

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
C07D 277/24 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580016538.0

[43] 公开日 2007年6月13日

[11] 公开号 CN 1980906A

[22] 申请日 2005.5.24

[21] 申请号 200580016538.0

[30] 优先权

[32] 2004.5.24 [33] US [31] 60/574,137

[32] 2005.1.31 [33] US [31] 60/648,985

[86] 国际申请 PCT/US2005/018167 2005.5.24

[87] 国际公布 WO2005/116000 英 2005.12.8

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.23

[71] 申请人 IRM 责任有限公司

地址 百慕大群岛(英)哈密尔顿

[72] 发明人 R·埃波 C·考 谢永平 王 兴

R·鲁索 M·阿奇米奥拉

E·塞斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 张 朔

权利要求书 8 页 说明书 172 页

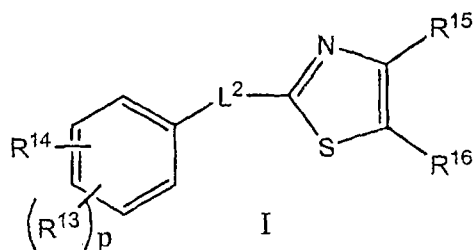
[54] 发明名称

作为 PPAR 调节剂的化合物和组合物

[57] 摘要

本发明提供了化合物、包含这类化合物的药物组合物和使用这类化合物来治疗或预防与过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)家族活性、特别是 PPAR 活性有关的疾病或疾患的方法。

## 1、式 I 化合物及其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体和前药：



其中

$p$  是选自 0 至 3 的整数；

$L^2$  选自  $-XOX-$ 、 $-XS(O)_{0-2}X-$  和  $-XS(O)_{0-2}XO-$ ；其中  $X$  独立地选自价键和  $C_{1-4}$  亚烷基；其中  $L^2$  的任意亚烷基可任选被 1 至 3 个选自如下的基团取代：卤代基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷基和卤代- $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^{13}$  选自卤代基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基- $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  杂芳基、 $C_{3-12}$  环烷基和  $C_{3-8}$  杂环烷基；其中  $R^{13}$  的任意芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、硝基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基- $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基和卤代- $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^{14}$  选自  $-XOXC(O)OR^{17}$  和  $-XC(O)OR^{17}$ ；其中  $X$  是价键或  $C_{1-4}$  亚烷基； $R^{17}$  选自氢和  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自  $-R^{18}$  和  $-YR^{18}$ ；其中  $Y$  选自  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、 $-C(O)NR^{17}$  和  $-OX-$ ； $X$  是价键或  $C_{1-4}$  亚烷基； $R^{17}$  选自氢和  $C_{1-6}$  烷基； $R^{18}$  选自  $C_{3-12}$  环烷基、 $C_{3-8}$  杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基和  $C_{5-13}$  杂芳基；或者  $R^{15}$  和  $R^{16}$  与  $R^{15}$  和  $R^{16}$  所连接的原子一起构成稠合的二环或三环  $C_{5-14}$  杂芳基；

其中  $R^{18}$  的任意芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基或者  $R^{15}$  与  $R^{16}$  的组合任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、硝基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、羟基- $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-12}$  环烷基、 $C_{3-8}$  杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{5-13}$  杂芳基、 $-XS(O)_{0-2}R^{17}$ 、

-XS(O)<sub>0-2</sub>XR<sup>19</sup>、-XNR<sup>17</sup>R<sup>17</sup>、-XNR<sup>17</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>17</sup>、-XNR<sup>17</sup>C(O)R<sup>17</sup>、-XC(O)NR<sup>17</sup>R<sup>17</sup>、-XNR<sup>17</sup>C(O)R<sup>19</sup>、-XC(O)NR<sup>17</sup>R<sup>19</sup>、-XC(O)R<sup>19</sup>、-XNR<sup>17</sup>XR<sup>19</sup>和-XOXR<sup>19</sup>；其中任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基取代基进一步任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、硝基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、羟基-C<sub>1-6</sub>烷基、卤代-C<sub>1-6</sub>烷基和卤代-C<sub>1-6</sub>烷氧基；其中 X 是价键或 C<sub>1-4</sub>亚烷基；R<sup>17</sup>选自氢和 C<sub>1-6</sub>烷基；R<sup>19</sup>选自 C<sub>3-12</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基和 C<sub>5-10</sub>杂芳基；其中 R<sup>19</sup>的任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、硝基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代-C<sub>1-6</sub>烷基和卤代-C<sub>1-6</sub>烷氧基。

2、权利要求 1 的化合物，其中：

p 是选自 0 至 3 的整数；

L<sup>2</sup>选自-XOX-、-XS(O)<sub>0-2</sub>X-和-XS(O)<sub>0-2</sub>XO-；其中 X 独立地选自价键和 C<sub>1-4</sub>亚烷基；其中 L<sup>2</sup>的任意亚烷基可任选被 1 至 3 个选自如下的基团取代：卤代基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代-C<sub>1-6</sub>烷基和卤代-C<sub>1-6</sub>烷氧基；

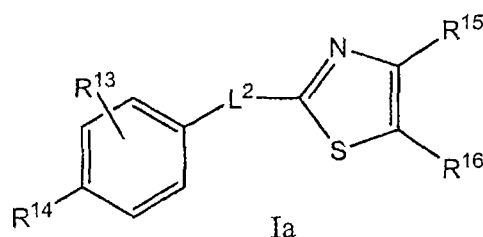
R<sup>13</sup>是 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和卤素；

R<sup>14</sup>选自-XOXC(O)OR<sup>17</sup>和-XC(O)OR<sup>17</sup>；其中 X 是价键或 C<sub>1-4</sub>亚烷基；R<sup>17</sup>选自氢和 C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>15</sup>和 R<sup>16</sup>独立地选自-R<sup>18</sup>和-YR<sup>18</sup>；其中 Y 选自 C<sub>1-6</sub>亚烷基、C<sub>2-6</sub>亚烯基、-C(O)NR<sup>17</sup>-和-OX-；X 是价键或 C<sub>1-4</sub>亚烷基；R<sup>17</sup>选自氢和 C<sub>1-6</sub>烷基；R<sup>18</sup>选自 C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-12</sub>环烷基和 C<sub>5-13</sub>杂芳基；或者 R<sup>15</sup>和 R<sup>16</sup>与 R<sup>15</sup>和 R<sup>16</sup>所连接的原子一起构成稠合的二环或三环 C<sub>5-14</sub>杂芳基；其中 R<sup>18</sup>的任意芳基、杂芳基和环烷基或者 R<sup>15</sup>与 R<sup>16</sup>的组合任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、硝基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、羟基-C<sub>1-6</sub>烷基、卤代-C<sub>1-6</sub>烷基、卤代-C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-12</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>杂环烷基、任选被 C<sub>1-6</sub>烷氧基取代的 C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>5-13</sub>杂芳基、-XS(O)<sub>0-2</sub>R<sup>17</sup>、-XS(O)<sub>0-2</sub>XR<sup>19</sup>、-XNR<sup>17</sup>R<sup>17</sup>、-XNR<sup>17</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>17</sup>、

-XNR<sup>17</sup>C(O)R<sup>17</sup>、-XC(O)NR<sup>17</sup>R<sup>17</sup>、-XNR<sup>17</sup>C(O)R<sup>19</sup>、-XC(O)NR<sup>17</sup>R<sup>19</sup>、-XC(O)R<sup>19</sup>、-XNR<sup>17</sup>XR<sup>19</sup>和-XOXR<sup>19</sup>；其中 X 是价键或 C<sub>1-4</sub> 亚烷基；R<sup>17</sup> 选自氢和 C<sub>1-6</sub> 烷基；R<sup>19</sup> 选自 C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 杂芳基、C<sub>3-8</sub> 杂环烷基和 C<sub>3-12</sub> 环烷基；其中 R<sup>19</sup> 的任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、硝基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代-C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代-C<sub>1-6</sub> 烷氧基。

3、权利要求 1 的化合物，具有式 Ia 结构：



L<sup>2</sup> 选自 -S(O)<sub>0-2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>O-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>S(O)<sub>0-2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>-、-S(O)<sub>0-2</sub>CH<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>0-2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-和-OCH<sub>2</sub>-；

R<sup>13</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基和卤代基；

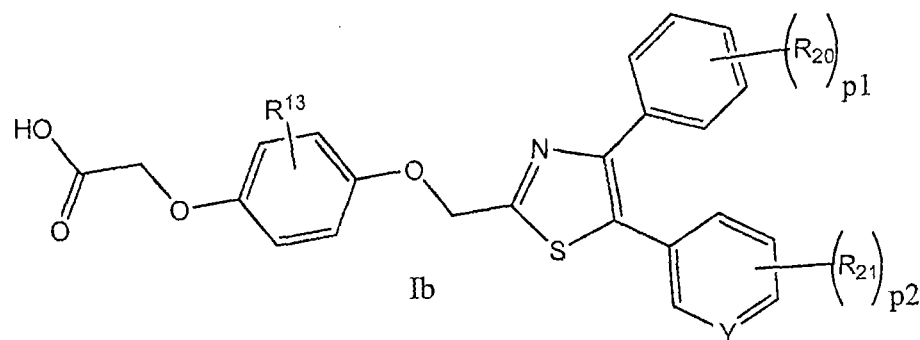
R<sup>14</sup> 选自 -OCH<sub>2</sub>C(O)OH 和 -CH<sub>2</sub>C(O)OH；

R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 独立地选自 -R<sup>18</sup> 和 -YR<sup>18</sup>；其中 Y 选自 C<sub>1-6</sub> 亚烷基、C<sub>2-6</sub> 亚烯基、-C(O)NH-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-；R<sup>18</sup> 选自苯基、联苯基、环己基、萘基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基、苯并[b]呋喃基、吡啶基、嘧啶基、二苯并呋喃-2-基、呋喃基、苯并[b]噻吩、噻吩基、氧硫杂蒽基-4-基、苯并噁唑基、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基、2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-基、苯并噁唑基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基和喹啉基；或者 R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 与 R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 所连接的原子一起构成 4,5-二氢-萘并[1,2-d]噻唑-2-基、4H-色烯并[4,3-d]噻唑-2-基、5,6-二氢-4H-3-硫杂-1-氮杂-苯并[e]萘-2-基、苯并噻唑基、苯并噁唑基和 1-氧杂-3-氮杂-环戊二烯并[a]萘-2-基；

其中 R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 的任意芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基或者 R<sup>15</sup> 与 R<sup>16</sup> 的组合任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、氰基、硝基、

甲基、异丙基、异丙硫基、异丙氧基、羟甲基、甲硫基、甲氧基、乙氧基、五氟乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲磺酰基、吗啉代基、苯氧基、苄氧基、乙磺酰基、二甲氨基、甲磺酰氨基、乙磺酰基、丙基、乙烯基、丙氧基、仲丁氧基、三氟甲硫基、二甲氨基羰基、二乙氨基羰基、甲基碳酰氨基、甲基羰基、环戊基氧基、异丙基甲基氨基羰基、环丙基氨基羰基、环己基、吗啉代基、哌啶基、吡咯基、吡咯烷基、吡咯烷基羰基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基、哌啶基羰基、吗啉代基羰基、异丙基甲基氨基、异丙基甲基氨基羰基、二乙氨基和任选被甲氧基取代的苯基。

4、权利要求 3 的化合物，具有式 Ib 结构：



其中：

$p1$  和  $p2$  独立地选自 0、1 和 2；

Y 选自 N 和 CH；

$R^{13}$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤代基；

$R^{20}$  选自三氟甲基和三氟甲氧基；

$R^{21}$  选自异丙氧基和甲氧基。

5、权利要求 4 的化合物，选自 {4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸； {4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸； 和 {4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸。

6、治疗动物疾病或疾患的方法，其中 **PPAR $\delta$** 活性的调节能够预防、抑制或改善该疾病的病理学和/或症状学，该方法包含对该动物给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

7、权利要求 6 的方法，其中该疾病或疾患选自血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉粥样化形成、高甘油三酯血症、心力衰竭、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖、恶病质、炎症、关节炎、癌症、食欲缺乏、神经性食欲缺乏、食欲过盛、阿尔茨海默氏病、皮肤疾患、呼吸系统疾病、眼部疾患、易激性肠病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、1 型糖尿病、2 型糖尿病和 X 综合征的治疗或预防。

8、权利要求 6 的方法，其中该疾病或疾患选自 **HIV** 消瘦综合征、长期危象、肌肉质量和/或肌肉强度降低、瘦体重下降、老年人肌肉强度和功能的维持、肌肉耐力和肌肉功能下降以及老年人衰弱。

9、权利要求 1 至 5 任一项的化合物在制备用于治疗动物疾病的药物中的用途，其中 **PPAR $\delta$** 活性对该疾病的病理学和/或症状学有作用。

10、药物组合物，包含治疗有效量的权利要求 1 至 5 任一项的化合物与一种或多种可药用赋形剂的组合。

11、药物组合，尤其药物组合物，包含：1) 权利要求 1 至 5 任一项的化合物或其可药用盐；和 2) 至少一种选自如下的活性成分或其各自的可药用盐；和任意的可药用载体：

a) 抗糖尿病剂，例如胰岛素、胰岛素衍生物和模拟物；胰岛素促分泌剂，例如磺脲类，例如格列吡嗪、格列本脲和亚莫利阿玛尔；促胰岛素磺脲受体配体，例如格列奈类，例如那格列奈和瑞格列奈；胰岛素敏化剂，

