所示:



采用实施例5的合成方法,只是把2-溴苯胺换成3-溴苯胺,得到的化合物Ic-20为黄色固体,ESI-MS(positive):226.1(M+1)<sup>+</sup>;得到的化合物I-20为黄色固体,产率71%,ESI-MS(positive):330.0(M+1)<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 3H), 7.68 - 7.51 (m, 6H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H) .。

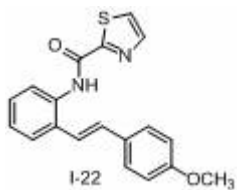
[0052] 实施例21:即化合物I-21的制备,其中化合物I-21的结构式如下所示:



采用实施例5的合成方法,只是把4-甲氧基苯乙烯换成4-氟苯乙烯,得到的化合物Ic-21为淡黄色固体,产率58%,ESI-MS(positive):214.1(M+1)<sup>+</sup>;得到的化合物I-21为黄色固体,产率65%,ESI-MS(positive):317.9(M+1)<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.64 - 7.58

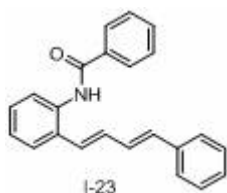
(m, 1H), 7.55 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 4H).

实施例22:化合物I-22的制备,其中化合物I-22的结构式如下所示:



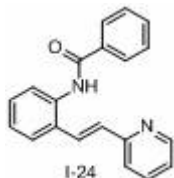
采用实施例5的合成方法,只是把苯甲酸换成2-噻唑甲酸。得到化合物I-22为黄色固体,产率44%,ESI-MS(positive):337.0(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.55 (s, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 2H), 7.78 (dd,  $J = 5.9, 3.5$  Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 3.76 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H)。

[0053] 实施例23:即化合物I-23的制备,其中化合物I-23的结构式如下所示:



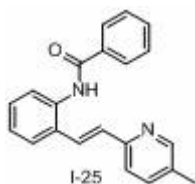
采用实施例5的合成方法,只是把4-甲氧基苯乙烯换成1-苯二丁烯。得到化合物I-23为黄色固体,产率41%,ESI-MS(positive):326.2(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.16 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.30 (dd,  $J = 5.6, 3.6$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 3.5$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H)。

[0054] 实施例24:化合物I-24的制备,其中化合物I-24的结构式如下所示:



采用实施例5的合成方法,只是把4-甲氧基苯乙烯换成2-乙基吡啶。得到化合物I-24为棕色固体,产率55%,ESI-MS(positive):300.9(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.17 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.89 - 7.70 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.30 (dd,  $J = 6.0, 3.0$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H)。

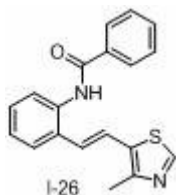
[0055] 实施例25:化合物I-25的制备,其中化合物I-25的结构式如下所示:



采用实施例5的合成方法,只是把4-甲氧基苯乙烯换成5-甲基-2-乙基吡啶。得到化合物I-25为棕色固体,产率70%,ESI-MS(positive):315.0(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-

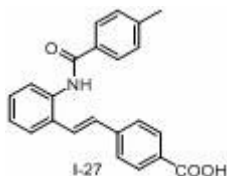
d6)  $\delta$  10.25 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.30 (dd,  $J = 6.0, 3.0$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.56 (s, 3H) .。

[0056] 实施例26:化合物I-26的制备,其中化合物I-26的结构式如下所示:



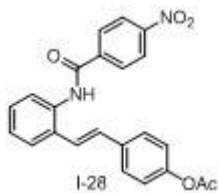
采用实施例5的合成方法,只是把4-甲氧基苯乙烯换成4-甲基-5-乙炔基噻唑。得到化合物I-26为白色固体,产率52%,ESI-MS(positive):321.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  10.02 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.25 (dd,  $J = 5.0, 2.0$  Hz, 2H), 2.29 (s, 3H) .。

[0057] 实施例27:化合物I-27的制备,其中化合物I-27的结构式如下所示:



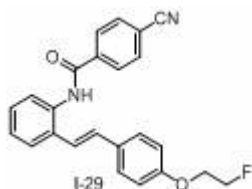
采用实施例1的合成方法,其中化合物Ic-27的合成方法同Ic-1的合成方法,只是把4-氟苯乙烯换成4-羧基苯乙烯,Ic-27为白色粉末,收率83%,ESI-MS(positive):240.1 (M+1)<sup>+</sup>。化合物I-27的合成方法同I-1的合成方法,只是把苯甲酸换成4-甲基苯甲酸,得到化合物I-27为白色固体,收率85%,ESI-MS(positive):358.1 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12.76 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.39 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (dd,  $J = 3.6, 3.6$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H) .。

[0058] 实施例28:化合物I-28的制备,其中化合物I-28的结构式如下所示:



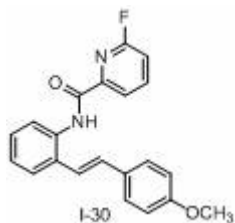
采用实施例1的合成方法,其中化合物Ic-28的合成方法同Ic-1的合成方法,只是把4-氟苯乙烯换成4-乙酰氧基苯乙烯,Ic-28为白色粉末,收率55%,ESI-MS(positive):254.0 (M+1)<sup>+</sup>;化合物I-28的合成方法同I-1的合成方法,只是把苯甲酸换成4-硝基苯甲酸,得到化合物I-28为黄色固体,收率51%,ESI-MS(positive):403.1 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  10.08 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.98 - 7.69 (m, 4H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.30 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H) .。

[0059] 实施例29:化合物I-29的制备,其中化合物I-29的结构式如下所示:



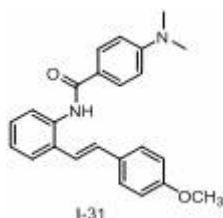
采用实施例1的合成方法,其中化合物Ic-29的合成方法同Ic-1的合成方法,只是把4-氟苯乙烯换成4-(2-氟乙氧基)苯乙烯,Ic-29为白色粉末,收率71%,ESI-MS(positive): 258.0 (M+1)<sup>+</sup>;化合物I-29的合成方法同I-1的合成方法,只是把苯甲酸换成4-氰基苯甲酸,得到化合物I-29为黄色固体,收率70%,ESI-MS(positive):386.9 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.31 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 5H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H)。

[0060] 实施例30:化合物I-30的制备,其中化合物I-30的结构式如下所示:



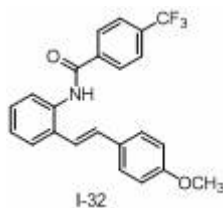
采用实施例5的合成方法,只是把苯甲酸换成3-氟吡啶-2-甲酸。得到化合物I-30 (103.2mg, 白色固体),收率87%,ESI-MS(positive):349.1 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.55 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H)。

[0061] 实施例31:化合物I-31的制备,其中化合物I-31的结构式如下所示:



采用实施例5的合成方法,只是将苯甲酸换成4-二甲胺基苯甲酸,得到化合物I-31 为白色固体,收率53%,ESI-MS(positive):373.0 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.14 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.82 - 7.79 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 2.90 (s, 6H)。

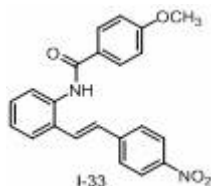
[0062] 实施例32:化合物I-32的制备,其中化合物I-32的结构式如下所示:





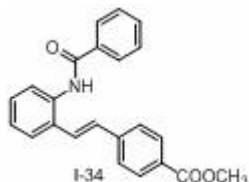
采用实施例5的合成方法,只是将苯甲酸换成4-三氟甲基苯甲酸,得到化合物I-32 为白色固体,收率77%,ESI-MS(positive):398.0(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.00 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.70(s, 3H)。

[0063] 实施例33:化合物I-33的制备,其中化合物I-33的结构式如下所示:



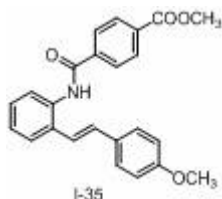
采用实施例13的合成方法,只是把苯甲酸换成4-甲氧基苯甲酸,制备的化合物I-33为白色固体,收率32%,ESI-MS(positive):374.9(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.34 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.92 - 7.80 (m, 4H), 7.59 (s, 4H), 7.40 - 7.36 (m, 4H), 3.75(s, 3H)。

[0064] 实施例34:化合物I-34的制备,其中化合物I-34的结构式如下所示:



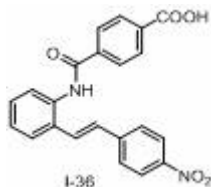
采用实施例1的合成方法,其中化合物Ic-34的合成方法同Ic-1的合成方法,只是把4-氟苯乙烯换成4-乙基苯甲酸甲酯,Ic-34为白色粉末,收率75%,ESI-MS(positive):253.1(M+1)<sup>+</sup>。化合物I-34的合成方法同I-1的合成方法,得到化合物I-34 为白色固体,收率45%,ESI-MS(positive):358.1(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.05 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.28 - 7.12 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。

[0065] 实施例35:化合物I-35的制备,其中化合物I-35的结构式如下所示:



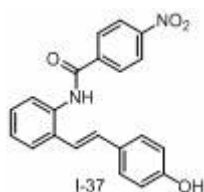
采用实施例5的合成方法,只是将苯甲酸换成4-羧基苯甲酸酯,得到化合物I-35 为白色固体,收率57%,ESI-MS(positive):388.0(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.05 (s, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 4H), 7.71 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 2.76(s, 3H)。

[0066] 实施例36:化合物I-36的制备,其中化合物I-36的结构式如下所示:



将对二羧基苯甲酸 (166mg, 1mmol) 溶于3ml 二氯甲烷中,加入2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (790mg, 2mmol)、三乙胺 (0.15ml, 1.1mmol), 室温搅拌30分钟,加入Ic-13 (120mg, 0.5mmol), 室温搅拌8小时。反应结束后,用饱和柠檬酸、饱和碳酸钠、饱和氯化钠依次洗涤有机相,收集有机相用无水硫酸镁干燥,经硅胶柱层析分离纯化得到化合物I-36为白色固体,收率31%,ESI-MS(positive):388.8 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 5H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