例如蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制剂, 例如 PTP-112; GSK3 (糖原合成酶激酶-3)抑制剂, 例如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441 和 NN-57-05445; RXR 配体, 例如 GW-0791 和 AGN-194204; 钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白抑制剂, 例如 T-1095; 糖原磷酸化酶 A 抑制剂, 例如 BAY R3401; 双胍类, 例如甲福明;  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂, 例如阿卡波糖; GLP-1 (高血糖素样肽-1)、GLP-1 类似物如 Exendin-4 和 GLP-1 模拟物; 二肽基肽酶 IV 抑制剂, 例如 DPP728、vildagliptin、MK-0431、saxagliptin、GSK23A; AGE 断裂剂; 噻唑烷酮衍生物(格列酮), 例如吡格列酮、罗格列酮或(R)-1-{4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺酰基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸, 非格列酮型 PPAR $\gamma$ 激动剂, 例如 GI-262570;

b)降血脂剂, 例如 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂, 例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、维洛他汀、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和利伐他汀; 角鲨烯合成酶抑制剂; FXR (法呢醇 X 受体)和 LXR (肝 X 受体)配体; 考来烯胺; 贝特类; 烟酸和阿司匹林;

c)抗肥胖剂或食欲调节剂, 例如芬特明、来普汀、溴隐亭、右苯丙胺、苯丙胺、芬氟拉明、右芬氟拉明、西布曲明、奥利司他、右芬氟拉明、吗吡啶、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非拉酮、苄非他明、苯丙醇胺或依考匹洋、麻黄碱、伪麻黄碱或大麻素受体拮抗剂;

d)抗高血压剂, 例如髓祥利尿剂, 例如依他尼酸、呋塞米和托塞米; 利尿剂, 例如噻嗪衍生物、氯噻嗪、氢氯噻嗪、阿米洛利; 血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂, 例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利和群多普利; Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂, 例如地高辛; 中性内肽酶(NEP)抑制剂, 例如 thiorphan、terteo-thiorphan、SQ29072; ECE 抑制剂, 例如 SLV306; ACE/NEP 抑制剂, 例如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲; 血管紧张素 II 拮抗剂, 例如坎

地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦，特别是缬沙坦；肾素抑制剂，例如阿利吉仑、特拉吉仑、地替吉仑、RO 66-1132、RO-66-1168； $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂，例如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔；影响收缩力的物质，例如地高辛、多巴酚丁胺和米力农；钙通道阻滞剂，例如氨氯地平、苜普地尔、地尔硫革、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米；醛甾酮受体拮抗剂；和醛甾酮合成酶抑制剂；

e)增加 HDL 的化合物；

f)胆固醇吸收调节剂，例如 Zetia®和 KT6-971；

g) Apo-A1 类似物和模拟物；

h)凝血酶抑制剂，例如希美加群；

i)醛甾酮抑制剂，例如阿那曲唑、法倔唑、依普利酮；

j)血小板聚集抑制剂，例如阿司匹林、氯吡格雷硫酸氢盐；

k)雌激素、睾酮、选择性雌激素受体调节剂、选择性雄激素受体调节剂；

l)化学治疗剂，例如芳香酶抑制剂，例如弗隆、抗雌激素剂、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活化剂、烷化剂、抗肿瘤抗代谢物、铂配合物、降低蛋白激酶活性的化合物，例如 PDGF 受体酪氨酸激酶抑制剂，优选伊马替尼或 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺；和

m)与 5-HT<sub>3</sub>受体相互作用的物质和/或与 5-HT<sub>4</sub>受体相互作用的物质，例如替加色罗、替加色罗马来酸氢盐、西沙必利、西兰司琼。

12、治疗或预防下列疾病的根据权利要求 10 的药物组合物或根据权利要求 11 的组合：血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心力衰竭、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾患、呼吸系统疾病、



眼部疾患、炎性肠病、**IBD** (易激性肠病)、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、其中牵涉有葡萄糖耐量降低、高血糖和抗胰岛素性的病症，例如 **1** 型与 **2** 型糖尿病、葡萄糖代谢降低(**IGM**)、葡萄糖耐量降低(**IGT**)、禁食葡萄糖降低(**IFG**)和 **X** 综合征。

**13**、用作药物的根据权利要求 **1** 至 **5** 任一项的化合物或根据权利要求 **10** 的药物组合物或根据权利要求 **11** 的组合。

**14**、根据权利要求 **1** 至 **5** 任一项的化合物或根据权利要求 **10** 的药物组合物或根据权利要求 **11** 的组合在制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心力衰竭、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾患、呼吸系统疾病、眼部疾患、炎性肠病、**IBD** (易激性肠病)、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、其中牵涉有葡萄糖耐量降低、高血糖和抗胰岛素性的病症，例如 **1** 型与 **2** 型糖尿病、葡萄糖代谢降低(**IGM**)、葡萄糖耐量降低(**IGT**)、禁食葡萄糖降低(**IFG**)和 **X** 综合征。

## 作为 PPAR 调节剂的化合物和组合物

### 相关申请的交叉参考

本申请要求 2004 年 5 月 24 日提交的美国临时专利申请 No. 60/574,137 和 2005 年 1 月 31 日提交的美国临时专利申请 No. 60/648,985 的优先权。这些申请的全部公开内容完整地引入本文作为参考并用于所有目的。

### 发明背景

#### 发明领域

本发明提供了化合物、包含这类化合物的药物组合物和使用这类化合物治疗或预防与过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)家族活性、特别是 PPAR $\delta$ 活性有关的疾病或疾患的方法。

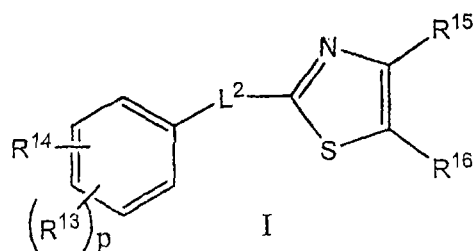
#### 背景

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是核激素受体超家族的成员，该家族是调节基因表达的配体-活化转录因子。某些 PPAR 与大量疾病状态有关，包括血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉粥样化形成、高甘油三酯血症、心力衰竭、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾患、呼吸系统疾病、眼部疾患、IBD(易激性肠病)、溃疡性结肠炎和节段性回肠炎。因此，调节 PPAR、特别是 PPAR $\delta$ 的活性的分子可用作这类疾病治疗中的治疗剂。

#### 发明概述

在一方面，本发明提供了式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生

物、被保护的衍生物、单一异构体和异构体混合物；和这类化合物的可药用盐和溶剂化物(例如水合物):



其中

$p$  是选自 0 至 3 的整数;

$L^2$  选自  $-XOX-$ 、 $-XS(O)_{0-2}X-$  和  $-XS(O)_{0-2}XO-$ ; 其中  $X$  独立地选自价键和  $C_{1-4}$  亚烷基; 其中  $L^2$  的任意亚烷基可任选被 1 至 3 个选自如下的基团取代: 卤代基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代- $C_{1-6}$  烷基和卤代- $C_{1-6}$  烷氧基;

$R^{13}$  选自卤代基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基- $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  杂芳基、 $C_{3-12}$  环烷基和  $C_{3-8}$  杂环烷基; 其中  $R^{13}$  的任意芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代: 卤代基、硝基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基- $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基和卤代- $C_{1-6}$  烷氧基;

$R^{14}$  选自  $-XOXC(O)OR^{17}$  和  $-XC(O)OR^{17}$ ; 其中  $X$  是价键或  $C_{1-4}$  亚烷基;  $R^{17}$  选自氢和  $C_{1-6}$  烷基;

$R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自  $-R^{18}$  和  $-YR^{18}$ ; 其中  $Y$  选自  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、 $-C(O)NR^{17}$  和  $-OX-$ ;  $X$  是价键或  $C_{1-4}$  亚烷基;  $R^{17}$  选自氢和  $C_{1-6}$  烷基;  $R^{18}$  选自  $C_{3-12}$  环烷基、 $C_{3-8}$  杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基和  $C_{5-13}$  杂芳基; 或者  $R^{15}$  和  $R^{16}$  与  $R^{15}$  和  $R^{16}$  所连接的原子一起构成稠合的二环或三环  $C_{5-14}$  杂芳基;

其中  $R^{18}$  的任意芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基或者  $R^{15}$  与  $R^{16}$  的组合任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代: 卤代基、硝基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、羟基- $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷基、卤代- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-12}$  环烷基、 $C_{3-8}$  杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{5-13}$  杂芳基、 $-XS(O)_{0-2}R^{17}$ 、 $-XS(O)_{0-2}XR^{19}$ 、 $-XNR^{17}R^{17}$ 、 $-XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$ 、

$-\text{XNR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{XC}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{XNR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{XC}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{XC}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{XNR}^{17}\text{XR}^{19}$  和  $-\text{XOXR}^{19}$ ；其中任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基取代基进一步任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、硝基、氰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷硫基、羟基- $\text{C}_{1-6}$  烷基、卤代- $\text{C}_{1-6}$  烷基和卤代- $\text{C}_{1-6}$  烷氧基；其中 X 是价键或  $\text{C}_{1-4}$  亚烷基； $\text{R}^{17}$  选自氢和  $\text{C}_{1-6}$  烷基； $\text{R}^{19}$  选自  $\text{C}_{3-12}$  环烷基、 $\text{C}_{3-8}$  杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基和  $\text{C}_{5-10}$  杂芳基；其中  $\text{R}^{19}$  的任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、硝基、氰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、卤代- $\text{C}_{1-6}$  烷基和卤代- $\text{C}_{1-6}$  烷氧基。

第二方面，本发明提供了药物组合物，它含有式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、单一异构体和异构体混合物；或其可药用盐，与一种或多种适宜的赋形剂混合。

第三方面，本发明提供了治疗动物疾病的方法，其中 PPAR 活性、特别是 PPAR $\delta$  的调节能够预防、抑制或改善该疾病的病理学和/或症状学，该方法包含对该动物给予治疗有效量的式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、单一异构体和异构体混合物，或其可药用盐。

第四方面，本发明提供了式 I 化合物在制备用于治疗动物疾病的药物中的用途，其中 PPAR 活性、特别是 PPAR $\delta$  活性对该疾病的病理学和/或症状学有作用。

第五方面，本发明提供了制备式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、被保护的衍生物、单一异构体和异构体混合物及其可药用盐的方法。

## 发明详述

### 定义

“烷基”作为基团及作为其它基团(例如卤代-烷基和烷氧基)的结构要素，可以是直链或支链的。 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基包括甲氧基、乙氧基等。卤代-烷基包括三氟甲基、五氟乙基等。

“芳基”表示含有 6 至 10 个环碳原子的单环或稠合的二环芳族环系。例如，芳基可以是苯基或萘基，优选苯基。“亚芳基”表示从芳基衍生的二价基团。“杂芳基”如芳基所定义，其中一个或多个环成员是杂原子。例如，杂芳基包括吡啶基、吡咯基、咪唑基、喹啉基、喹啶基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基等。“C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-4</sub> 烷基”表示经由亚烷基连接的上述芳基。例如，C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>0-4</sub> 烷基包括苄基、苜基等。

“环烷基”表示饱和或部分不饱和的单环、稠合二环或桥连多环环系，含有所示数目的环原子。例如，C<sub>3-10</sub> 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。“杂环烷基”表示如本申请所定义环烷基，其条件是所示一个或多个环碳被选自如下的部分所代替：-O-、-N=、-NR-、-C(O)-、-S-、-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-，其中 R 是氢、C<sub>1-4</sub> 烷基或氮保护基团。例如，在本申请中用于描述本发明化合物的 C<sub>3-8</sub> 杂环烷基包括吗啉代基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基等。

“卤素” (或卤代基) 优选代表氯或氟，但是还可以是溴或碘。

“治疗”表示缓和或减轻疾病和/或其伴随症状的方法。

### 优选实施方案的说明

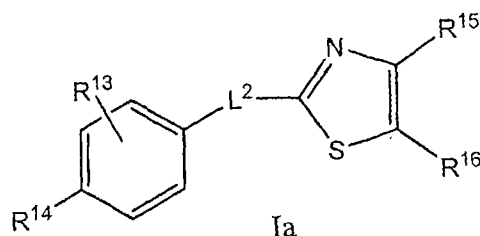
本发明提供了化合物、组合物和治疗疾病的方法，其中 PPAR $\delta$ 活性的调节能够预防、抑制或改善该疾病的病理学和/或症状学，该方法包含对动物给予治疗有效量的式 I 化合物。

在一种实施方案中，关于式 I 化合物，p 是选自 0 至 3 的整数；L<sup>2</sup> 选自 -XOX-、-XS(O)<sub>0-2</sub>X-和 -XS(O)<sub>0-2</sub>XO-；其中 X 独立地选自价键和 C<sub>1-4</sub> 亚烷基；其中 L<sup>2</sup> 的任意亚烷基可任选被 1 至 3 个选自如下的基团取代：卤代基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代-C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代-C<sub>1-6</sub> 烷氧基；R<sup>13</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基和卤代基。

在进一步的实施方案中，R<sup>14</sup> 选自 -XOXC(O)OR<sup>17</sup> 和 -XC(O)OR<sup>17</sup>；其

中 X 是价键或 C<sub>1-4</sub> 亚烷基；R<sup>17</sup> 选自氢和 C<sub>1-6</sub> 烷基；R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 独立地选自 -R<sup>18</sup> 和 -YR<sup>18</sup>；其中 Y 选自 C<sub>1-6</sub> 亚烷基、C<sub>2-6</sub> 亚烯基、-C(O)NR<sup>17</sup>- 和 -OX-；X 是价键或 C<sub>1-4</sub> 亚烷基；R<sup>17</sup> 选自氢和 C<sub>1-6</sub> 烷基；R<sup>18</sup> 选自 C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>3-12</sub> 环烷基和 C<sub>5-13</sub> 杂芳基；或者 R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 与 R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 所连接的原子一起构成稠合的二环或三环 C<sub>5-14</sub> 杂芳基；其中 R<sup>18</sup> 的任意芳基、杂芳基和环烷基或者 R<sup>15</sup> 与 R<sup>16</sup> 的组合任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、硝基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基硫基、羟基-C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代-C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代-C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>3-12</sub> 环烷基、C<sub>3-8</sub> 杂环烷基、任选被 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的 C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>5-13</sub> 杂芳基、-XS(O)<sub>0-2</sub>R<sup>17</sup>、-XS(O)<sub>0-2</sub>XR<sup>19</sup>、-XNR<sup>17</sup>R<sup>17</sup>、-XNR<sup>17</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>17</sup>、-XNR<sup>17</sup>C(O)R<sup>17</sup>、-XC(O)NR<sup>17</sup>R<sup>17</sup>、-XNR<sup>17</sup>C(O)R<sup>19</sup>、-XC(O)NR<sup>17</sup>R<sup>19</sup>、-XC(O)R<sup>19</sup>、-XNR<sup>17</sup>XR<sup>19</sup> 和 -XOXR<sup>19</sup>；其中 X 是价键或 C<sub>1-4</sub> 亚烷基；R<sup>17</sup> 选自氢和 C<sub>1-6</sub> 烷基；R<sup>19</sup> 选自 C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 杂芳基、C<sub>3-8</sub> 杂环烷基和 C<sub>3-12</sub> 环烷基；其中 R<sup>19</sup> 的任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、硝基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代-C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代-C<sub>1-6</sub> 烷氧基。

在进一步的实施方案中，本发明提供了式 Ia 化合物：



其中

L<sup>2</sup> 选自 -S(O)<sub>0-2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>O-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>S(O)<sub>0-2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>-、-S(O)<sub>0-2</sub>CH<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>0-2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-和-OCH<sub>2</sub>-；

R<sup>13</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基和卤代基；

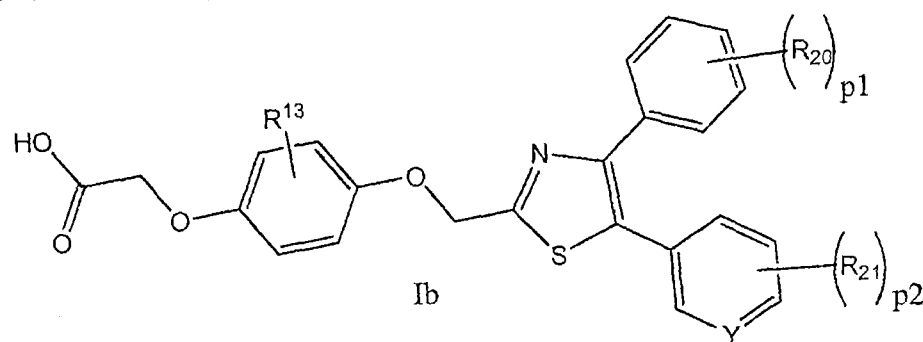
R<sup>14</sup> 选自 -OCH<sub>2</sub>C(O)OH 和 -CH<sub>2</sub>C(O)OH；

R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 独立地选自 -R<sup>18</sup> 和 -YR<sup>18</sup>；其中 Y 选自 C<sub>1-6</sub> 亚烷基、C<sub>2-6</sub> 亚烯基、-C(O)NH-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-；R<sup>18</sup> 选自苯基、联苯基、环己基、萘基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基、苯并[b]呋喃基、吡啶基、嘧啶基、二苯并

呋喃-2-基、呋喃基、苯并[b]噻吩、噻吩基、氧硫杂蒽基-4-基(phenoxathiin-4-yl)、苯并噁唑基、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基、2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-基、苯并噁唑基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯-7-基和喹啉基；或者  $R^{15}$  和  $R^{16}$  与  $R^{15}$  和  $R^{16}$  所连接的原子一起构成 4,5-二氢-萘并[1,2-d]噻唑-2-基、4H-色烯并[4,3-d]噻唑-2-基、5,6-二氢-4H-3-硫杂-1-氮杂-苯并[e]萘-2-基、苯并噻唑基、苯并噁唑基和 1-氧杂-3-氮杂-环戊二烯并[a]萘-2-基；

其中  $R^{15}$ 、 $R^{16}$  的任意芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基或者  $R^{15}$  与  $R^{16}$  的组合任选被 1 至 3 个独立选自如下的基团取代：卤代基、氰基、硝基、甲基、异丙基、异丙硫基、异丙氧基、羟甲基、甲硫基、甲氧基、乙氧基、五氟乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲磺酰基、吗啉代基、苯氧基、苄氧基、乙磺酰基、二甲氨基、甲磺酰氨基、乙磺酰基、丙基、乙烯基、丙氧基、仲丁氧基、三氟甲硫基、二甲氨基羰基、二乙氨基羰基、甲基碳酰氨基、甲基羰基、环戊基氧基、异丙基甲基氨基羰基、环丙基氨基羰基、环己基、吗啉代基、哌啶基、吲哚基、吡咯烷基、吡咯烷基羰基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基、哌啶基羰基、吗啉代基羰基、异丙基甲基氨基、异丙基甲基氨基羰基、二乙氨基和任选被甲氧基取代的苯基。

在进一步实施方案中，提供了式 Ib 化合物：



其中： $p1$  和  $p2$  独立地选自 0、1 和 2；Y 选自 N 和 CH； $R^{13}$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤代基； $R^{20}$  选自三氟甲基和三氟甲氧基； $R^{21}$  选自异丙氧基和甲氧基。

优选的式 I 化合物在后面的实施例中有详细描述。更优选的本发明化合物选自：{4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]甲氧

基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸; {4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸; 和 {4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸。

### 药理学和效用

本发明化合物调节 **PPAR** 的活性, 因此可用于治疗疾病或疾患, 其中 **PPAR** 对该疾病的病理学和/或症状学有作用。本发明进一步提供了用在治疗疾病或疾患的药物制备中的本发明化合物, 其中 **PPAR**、特别是 **PPAR $\delta$**  对该疾病的病理学和/或症状学有作用。

这类化合物因此可以用于治疗或预防血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉粥样化形成、高甘油三酯血症、心力衰竭、高胆固醇血症、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖、恶病质、**HIV** 消瘦综合征、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、食欲缺乏、神经性食欲缺乏、食欲过盛、皮肤疾患、呼吸系统疾病、眼部疾患、**IBD** (易激性肠病)、溃疡性结肠炎和节段性回肠炎。优选治疗或预防血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉粥样化形成、高甘油三酯血症、心血管疾病、高血压、肥胖、炎症、癌症、皮肤疾患、**IBD** (易激性肠病)、溃疡性结肠炎和节段性回肠炎。

本发明化合物还可以用于治疗长期危象, 增加肌肉质量和/或肌肉强度, 增加瘦体重, 维持老年人的肌肉强度和功能, 增强肌肉耐力和肌肉功能, 和逆转或预防老年人的衰弱。

进而, 本发明化合物可以用作哺乳动物降血糖剂, 用于治疗和预防其中牵涉有葡萄糖耐量降低、高血糖和抗胰岛素性的病症, 例如 1 型与 2 型糖尿病、葡萄糖代谢降低(**IGM**)、葡萄糖耐量降低(**IGT**)、禁食葡萄糖降低(**IFG**)和 **X** 综合征。优选 1 型与 2 型糖尿病、葡萄糖代谢降低(**IGM**)、葡萄糖耐量降低(**IGT**)和禁食葡萄糖降低(**IFG**)。

按照上述, 本发明进一步提供了在需要这类治疗的受治疗者中预防或治疗任意上述疾病或疾患的方法, 该方法包含对所述受治疗者给予治疗有



效量(见下文“给药和药物组合物”)的本发明化合物或其可药用盐。就任意上述用途而言,所需剂量将因给药方式、所治疗的特定病症和所需效果而异。本发明还涉及: **i)** 用作药物的本发明化合物或其可药用盐; 和 **ii)** 本发明化合物或其可药用盐在制备药物的用途, 该药物用于预防或治疗任意上述疾病或疾患。

### 给药和药物组合物

一般而言, 本发明化合物将以治疗有效量经由本领域已知的任意常用的和可接受的方式单独或者与一种或多种治疗剂组合给药。治疗有效量可以因疾病严重性、受治疗者的年龄与相对健康、所用化合物的效力及其它因素而异。一般而言, 以日剂量约 **0.03** 至 **2.5mg/kg** 体重全身给药被指示获得令人满意的结果。大型哺乳动物、例如人类的指示日剂量为约 **0.5mg** 至约 **100mg**, 方便地以例如多达每天四次的分开剂量或者以延迟形式给予。适于口服给药的单元剂型包含约 **1** 至 **50mg** 活性成分。

本发明化合物可以作为药物组合物经任意常规途径、特别是肠内方式(例如口服, 例如以片剂或胶囊形式)或者胃肠道外方式(例如注射溶液或混悬液形式)、局部方式(例如以洗剂、凝胶、软膏或霜剂, 或者鼻用或栓剂形式)施用。通过混合、造粒或包衣方法, 可以按照常规方式制备包含游离或可药用盐形式的本发明化合物以及至少一种可药用载体或稀释剂的药物组合物。例如, 口服组合物可以是片剂或明胶胶囊, 包含活性成分以及 **a)** 稀释剂, 例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸; **b)** 润滑剂, 例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇; 就片剂而言, 还有 **c)** 粘合剂, 例如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮; 如果需要的话还有 **d)** 崩解剂, 例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物; 和/或 **e)** 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。可注射组合物可以是含水等张溶液或混悬液, 栓剂可以由脂肪乳液或混悬液制备。组合物可以被灭菌和/或含有助剂, 例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、

溶解促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外，它们还可以含有其它治疗用物质。适于透皮应用的制剂包括有效量的本发明化合物和载体。载体可以包括可吸收的药理学可接受的溶剂，以帮助穿过宿主的皮肤。例如，透皮装置是绷带剂的形式，包含背膜、含有化合物和任选的载体的储库、任选的速率控制屏障(历经延长了的时间以受控和预定的速率递送化合物至宿主皮肤)和固定该装置于皮肤的手段。还可以使用基质透皮制剂。适于局部应用、例如用于皮肤和眼睛的制剂优选是本领域熟知的水溶液、软膏、霜剂或凝胶。这类制剂可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

本发明还涉及药物组合物，包含治疗有效量的本文所述化合物与一种或多种可药用载体的组合。

本发明化合物可以以治疗有效量与一种或多种治疗剂联合给药(药物组合)。

因而，本发明还涉及药物组合，例如联合制剂或药物组合物(固定组合)，包含：1)如上所定义的本发明化合物或其可药用盐；和 2)至少一种选自如下的活性成分或其各自的可药用盐，和任选的可药用载体：

a)抗糖尿病剂，例如胰岛素、胰岛素衍生物和模拟物；胰岛素促分泌剂，例如磺脲类，例如格列吡嗪、格列本脲和亚莫利阿玛尔；促胰岛素磺脲受体配体，例如格列奈类，例如那格列奈和瑞格列奈；胰岛素敏化剂，例如蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制剂，例如 PTP-112；GSK3 (糖原合成酶激酶-3)抑制剂，例如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441 和 NN-57-05445；RXR 配体，例如 GW-0791 和 AGN-194204；钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白抑制剂，例如 T-1095；糖原磷酸化酶 A 抑制剂，例如 BAY R3401；双胍类，例如甲福明； $\alpha$ -糖苷酶抑制剂，例如阿卡波糖；GLP-1 (高血糖素样肽-1)、GLP-1 类似物(例如 Exendin-4)和 GLP-1 模拟物；DPPIV (二肽基肽酶 IV)抑制剂，例如 DPP728、LAF237 (vildagliptin-WO 00/34241 的实施例 1)、MK-0431、saxagliptin、GSK23A；AGE 断裂剂(breaker)；噻唑烷酮衍生物(格列酮)，例如吡格列酮、罗格

列酮或(R)-1-{4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺酰基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸(在专利申请 WO 03/043985 中被描述为实施例 4 的化合物 19), 非格列酮型 PPAR $\gamma$ 激动剂, 例如 GI-262570;

b)降血脂剂, 例如 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂, 例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、维洛他汀(velostatin)、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和利伐他汀(rivastatin); 角鲨烯合成酶抑制剂; FXR (法呢醇 X 受体)和 LXR (肝 X 受体)配体; 考来烯胺; 贝特类; 烟酸和阿司匹林;

c)抗肥胖剂或食欲调节剂, 例如芬特明、来普汀(leptin)、溴隐亭、右旋苯丙胺、苯丙胺、氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、西布曲明、奥利司他、右芬氟拉明、吗吲哚、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非拉酮、苄非他明、苯丙醇胺或依考匹洋、麻黄碱、伪麻黄碱或大麻素受体拮抗剂;

d)抗高血压剂, 例如髓祥利尿剂, 例如依他尼酸、呋塞米和托塞米; 利尿剂, 例如噻嗪衍生物、氯噻嗪、氢氯噻嗪、阿米洛利; 血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂, 例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利和群多普利; Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂, 例如地高辛; 中性内肽酶(NEP)抑制剂, 例如 thiorphan、terteo-thiorphan、SQ29072; ECE 抑制剂, 例如 SLV306; ACE/NEP 抑制剂, 例如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲; 血管紧张素 II 拮抗剂, 例如坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦, 特别是缬沙坦; 肾素抑制剂, 例如阿利吉仑、特拉吉仑、地替吉仑、RO 66-1132、RO-66-1168;  $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂, 例如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔; 影响收缩力的物质, 例如地高辛、多巴酚丁胺和米力农; 钙通道阻滞剂, 例如氨氯地平、苄普地尔、地尔硫革、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米; 醛甾酮受体拮抗剂; 和醛甾酮合成酶抑制剂;

- e)增加 HDL 的化合物;
- f)胆固醇吸收调节剂, 例如 Zetia®和 KT6-971;
- g) Apo-A1 类似物和模拟物;
- h)凝血酶抑制剂, 例如希美加群(Ximelagatran);
- i)醛甾酮抑制剂, 例如阿那曲唑、法倔唑、依普利酮;
- j)血小板聚集抑制剂, 例如阿司匹林、氯吡格雷硫酸氢盐;
- k)雌激素、睾酮、选择性雌激素受体调节剂、选择性雄激素受体调节剂;

l)化学治疗剂, 例如芳香酶抑制剂, 例如弗隆, 抗雌激素剂, 拓扑异构酶 I 抑制剂, 拓扑异构酶 II 抑制剂, 微管活化剂, 烷化剂, 抗肿瘤抗代谢物, 铂配合物, 降低蛋白激酶活性的化合物, 例如 PDGF 受体酪氨酸激酶抑制剂, 优选伊马替尼(N-{5-[4-(4-甲基-哌嗪子基-甲基)-苯甲酰氨基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶胺), 其在欧洲专利申请 EP-A-0 564 409 中被描述为实施例 21, 或者 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺, 其在专利申请 WO 04/005281 中被描述为实施例 92; 和

m)与 5-HT<sub>3</sub>受体相互作用的物质和/或与 5-HT<sub>4</sub>受体相互作用的物质, 例如替加色罗(在美国专利 No. 5510353 中被描述为实施例 13)、替加色罗马来酸氢盐、西沙必利、西兰司琼。