[0067] 实施例37:化合物I-37的制备,其中化合物I-37的结构式如下所示:



将1当量I-28、2当量氢氧化钾溶解在甲醇/水(10:1)混合溶液中,室温搅拌8h, 蒸干溶剂, 乙酸乙酯溶解产物,经硅胶柱层析分离纯化得到化合物I-37为白色固体,收率39%,收率51%,ESI-MS(positive):361.1 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.08 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.82 - 7.74 (m, 3H), 7.60 - 7.49(m, 6H), 7.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H)。

[0068] 实施例38 生物学评价:

本发明化合物对人源α-突触核蛋白聚集体结合活性的测定通过以下所述的SPR方法进行测试。该方法用来测定本发明中的化合物对人源α-突触核蛋白聚集体的结合能力。

[0069] (1) α-突触核蛋白制备

取1 μL测序正确的载有α-突触核蛋白表达序列的氨苄青霉素抗性质粒与100 μL BL21 (DE3)感受态细胞混合均匀,冰浴冷却,加入600 μL LB培养液,置于37°C 220 rpm摇床培养90min。将培养好的菌液100 μL加至有氨苄培养基的灭菌培养皿涂布均匀,挑取阳性克隆菌落加入配置好的氨苄培养基中,37°C培养箱中培养。将培养好的阳性克隆菌液倾入1 L的2×YT培养基中,在200 rpm摇床中以37°C培养至OD 600为0.6时降温至18°C,每瓶培养基加入500 mM IPTG 1ml诱导培养16h;

离心收集菌体,超声破碎后高速离心30 min,收集上清液,经Ni-NTA亲和柱层析去除DNA和杂蛋白,再通过分子排阻层析纯化得到目标蛋白α-突触核蛋白单体,以SDS-PAGE不连续电泳验证纯度。

[0070] (2) α-突触核蛋白寡聚体制备

将α-突触核蛋白配置成含1×PBS的Buffer溶液,其中蛋白终浓度10 μM(约0.5 mg/mL),置于37°C下1000 rpm摇床中孵育7天制备蛋白寡聚体。初始蛋白单体浓度和终浓度均以BCA

法精确测定。

[0071] (3) SPR芯片负载蛋白

SPR仪为GE公司的Biacore T200型表面等离子共振蛋白分析仪,使用芯片为Xantec CMD 500M型,GE公司SPR配套流动相缓冲液(HBS-EP+ buffer,含10 mM HEPES,150 mM NaCl,3 mM EDTA及0.5% Tween 20 (v/v),pH =7.4,由对应10×保存液稀释而来,

按Biacore T200型小分子化合物标准分析方法,以不同pH缓冲液与蛋白寡聚体溶液配制系列浓度蛋白缓冲液,对SPR芯片进行预富集,确定最佳偶联pH缓冲液,并以其配置蛋白寡聚体样品,再对SPR芯片进行活化、偶联、封闭操作,获得负载靶蛋白聚集体的SPR芯片。

[0072] (4) 化合物结合活性测试

将本发明化合物配置成10 mM DMSO保存液,并以SPR体系流动相缓冲液配置成7~12个不同浓度梯度,相应DMSO空白参比溶液做溶剂扣减,设定仪器进样循环进行动力学测试,根据动力学结合曲线拟合出平衡解离常数 $K_D$ 值。

[0073] 本发明化合物对 $\alpha$ -突触核蛋白寡聚体结合活性通过以上的试验进行测定,所得 $K_D$ 值如表1所示。

[0074] 表1本发明所述的式I结构部分化合物体对人源 $\alpha$ -突触核蛋白寡聚体的结合活性( $K_D$ )测试结果

化合物	结合活性 $K_D$ ( $\mu$ M)	化合物	结合活性 $K_D$ ( $\mu$ M)
I-1	3.1	I-18	4.9
I-2	4.6	I-21	9.5
I-6	3.9	I-24	10.3
I-9	6.7	I-29	7.6
I-12	7.5	I-30	13.1
I-15	9.5	I-35	5.8
I-16	4.1	I-37	6.1

结果显示,本发明的具有通式I的化合物对人源 $\alpha$ -突触核蛋白寡聚体具有明显的结合力,可用作临床疾病诊断的PET,SPECT等影像检查技术所需的显像示踪剂或用于制备该影像显像示踪剂,以及制备包括该影像显像示踪剂的组合物,以检测与 $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠和聚集相关的神经病症,如帕金森病等。

[0075] 尽管本发明的内容已经通过上述优选实施例作了详细介绍,但应当认识到上述的描述不应被认为是对本发明的限制。在本领域技术人员阅读了上述内容后,对于本发明的多种修改和替代都将是显而易见的。因此,本发明的保护范围应由所附的权利要求来限定。