最优选的组合伴侣是替加色罗、伊马替尼、vildagliptin、甲福明、噻唑烷酮衍生物(格列酮)(例如吡格列酮、罗格列酮或(R)-1-{4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺酰基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸)、磺脲受体配体、阿利吉仑、缬沙坦、奥利司他或他汀类(例如匹伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀或普伐他汀)。

优选药物组合含有治疗有效量的如上所定义的本发明化合物与治疗有效量的上述其它治疗剂的组合, 例如各自采用如本领域所报道的有效治疗剂量。组合伴侣(1)和(2)可以一个组合单元剂型中或在两个分开的单元剂型中一起、依次或分别给药。单元剂型还可以是固定组合。

由通用名或商品名所确定的活性成分的结构可从标准著作“默克索引”或“医师案头参考”(Physician's Desk Reference)的现行版本或者从数据库(例如 Patents International (例如 IMS World Publications)或 Current Drugs)中获知。其相应内容引入本文作为参考。任何本领域技术人员完全能够确定这些活性成分,并且基于这些参考文献,同样能够制备并在体外和体内标准测试模型中测试药物的适应症和性质。

在另一优选的方面,本发明涉及药物组合物(固定组合),包含治疗有效量的本文所述化合物与治疗有效量的至少一种选自上述 a)至 m)的活性成分或各自的可药用盐的组合。

本文所述的药物组合物或组合用于制备治疗下列疾病的药物:血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心力衰竭、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾患、呼吸系统疾病、眼部疾患、炎性肠病、IBD(易激性肠病)、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎,以及其中牵涉有葡萄糖耐量降低、高血糖和抗胰岛素性的病症,例如 1 型与 2 型糖尿病、葡萄糖代谢降低(IGM)、葡萄糖耐量降低(IGT)、禁食葡萄糖降低(IFG)和 X 综合征。

这类治疗剂包括雌激素、睾酮、选择性雌激素受体调节剂、选择性雄激素受体调节剂、胰岛素、胰岛素衍生物和模拟物;胰岛素促分泌剂,例如磺脲类,例如格列吡嗪和亚莫利阿玛尔;促胰岛素磺脲受体配体,例如格列奈类,例如那格列奈和瑞格列奈;胰岛素敏化剂,例如蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制剂;GSK3(糖原合成酶激酶-3)抑制剂或 RXR 配体;双胍类,例如甲福明; $\alpha$ -糖苷酶抑制剂,例如阿卡波糖;GLP-1(高血糖素样肽-1)、GLP-1类似物(例如 Exendin-4)和 GLP-1 模拟物;DPPIV(二肽基肽酶 IV)抑制剂,例如异亮氨酸-噻唑烷(isoleucin-thiazolidide);DPP728 和 LAF237;降血脂剂,例如 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂,例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、维洛他汀、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐

他汀、罗苏伐他汀、**fluvastatin** 和利伐他汀；角鲨烯合成酶抑制剂；**FXR** (法呢醇 X 受体)和 **LXR** (肝 X 受体)配体；考来烯胺；贝特类；烟酸和阿司匹林。本发明化合物可以与其它活性成分同时、之前或之后通过相同或不同的给药途径单独给药或者在同一药物制剂中一起给药。

本发明还提供了药物组合，例如药盒，包含：**a)**第一药物，它是本文公开的游离或可药用盐形式的本发明化合物，和 **b)**至少一种共同药物。药盒可以包含其用药指导。

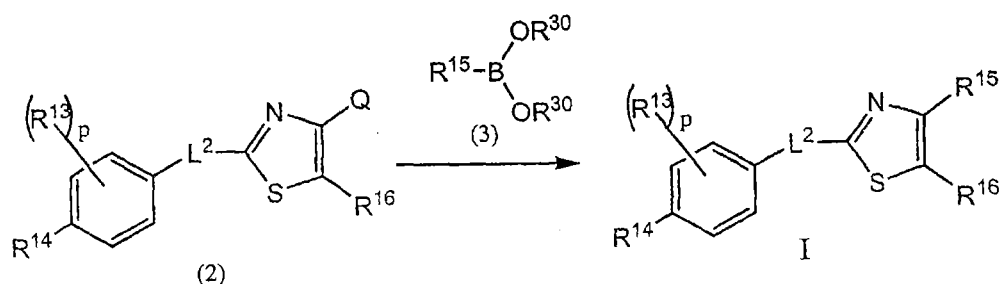
用于本文的术语“共同给药”或“联合给药”等意欲涵盖对单一患者施用所选择的治疗剂，并且还意欲包括其中各药物不必借助相同给药途径或者同时给药的治疗方案。本文所用的术语“药物组合”表示混合或组合一种以上活性成分所得的产品，包括活性成分的固定与非固定组合。术语“固定组合”意味着活性成分、例如式 I 化合物和共同药物以单一实体或剂型同时对患者给药。术语“非固定组合”意味着活性成分、例如式 I 化合物和共同药物作为单独的实体同时、共同或依次对患者给药，没有具体的时间限制，其中这类给药在患者机体中提供了两种化合物的治疗有效水平。后者还适用于鸡尾酒疗法，例如三种或三种以上活性成分的给药。

### 制备本发明化合物的方法

本发明还包括本发明化合物的制备方法。在所述反应中，可能有必要保护反应活性官能团，例如羟基、氨基、亚氨基、硫羟基或羧基(其中它们在终产物中是需要的)以避免它们不被希望地参与反应。按照标准实践可以使用常规保护基团，例如参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 的 "**Protective Groups in Organic Chemistry**", John Wiley and Sons, 1991。

其中  $R^{15}$  为环状(例如环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基)的式 I 化合物可以如反应流程 1a 制备：

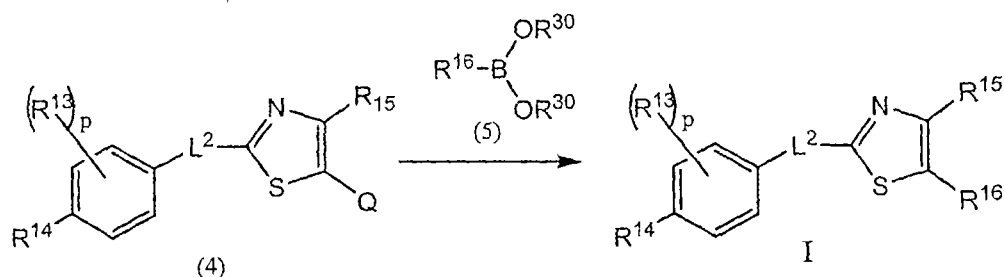
## 反应流程 1a



其中  $p$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{16}$  和  $L^2$  如发明概述中式 I 中所定义； $Q$  是卤素，优选  $Cl$  或  $Br$ ； $R^{30}$  独立地选自氢、 $C_{1-6}$  烷基，或者  $R^{30}$  基团可以被环化。在适宜的催化剂(例如  $Pd(PPh_3)_4$  等)、适宜的碱(例如  $Na_2CO_3$  等)和适宜的溶剂(例如水、乙醇、DME 等)的存在下，使式 2 化合物与式 3 化合物反应，制备式 I 化合物。该反应在约 120 至约 200°C(微波)的温度范围内进行，历时约 20 分钟完成。

其中  $R^{16}$  为环状(例如环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基)的式 I 化合物可以如反应流程 1b 制备：

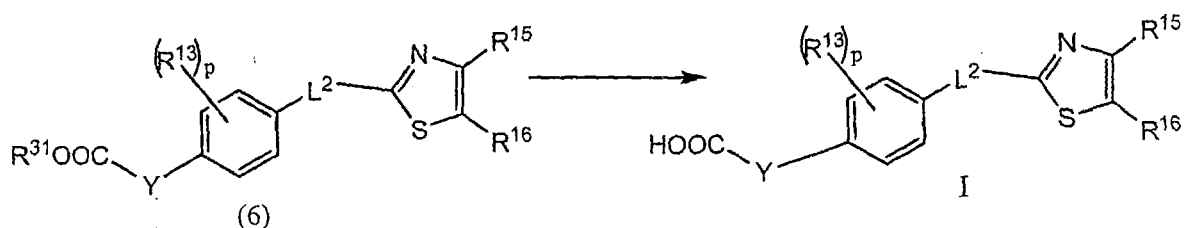
## 反应流程 1b



其中  $p$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{16}$  和  $L^2$  如发明概述中式 I 中所定义； $Q$  是卤素，优选  $Cl$  或  $Br$ ； $R^{30}$  独立地选自氢、 $C_{1-6}$  烷基，或者  $R^{30}$  基团可以被环化。在适宜的催化剂(例如  $Pd(PPh_3)_4$  等)、适宜的碱(例如  $Na_2CO_3$  等)和适宜的溶剂(例如水、乙醇、DME 等)的存在下，使式 4 化合物与式 5 化合物反应，制备式 I 化合物。该反应在约 120 至约 200°C(微波)的温度范围内进行，历时约 20 分钟完成。

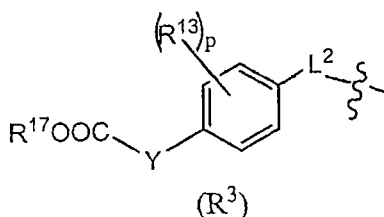
其中  $R^{14}$  被定义为  $-Y-COOR^{31}$  的式 I 化合物可以如反应流程 2 制备：

## 反应流程 2



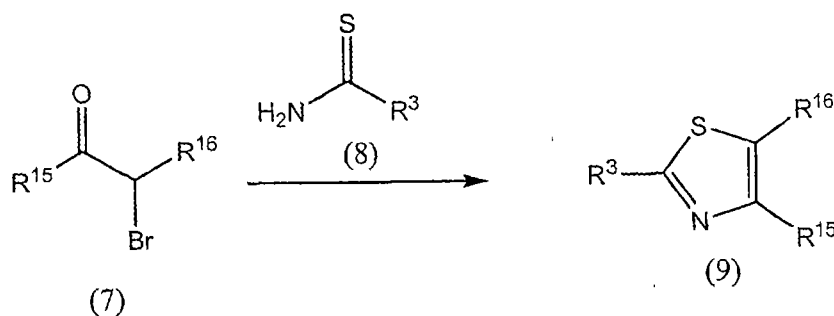
其中  $p$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $L^2$  如发明概述中式 I 中所定义； $Y$  是  $-XOX-$  或  $-X-$  (其中  $X$  独立地选自价键或  $C_{1-4}$  亚烷基，如发明概述中所定义)， $R^{31}$  是烷基，例如甲基。在适宜的碱(例如氢氧化锂等)和适宜的溶剂(例如 THF、水等)的存在下，使式 4 化合物反应，制备式 I 化合物。该反应在约  $0$  至约  $50^\circ\text{C}$  的温度范围内进行，历时约 30 小时完成。

其中  $R^3$  是  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$  或者被定义为如下基团的式 9 化合物可以如反应流程 3 制备：



其中  $Y$  是  $-XOX-$  或  $-X-$ ； $p$ 、 $R^{13}$ 、 $L^2$ 、 $X$  和  $R^{17}$  如发明概述中式 I 中所定义，

## 反应流程 3

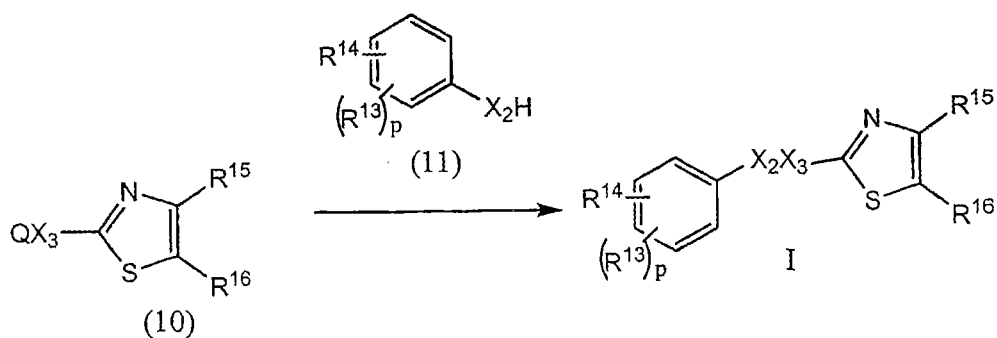


其中  $p$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{17}$  和  $L^2$  如发明概述中式 I 所定义； $R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自氢、烷基或任意环状基团(环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，如发明概述中所定义)。任选在溶剂(例如乙醇等)的存在下，使式 7 化合物与式 8 化合物反应，制备式 9 化合物。该反应在约  $10$  至约  $200^\circ\text{C}$  的温度范围内进行，历时约 30 小时完成。

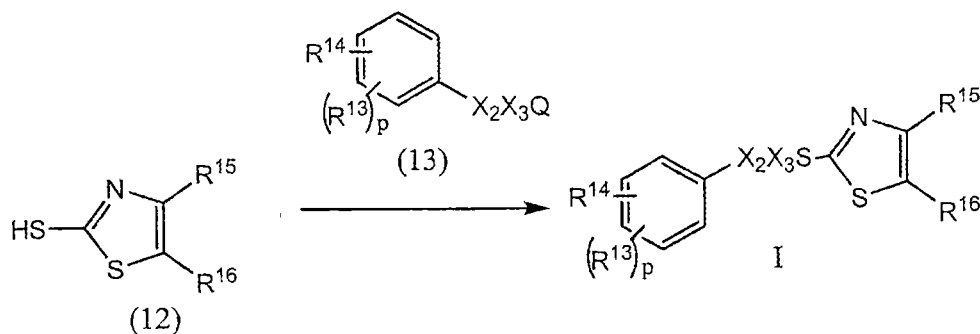
式 I 化合物可以如反应流程 4a 和 4b 制备：



## 反应流程 4a



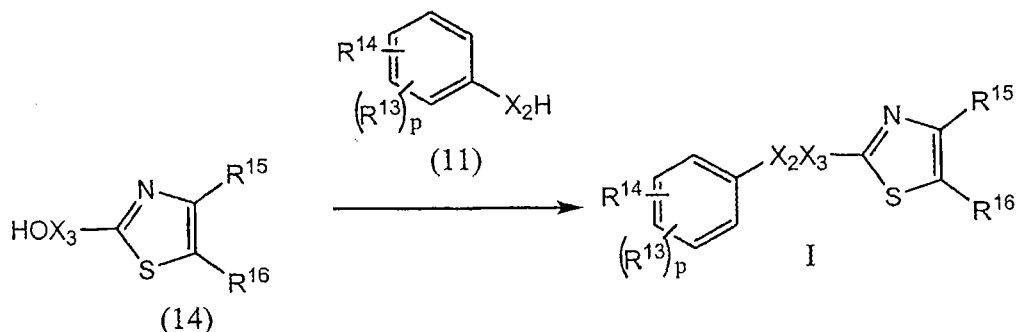
## 反应流程 4b



其中  $p$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  如发明概述中式 I 中所定义； $X_2$  是 S 或 O； $X_3$  是价键或  $C_{1-4}$  亚烷基； $Q$  是卤代基，优选 Br 或 Cl。在适宜的溶剂(例如乙腈、乙醇等)的存在下，使式 10 化合物与式 11 化合物或者使式 12 化合物与式 13 化合物反应，制备式 I 化合物。该反应在约 10 至约 80°C 的温度范围内进行，历时约 24 小时完成。

式 I 化合物可以如反应流程 5 制备：

## 反应流程 5



其中  $p$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  如发明概述中式 I 中所定义； $X_2$  是 S 或 O； $X_3$  是价键或  $C_{1-4}$  亚烷基。在适宜的溶剂(例如 DCM、THF 等)和适宜的活化剂(例如三苯膦、偶氮二甲酸二乙酯等)的存在下，使式 14 化合物与式

11 化合物反应，制备式 I 化合物。该反应在约 0 至约 50°C 的温度范围内进行，历时约 24 小时完成。

详细的反应条件如下文实施例所述。

#### 其它制备本发明化合物的方法

使游离碱形式的化合物与可药用无机或有机酸反应，可以制备本发明化合物的可药用酸加成盐。或者，使游离酸形式的化合物与可药用无机或有机碱反应，可以制备本发明化合物的可药用碱加成盐。或者，使用原料或中间体的盐可以制备本发明化合物的盐形式。

从相应的碱加成盐或酸加成盐形式可以分别制备本发明化合物的游离酸或游离碱形式。例如，用适宜的碱(例如氢氧化铵溶液、氢氧化钠等)处理，可以将本发明化合物的酸加成盐形式转化为相应的游离碱。用适宜的酸(例如盐酸等)处理，可以将本发明化合物的碱加成盐形式转化为相应的游离酸。

在适宜的惰性有机溶剂(例如乙腈、乙醇、含水二噁烷等)中，在 0 至 80°C 下，用还原剂(例如硫、二氧化硫、三苯膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化磷等)处理，可以从本发明化合物的 N-氧化物制备本发明化合物的未氧化形式。

借助本领域普通技术人员已知的方法可以制备本发明化合物的前药衍生物(例如，关于进一步细节参见 Saulnier 等人, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第 4 卷, 第 1985 页)。例如，使未衍生化的本发明化合物与适宜的氯甲酰化剂(例如 1,1-酰氧基烷基碳酰氯(carbanochloridate)、碳酸对硝基苯基酯等)反应，可以制备适当的前药。

借助本领域普通技术人员已知的手段可以制备本发明化合物的被保护的衍生物。可用于产生和除去保护基团的技术的详细说明可以参见 T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 第 3 版, John Wiley and Sons, Inc., 1999。

本发明化合物可以适宜被制成或者在本发明方法期间生成溶剂化物

(例如水合物)。使用有机溶剂如二噁烯、四氢呋喃或甲醇，从水性/有机溶剂混合物中重结晶，可以适宜地制备本发明化合物的水合物。

使化合物的外消旋混合物与旋光活性拆分剂反应生成一对非对映异构化合物，分离非对映异构体并回收旋光纯的对映异构体，可以将本发明化合物制成它们的单一立体异构体。尽管使用本发明化合物的共价非对映异构体衍生物可以进行对映异构体的拆分，不过可离解的配合物是优选的(例如结晶性非对映异构体盐)。非对映异构体具有不同的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应活性等)，利用这些不同可以容易地分离。非对映异构体可以借助色谱法分离，或者优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。然后借助任意不会导致外消旋化的实用手段回收旋光纯的对映异构体以及拆分剂。可用于从外消旋混合物中拆分化合物的立体异构体的技术的更详细说明可以参见 **Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.**

总之，制备式 I 化合物的方法可包括：

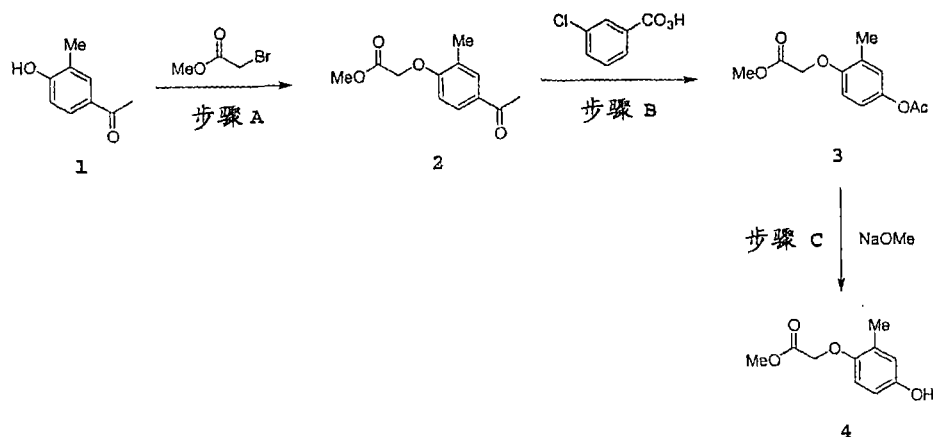
- (a) 反应流程 1a、1b、2、3、4a、4b 或 5 的方法；和
- (b) 任选将本发明化合物转化为可药用盐；
- (c) 任选将本发明化合物的盐形式转化为非盐形式；
- (d) 任选将本发明化合物的未氧化形式转化为可药用的 N-氧化物；
- (e) 任选将本发明化合物的 N-氧化物形式转化为其未氧化形式；
- (f) 任选从异构体混合物中拆分出本发明化合物的单一异构体；
- (g) 任选将未衍生化的本发明化合物转化为可药用的前药衍生物；和
- (h) 任选将本发明化合物的前药衍生物转化为其未衍生化的形式。

只要没有具体描述原料的生产，这些化合物是已知的或者可以类似于本领域已知的方法或如下文实施例的公开加以制备。

本领域技术人员将领会到，上述转化仅仅是本发明化合物的制备方法的示例，其它已知方法可类似地被采用。

## 实施例

下列中间体和实施例进一步例证但不限制本发明，它们阐述根据本发明的式 I 化合物的制备。



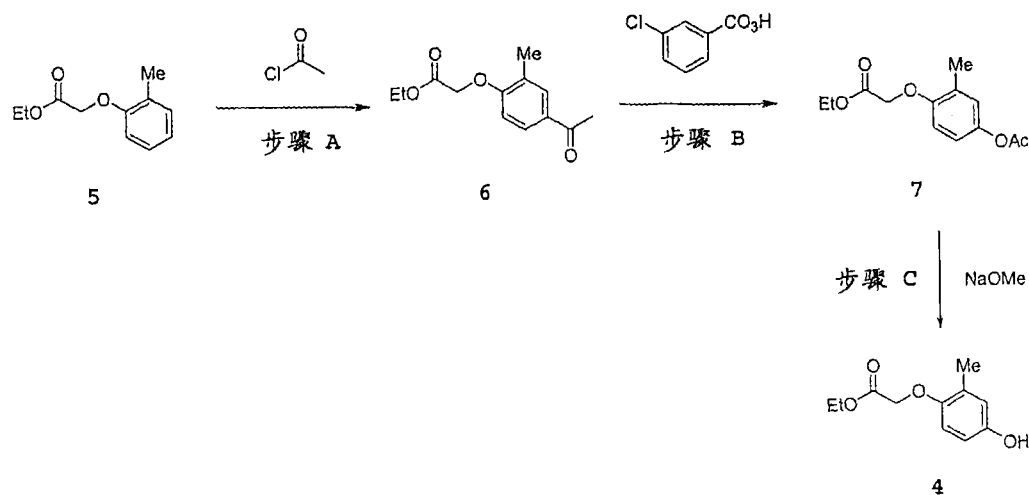
### 中间体 4: (4-羟基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯

**步骤 A:** 将 4'-羟基-3'-甲基苯乙酮 1 (25g, 166.4mmol) 和溴乙酸甲酯 (25.5g, 166.4mmol) 溶于 MeCN (600mL)。加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117.8g, 332.9mmol)，将混合物于室温搅拌过夜。将不溶性盐过滤和用 MeCN 洗涤后，除去溶剂，将剩余物溶于 EtOAc，依次用 1M HCl (3×500mL) 和 H<sub>2</sub>O (2×500mL) 洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>)，过滤，浓缩，得到 2，为白色固体。

**步骤 B:** 将(4-乙酰基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯 2 (33g, 151.3mmol)、77% mCPBA (54.9g, 264.8mmol) 与 p-TsOH (2.9g, 15.1mmol) 的 DCM (650mL) 溶液回流加热 48 小时。然后反应混合物用 1M KI (2×500mL) 和 NaHSO<sub>3</sub> (2×500mL) 洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>)，过滤，浓缩，得到 3，为褐色浆状物。

**步骤 C:** 将(4-乙酰氧基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯 3 (25g, 105.0mmol) 的无水 MeOH (400mL) 溶液与 0.5M NaOMe 的 MeOH 溶液(210mL, 105.0mmol) 合并，于室温搅拌 1 小时。将溶液用 1M HCl 中和，用 H<sub>2</sub>O 洗涤(2×500mL)。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>)，过滤，浓缩，得到 4，为褐色固体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 6.65-6.51 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>) 197.1, 实测值 197.2.



#### 中间体 4 (替代途径): (4-羟基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯

步骤 A: 将(2-甲基苯氧基)乙酸乙酯 5 (66.03g, 340mmol)溶于二氯乙烷(400mL)。加入氯化铝(100.02g, 750mmol), 将浅褐色混合物于室温搅拌 10 分钟直至均匀。利用加液漏斗滴加乙酰氯(35mL, 493mmol)。调节加入的速率, 以维持相对缓慢的氯化氢气体放出。使所得暗褐色溶液冷却至室温, 然后倒在 300g 碎冰上。将混合物用二氯甲烷(300mL)稀释, 依次用水、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、水、饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液和盐水洗涤。将有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 6, 为褐色的油, 固化为结晶性物质。

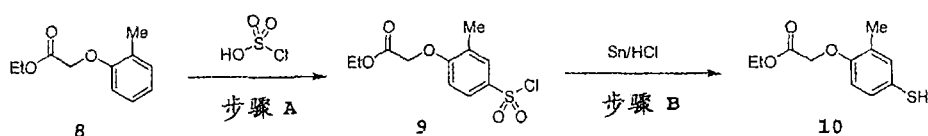
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

步骤 B: 将(4-乙酰基-2-甲基-苯氧基)-乙酸乙酯 6 (76.54g, 324mmol)、77% mCPBA (100.31g, 407mmol, 1.26 当量)与 p-TsOH (13g, 68mmol, 21mol%)在二氯乙烷(450mL)中加热至 50°C 达 30 小时。然后反应混合物用 1M KI (2×500mL)和 NaHSO<sub>3</sub> (2×500mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到 7, 为褐色浆状物。

步骤 C: 将(4-乙酰氧基-2-甲基-苯氧基)-乙酸乙酯 7 (来自上述步骤 B)

的无水 MeOH (400mL)溶液与 0.5M NaOMe 的 MeOH 溶液(650mL, 325mmol)合并, 于室温搅拌 2 小时。将溶液用 1M HCl 中和, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤(2×500mL)。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到 4 (21.7g, 111mmol, 34%, 两步), 为浅褐色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz), 6.50 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 4.7 (br. s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).  
MS 计算值 C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>) 197.1, 实测值 197.4.

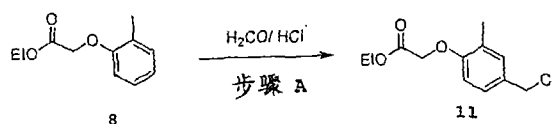


#### 中间体 10: (4-巯基-2-甲基-苯氧基)-乙酸乙酯

步骤 A: 向 500mL 三颈圆底烧瓶装入氯磺酸(25mL, 373.9mmol), 用氮气冲洗, 冷却至 0°C。在氮和剧烈搅拌下, 滴加 (2-甲基苯氧基)乙酸乙酯 8 (40g, 206.2mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌 90 分钟, 然后倒在冰水(200mL)上。将混合物于室温另外搅拌 45 分钟后, 过滤白色沉淀, 用冰水洗涤, 真空干燥, 得到 9, 为白色固体。

步骤 B: 将(4-氯磺酰基-2-甲基-苯氧基)-乙酸乙酯 9 (25g, 85.4mmol) 和锡(50.8g, 427mmol)混悬在 EtOH 中, 冷却至 0°C。滴加 4N HCl 的二噁烷溶液(107mL, 427mmol)后, 将所得混合物于回流加热 3 小时。然后在真空中浓缩混合物, 将剩余物溶于氯仿, 过滤。将滤液在真空中浓缩至黄色的油, 经色谱法纯化(二氧化硅, Hex/EtOAc 梯度), 得到 10, 为无色的油:

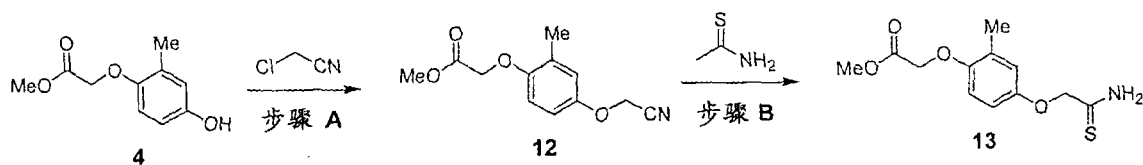
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.14 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS 计算值 C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S (M+H<sup>+</sup>) 227.1, 实测值 227.4.



中间体 11: (4-氯甲基-2-甲基-苯氧基)-乙酸乙酯

步骤 A: 向 (2-甲基苯氧基)乙酸乙酯 **8** (20.0g, 103mmol) 的石油醚 (50mL, b.p. 40-55°C) 溶液中加入 HCl (120mL, 12M) 和甲醛 (8.4mL, 37%), 然后将混合物于室温搅拌 25 小时。混合物用 EtOAc 稀释, 将有机层用水洗涤三次, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗产物, 经快速色谱法纯化, 用 20% EtOAc/己烷洗脱, 得到 (4-氯甲基-2-甲基-苯氧基)-乙酸乙酯 **11**, 为液体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.19 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J= 2.0 Hz, J= 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.26 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (t, J= 7.2 Hz, 3H). MS 计算值 C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub> (M-Cl<sup>+</sup>) 207.2, 实测值 207.10.

中间体 13: (2-甲基-4-硫代氨基甲酰基甲氧基-苯氧基)-乙酸甲酯

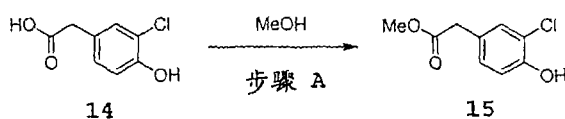
步骤 A: 将 (4-羟基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯 **4** (1.64g, 8.3mmol) 和氯乙腈 (0.553mL, 8.7mmol) 溶于乙腈 (30mL)。加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.4g, 16.7mmol), 将混合物于室温搅拌 2 小时。将不溶性盐过滤, 用 EtOAc 洗涤, 除去溶剂, 得到油, 在真空下结晶, 得到 **12** (1.84g, 7.83mmol, 94%), 为淡黄色固体。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.76 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>) 236.1, 实测值 236.3.

步骤 B: 将 (4-氯基甲氧基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯 **12** (1.75g, 7.45mmol) 和硫代乙酰胺 (1.12g, 14.9mmol) 溶于 DMF (120mL)。加入 HCl (4.0N 1,4-二噁烷溶液, 20mL), 将混合物在 100°C 下搅拌过夜。将混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 稀释, 用 EtOAc 萃取, 依次用 H<sub>2</sub>O (4×100mL) 和盐水

(100mL)洗涤。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩。将残余物用 DCM (5mL) 和己烷(5mL)研制, 过滤收集, 得到 13, 为米色固体:

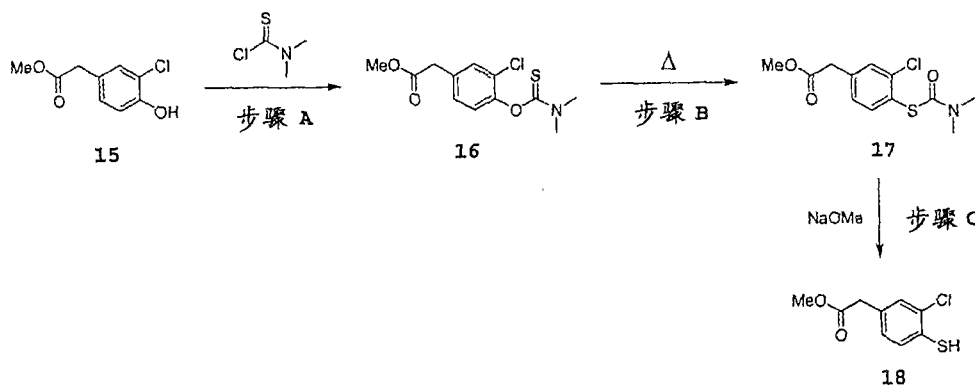
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 6.84 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J$  = 3.0, 8.9 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 270.1, 实测值 270.3.



### 中间体 15: (3-氯-4-羟基-苯基)-乙酸甲酯

步骤 A: 将(3-氯-4-羟基-苯基)-乙酸 14 (20g, 107mmol)溶于含有催化量浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2.5mL)的 MeOH (250mL)。将溶液加热至回流过夜。蒸发溶剂, 将剩余物溶于 DCM, 用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤( $3 \times 200\text{mL}$ )。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩, 得到 15, 为浅黄色固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 7.21 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J$  = 2.1 Hz,  $J$  = 8.3, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H). MS 计算值  $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 201.0, 实测值 201.2.



### 中间体 18: (3-氯-4-巯基-苯基)-乙酸甲酯

步骤 A: (3-氯-4-羟基-苯基)-乙酸甲酯 15 (4.1g, 21.4mmol)、二甲基硫

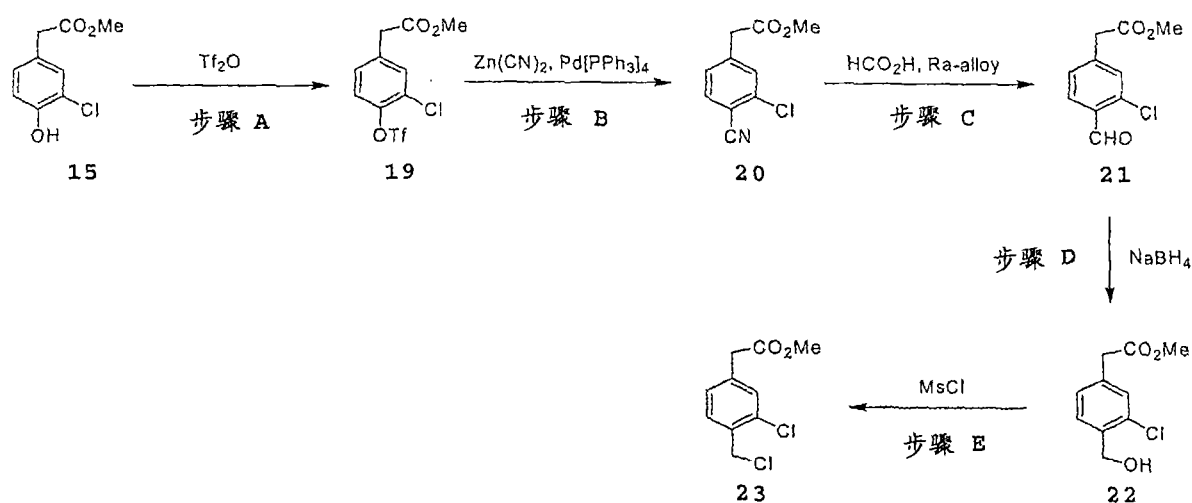


代氨基甲酰氯(3.2g, 25.6mmol)、Et<sub>3</sub>N (5.9mL, 42.8mmol)和 DMAP (261mg, 2.14mmol)溶于无水二噁烷(30mL), 在氮气下于回流加热 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤(3×50mL)。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到 16, 为无色的油。

步骤 B: 将(3-氯-4-二甲基硫代氨基甲酰氧基-苯基)-乙酸甲酯 16 (5.2g, 18.1mmol)转移至装有温度计的 250mL 三颈圆底烧瓶。加入十四烷 (45mL), 将混合物加热至回流(250°C)过夜。冷却至室温后, 滗析溶剂, 将剩余的油用己烷洗涤若干次, 经色谱法纯化(二氧化硅, Hex/EtOAc 梯度), 得到 17, 为褐色的油。

步骤 C: 将(3-氯-4-二甲基氨基甲酰硫基-苯基)-乙酸甲酯 17 (3.1g, 10.8mmol)溶于 0.5M NaOMe 的 MeOH 溶液。将混合物于回流加热 4 小时, 然后用 1M HCl 酸化。蒸发有机溶剂, 将剩余物萃取到 EtOAc (50mL) 中, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤(2×50mL)。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 纯化(二氧化硅, 己烷/EtOAc 梯度), 得到 18, 为淡黄色油:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.30-7.26 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H) 3.87 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 2H). MS 计算值 C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClO<sub>2</sub>S (M+H<sup>+</sup>) 217.0, 实测值 217.3.



**中间体 23: (3-氯-4-氯甲基-苯基)-乙酸甲酯**

步骤 A: 在 0°C 下, 向(3-氯-4-羟基-苯基)-乙酸甲酯 15 (15.9g, 79.25mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160mL)溶液中加入三乙胺(11.04mL, 79.25mmol)和三氟甲磺酸酐(13.33mL, 79.25mmol), 搅拌 1 小时。然后将反应混合物用 EtOAc (300mL)稀释, 用 NaHCO<sub>3</sub>、盐水和水洗滌。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到(3-氯-4-三氟甲磺酰氧基-苯基)-乙酸甲酯 19, 为油。C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H<sup>+</sup>)的 MS 计算值 333, 实测值 333.95。

步骤 B: 向(3-氯-4-三氟甲磺酰氧基-苯基)-乙酸甲酯 19 (24.5g, 73.64mmol)的无水 DMF (45mL)溶液中加入氰化锌(8.91g, 75.9mmol)和四(三苯膦)钯(8.50g, 7.36mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌 34 小时, 然后冷却至室温, 用 EtOAc (150mL)稀释, 倒入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(150mL)中。真空过滤除去白色沉淀。将滤液用 H<sub>2</sub>O 洗滌, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗产物, 经硅胶色谱法纯化, 用 20% EtOAc/己烷洗脱, 得到(3-氯-4-氰基-苯基)-乙酸甲酯 20 (11.6g, 75.13mmol), 为蜡样固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.63 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J= 1.2 Hz, J= 8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 2H). MS 计算值 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>CIN (M+H<sup>+</sup>) 210.0, 实测值 210.0。

步骤 C: 将(3-氯-4-氰基-苯基)-乙酸甲酯 20 (7.4g, 35.3mmol)的甲酸溶液(100mL, 88%)与 Raney 合金(9.0g)合并, 加热至回流(110°C)过夜。然后将混合物冷却至室温。用硅藻土垫滤出合金, 用 EtOAc 洗滌, 在真空中浓缩滤液。将剩余物用 EtOAc (250mL)稀释, 用 H<sub>2</sub>O (2x)和 NaHCO<sub>3</sub> (2x)洗滌。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗产物, 经硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 得到(3-氯-4-甲酰基-苯基)-乙酸甲酯 21, 为蜡样固体:

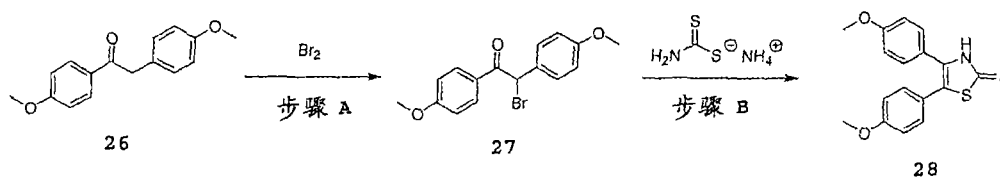
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.31 (s, 1H), 7.84 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).

步骤 D: 将(3-氯-4-甲酰基-苯基)-乙酸甲酯 21 (0.6g, 2.82mmol)的 MeOH (4.0mL)溶液滴加到 NaBH<sub>4</sub> 的水(4.0mL)溶液中, 在 20-22°C 下搅



步骤 B: 将(3-氯-4-氰基甲硫基-苯基)-乙酸甲酯 24 (1.12g, 4.38mmol)、硫代乙酰胺(1.52g, 20.2mmol, 4.6 当量)和氯化氢的二噁烷溶液(4.0M, 5mL, 20mmol, 4.6 当量)溶于 2mL 二甲基乙酰胺和 3mL 二噁烷。将混合物加热至 95°C 达 48 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水、饱和 NaHCO<sub>3</sub>、饱和 NH<sub>4</sub>Cl 和盐水洗涤。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到红色的油。经硅胶色谱法处理(20%至 60%乙酸乙酯的己烷溶液), 得到(3-氯-4-硫代氨基甲酰基-甲硫基-苯基)-乙酸甲酯 25, 为褐色浆状物。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9.80 (s, 1H), 9.39 (s, 1H) 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>) 290.0, 实测值 290.2.



### 中间体 28: 4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-3H-噻唑-2-硫酮

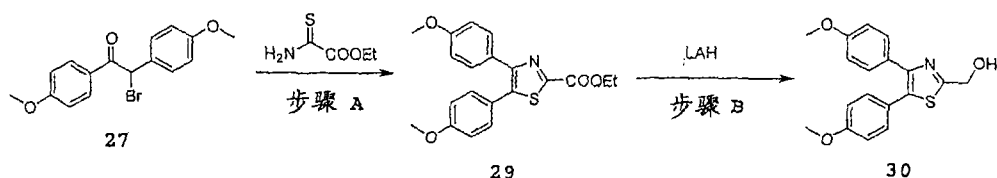
步骤 A: 向脱氧茴香偶姻(desoxyanisoin) 26 (10g, 39.0mmol)的无水 CHCl<sub>3</sub> (200mL)溶液滴加溴(2.4mL, 46.8mmol)。加入完全后(颜色变为红色), 蒸发溶剂, 将剩余物用乙醚研制, 过滤所沉淀的产物, 得到 27, 为白色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> (M-Br<sup>+</sup>) 255.1, 实测值 255.4.

步骤 B: 将 2-溴-1,2-双-(4-甲氧基-苯基)-乙酮 27 (3.0g, 8.9mmol)和二硫代氨基甲酸铵(1.5g, 13.4mmol)溶于 EtOH (50mL), 加热至 60°C 达 3 小时。然后部分除去溶剂, 过滤沉淀, 从 EtOH 中重结晶, 得到 28, 为白

色固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta =$   
7.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.8$   
Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 330.1, 实测值  
330.2.



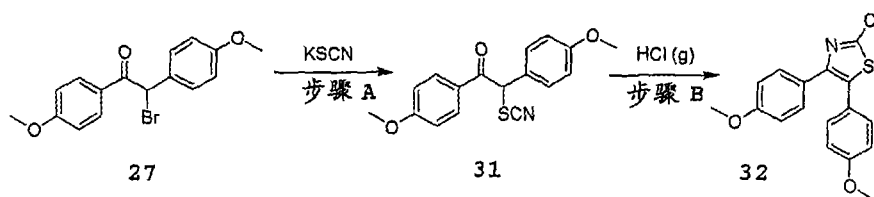
### 中间体 30: [4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]-甲醇

步骤 A: 将 2-溴-1,2-双-(4-甲氧基-苯基)-乙酮 27 (3.0g, 9.0mmol) 与硫代草氨酸乙酯(1.2g, 9.0mmol)的无水 EtOH (20mL) 溶液于回流加热 12 小时。真空除去溶剂, 剩余物经色谱法纯化(二氧化硅, DCM/MeOH 梯度), 得到 29, 为无色半固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta =$  7.39 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.45 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 370.1, 实测值 370.4.

步骤 B: 将 4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-甲酸乙酯 29 (1.0g, 2.7mmol) 溶于无水 THF (20mL), 冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。经由套管滴加 1M 氢化铝锂的 THF 溶液(4mL, 4.1mmol), 将混合物在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时。缓慢加入十水硫酸钠(1.3g, 4.1mmol), 将混合物于室温另外搅拌 1 小时。然后将混悬液经硅藻土过滤, 干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 浓缩。浓缩物经色谱法纯化(二氧化硅, DCM/MeOH 梯度), 得到 30, 为黄色的油:

$^1\text{H-NMR}$   
(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta =$  7.34 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.8$   
Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). MS 计算值  
 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 328.1, 实测值 328.4.



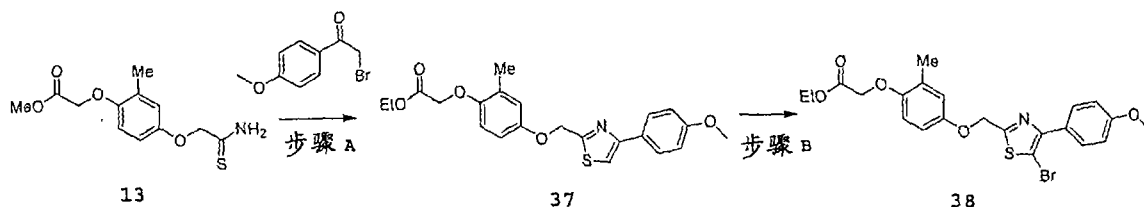
### 中间体 32: 2-氯-4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑

步骤 A: 将 2-溴-1,2-双-(4-甲氧基-苯基)-乙酮 27 (500mg, 1.49mmol) 和硫氰酸钾(145mg, 1.49mmol)在丙酮(20mL)中于回流加热 8 小时。将混合物冷却, 用水(50mL)稀释, 用 EtOAc 萃取(3×50mL), 用盐水(30mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗的 1,2-双-(4-甲氧基-苯基)-2-氰硫基-乙酮 31, 未经进一步纯化用于步骤 B。

步骤 B: 将粗的 1,2-双-(4-甲氧基-苯基)-2-氰硫基-乙酮 31 (440mg, 1.40mmol)溶于 EtOAc (100mL), 然后向该溶液通入 HCl 气体达 2 小时。将混合物用 NaOH 水溶液中中和至 pH 6, 然后用 EtOAc 萃取(3×50mL), 依次用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 在二氧化硅上纯化(EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物 32, 为白色固体:

<sup>1</sup>H-NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>S (M+H<sup>+</sup>) 332.0, 实测值 332.3.



### 中间体 38: {4-[5-溴-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯

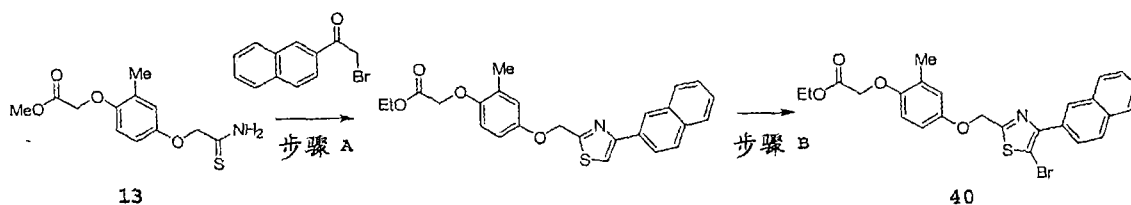
步骤 A: 将中间体 13 (200mg, 0.743mmol)和 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮 (186mg, 0.817mmol)在 EtOH (4mL)中回流加热 2 小时。将混合物冷却,

过滤，用甲醇洗涤，得到{4-[4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯 **37**，为白色固体：

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.77 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J$  = 3.0, 8.9 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.18 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 414.1, 实测值 414.4.

步骤 B: 将中间体 **37** (184.6mg, 0.45mmol)溶于二氯甲烷(2mL)，然后加入溴(39 $\mu\text{L}$ , 0.76mmol)的乙酸(100 $\mu\text{L}$ )溶液，将混合物于室温搅拌 1 小时。将混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  稀释，用二氯甲烷萃取，用盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ )，过滤，浓缩，得到中间体 **38**，为白色玻璃状物质：

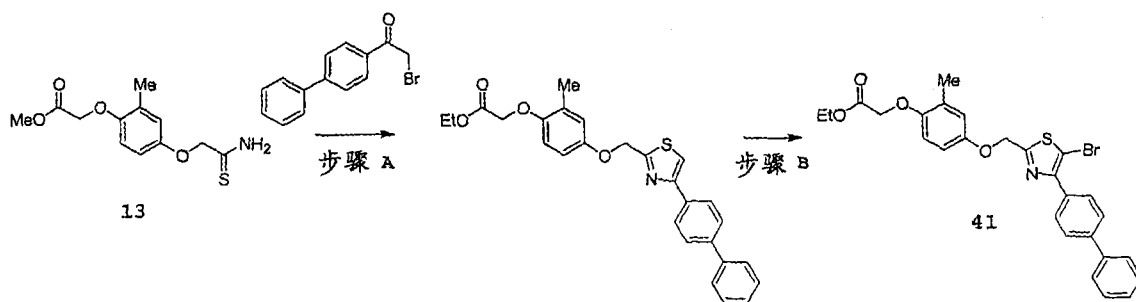
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.80 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J$  = 3.0, 8.9 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.18 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrNO}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 492.0, 实测值 492.2.



**中间体 40: [4-(5-溴-4-萘-2-基-噻唑-2-基甲氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸乙酯**

按照中间体 **38** 的工艺，除了在步骤 A 中用 2-溴-1-萘-2-基-乙酮代替 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮，标题化合物在反相 HPLC 上纯化( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  梯度)，得到白色固体：

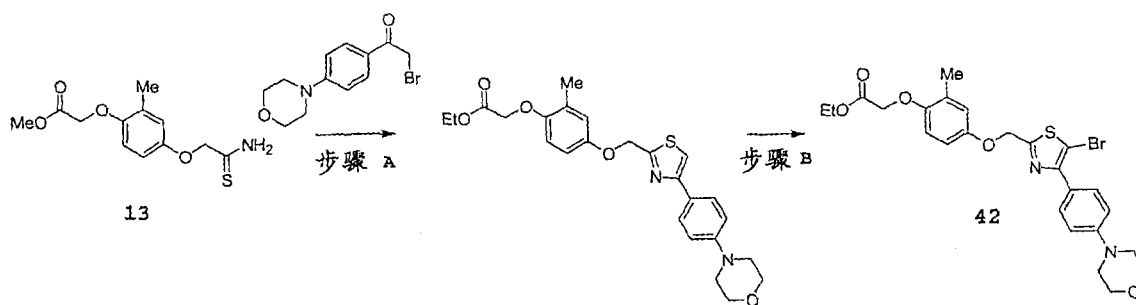
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.42 (s, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J$  = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H) 4.60 (s, 2H), 4.26 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H) 2.30 (s, 3H), 1.28 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 512.1, 实测值 511.5.



### 中间体 41: [4-(4-联苯-4-基-5-溴-噻唑-2-基甲氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸乙酯

按照中间体 38 的工艺,除了在步骤 A 中用 1-联苯-4-基-2-溴-乙酮代替 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮,标题化合物在反相 HPLC 上纯化( $H_2O/MeCN$  梯度),得到白色固体:

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.99 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J$  = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H) 4.56 (s, 2H), 4.22 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.24 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). MS 计算值  $C_{27}H_{25}BrNO_4S$  ( $M+H^+$ ) 538.1, 实测值 538.0.

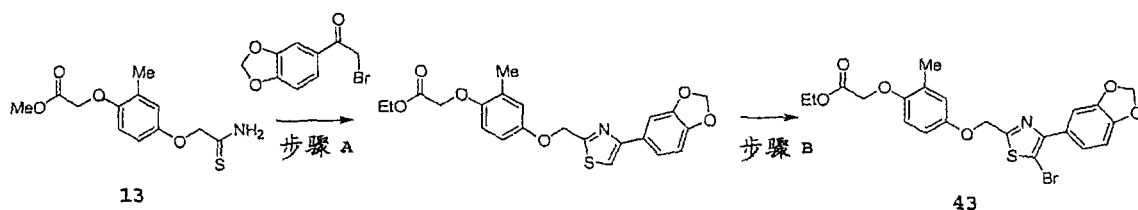


### 中间体 42: {4-[5-溴-4-(4-吗啉-4-基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯

按照中间体 38 的工艺,除了步骤 A 中用 2-溴-1-(4-吗啉-4-基-苯基)-乙酮代替 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮,制备标题化合物,为黄色固体:



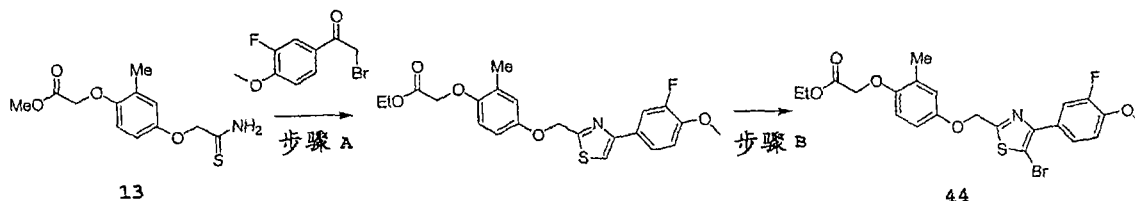
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.99$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.27 (s, 2H) 4.59 (s, 2H), 4.25 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.04 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 547.1, 实测值 547.3.



中间体 43: [4-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-5-溴-噻唑-2-基甲氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸乙酯

按照中间体 38 的工艺, 除了在步骤 A 中用 1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-溴-乙酮代替 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮, 制备标题化合物, 为黄色固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.43$  (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.27 (s, 2H) 4.59 (s, 2H), 4.25 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrNO}_6\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 506.0, 实测值 506.2.

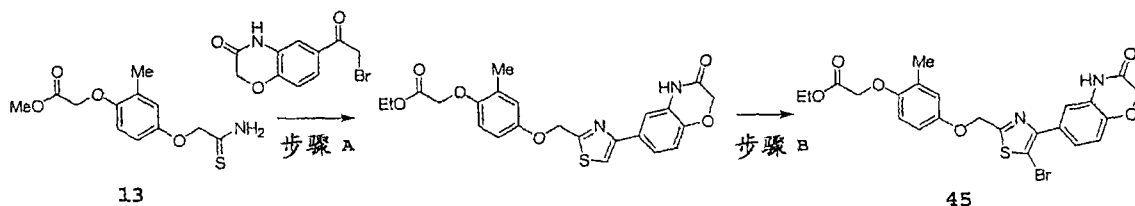


中间体 44: [4-[5-溴-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基]-乙酸乙酯

按照中间体 38 的工艺, 除了在步骤 A 中用 2-溴-1-(3-氟-4-甲氧基-苯

基)-乙酮代替 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮, 制备标题化合物, 为白色固体:

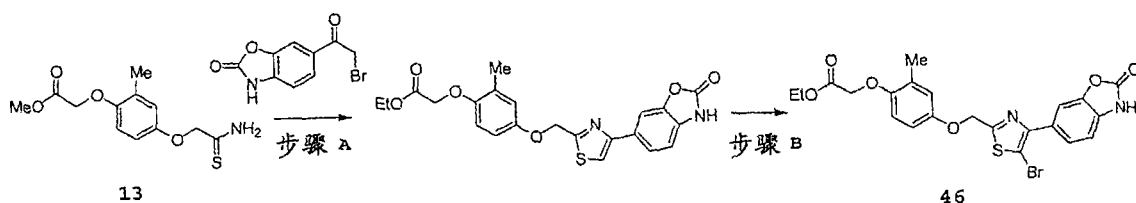
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.70$  (m, 2H), 7.07 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.23 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrFNO}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 510.0, 实测值 510.3.



中间体 45: {4-[5-溴-4-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯

按照中间体 38 的工艺, 除了在步骤 A 中用 6-(2-溴-乙酰基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮代替 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮, 制备标题化合物, 为黄色固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.76$  (s, 1H), 7.65 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 2.0$  Hz 1H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 533.0, 实测值 533.0.

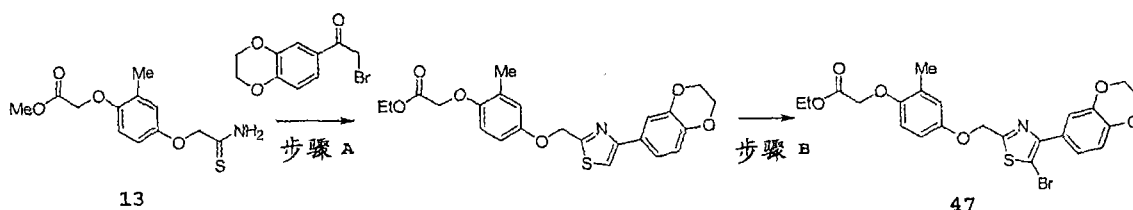


中间体 46: {4-[5-溴-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯

按照中间体 38 的工艺, 除了在步骤 A 中用 6-(2-溴-乙酰基)-3H-苯并噁

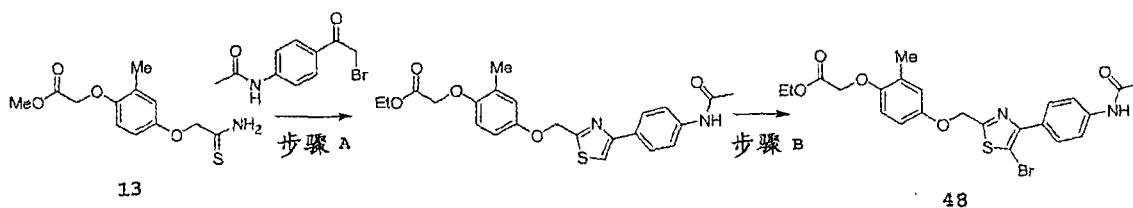
唑-2-酮代替 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮, 制备标题化合物, 为黄色固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.07 (s, 1H),  
7.82 (s, 1H), 7.78 (dd,  $J$  = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H),  
6.74 (dd,  $J$  = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (q,  $J$   
= 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.29 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}$   
( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 519.0, 实测值 519.0.



中间体 47: {4-[5-溴-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯

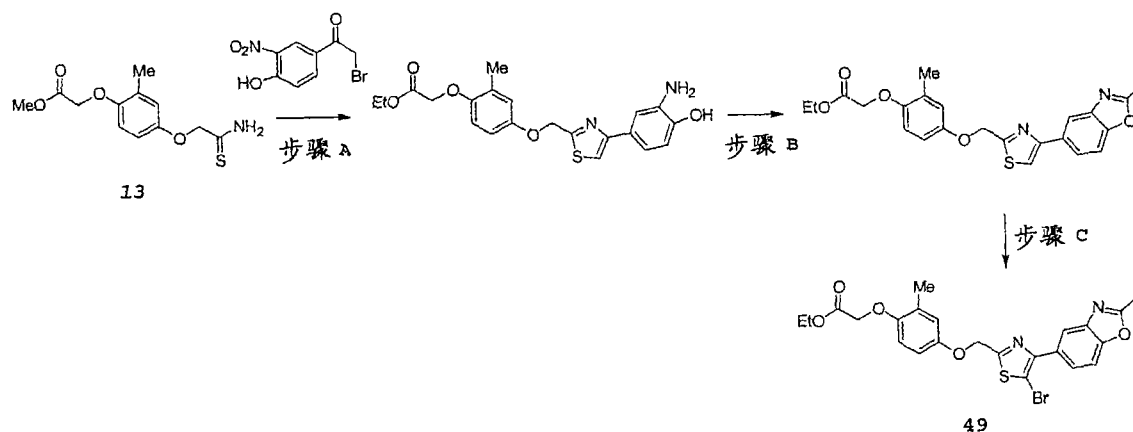
按照中间体 38 的工艺, 除了在步骤 A 中用 2-溴-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-基)-乙酮代替 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮, 标题化合物未经进一步纯化用于下一步骤。 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrNO}_6\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 的 MS 计算值 520.0, 实测值 520.0.



中间体 48: {4-[4-(4-乙酰氨基-苯基)-5-溴-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯

按照中间体 38 的工艺, 除了在步骤 A 中用 N-[4-(2-溴-乙酰基)-苯基]-乙酰胺代替 2-溴-4'-甲氧基苯乙酮, 制备标题化合物, 为黄色固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.91$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 519.0, 实测值 519.1.



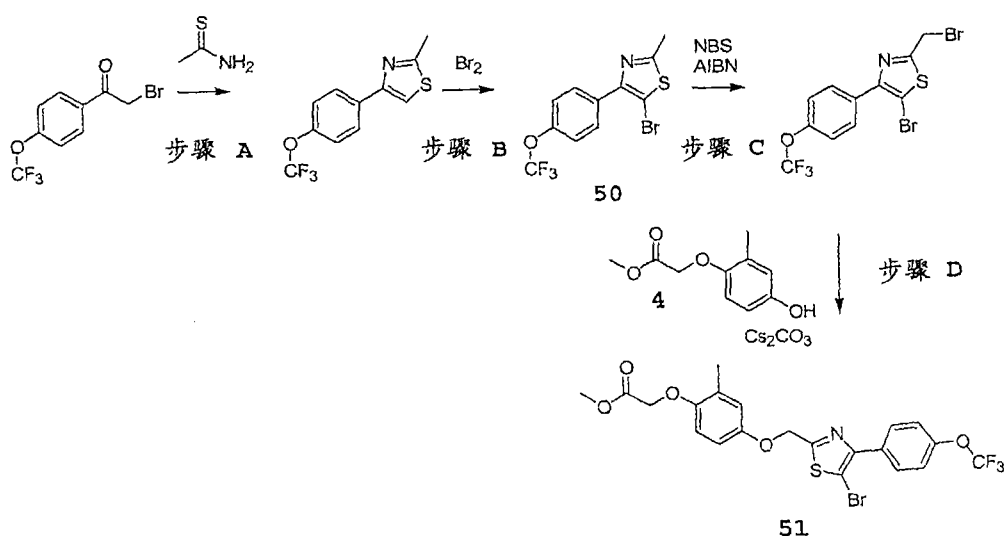
中间体 49: {4-[5-溴-4-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯

步骤 A: 将中间体 13 (2.1g, 7.79mmol) 和 2-溴-1-(4-羟基-3-硝基-苯基)-乙酮(2.0g, 7.79mmol) 在 EtOH (40mL) 中回流加热 4 小时。加入氯化锡(II) (4.4g, 23mmol), 将混合物于回流另外加热 2 小时。然后将混合物用乙酸乙酯萃取, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 通过硅藻土过滤。将有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩, 在反相 HPLC 上纯化( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  梯度), 得到 {4-[4-(3-氨基-4-羟基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 的 MS 计算值 415.1, 实测值 415.4.

步骤 B: 将 {4-[4-(3-氨基-4-羟基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯(245mg, 0.59mmol) 溶于甲苯(20mL)。加入乙酸酐(59 $\mu\text{L}$ , 0.62mmol), 将混合物于回流加热 2 小时。然后加入对甲苯磺酸(169mg, 0.88mmol), 将混合物于回流加热另外 2 小时, 利用 Dean-Stark 捕集器除去水。将混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  稀释, 用 EtOAc 萃取, 用盐水(10mL) 洗涤。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩, 得到 {2-甲基-4-[4-(2-甲基-

苯并噻唑-5-基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸乙酯, 为淡黄色固体, 未经进一步纯化用于步骤 C。

步骤 C: 将粗的{2-甲基-4-[4-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸乙酯(208mg, 0.47mmol)溶于二氯甲烷(10mL)和吡啶(2滴), 然后加入溴(27 $\mu$ L, 0.52mmol), 将混合物于室温搅拌 1 小时。将混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 稀释, 萃取至二氯甲烷中, 用盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到中间体 49, 为白色粉末: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (M+H<sup>+</sup>)的 MS 计算值 517.0, 实测值 517.0。



中间体 50: {4-[5-溴-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯

步骤 A: 将 2-溴-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮(500mg, 1.76mmol)和硫代乙酰胺(146mg, 1.94mmol)溶于乙醇, 于回流加热 2 小时。真空除去溶剂, 得到粗的 2-甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑, 未经进一步纯化用于步骤 B。

步骤 B: 将 2-甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑(1.76mmol)溶于含有乙酸(1mL)的二氯甲烷(5mL)。加入溴(0.20mL, 3.9mmol), 将混合物在 40°C 下加热 2 小时。将混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 稀释, 萃取到二氯甲烷中, 用

盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到 5-溴-2-甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑 50, 为黄色的油。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.95

(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub>NOS (M+H<sup>+</sup>) 337.9, 实测值 337.9.

步骤 C: 将 5-溴-2-甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑 50 (548mg, 1.62mmol)和 N-溴琥珀酰亚胺(317mg, 1.78mmol)溶于四氯化碳(40mL), 加热至 50°C。将偶氮-双-异丁腈(20mg)预溶于四氯化碳(10mL), 滴加到混合物中, 然后将混合物在 50°C下加热 96小时。将混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 稀释, 萃取到二氯甲烷中, 用盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗的 5-溴-2-溴甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑, 未经进一步纯化用于步骤 D。

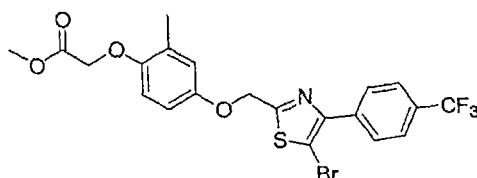
步骤 D: 将 5-溴-2-溴甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑(1.62mmol)、中间体 4 (222mg, 1.13mmol)和碳酸铯(736mg, 2.26mmol)于室温在乙腈中制成浆状达 1 小时。将混合物过滤, 蒸发溶剂, 剩余物经快速色谱法纯化, 使用己烷与乙酸乙酯的混合物(5:1)洗脱, 得到 51, 为白色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ =

7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

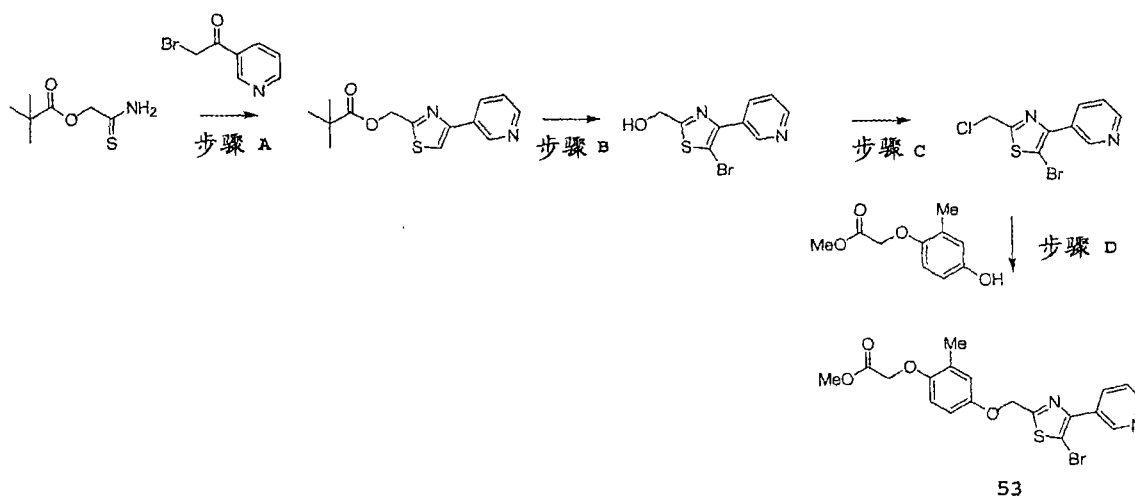
MS 计算值 C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S (M+H<sup>+</sup>) 532.0, 实测值 532.0.

中间体 52: {4-[5-溴-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯



按照中间体 51 的工艺, 除了在步骤 A 中用 2-溴-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮代替 2-溴-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮, 制备标题化合物, 为白色固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =  
 8.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 2.8$ ,  
 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).  
 MS 计算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 516.0, 实测值 516.3.



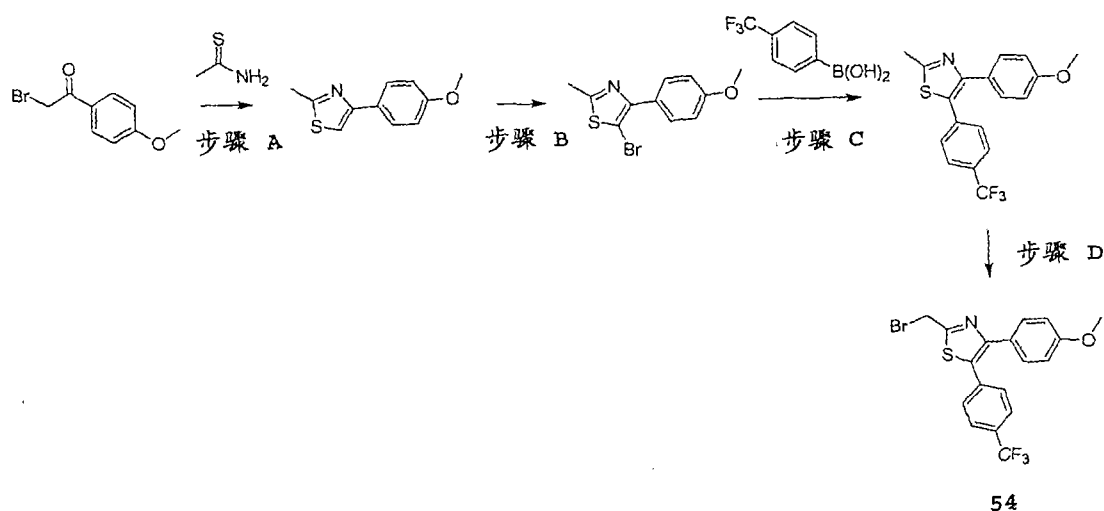
### 中间体 53: [4-(5-溴-4-吡啶-3-基-噻唑-2-基甲氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯

步骤 A: 将 2-溴-1-吡啶-3-基-乙酮(200mg, 0.71mmol)和 2-氨基-2-硫代乙基新戊酸酯(131mg, 0.75mmol)溶于乙醇, 于回流加热 1 小时。将混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  稀释, 萃取到二氯甲烷中, 用盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩, 得到 2,2-二甲基-丙酸 4-吡啶-3-基-噻唑-2-基甲基酯, 未经进一步纯化用于步骤 B。

步骤 B: 将粗的 2,2-二甲基-丙酸 4-吡啶-3-基-噻唑-2-基甲基酯(0.71mmol)溶于含有吡啶(2 滴)的二氯甲烷(10mL), 然后加入溴(47 $\mu\text{L}$ , 0.93mmol), 将混合物于室温搅拌 16 小时。将混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  稀释, 萃取到二氯甲烷中, 用盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩。将残余物立即溶于四氢呋喃(5mL), 然后加入氢氧化锂(1.0N, 2mL), 将混合物搅拌 1 小时。将混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  稀释, 萃取到乙酸乙酯中(2x), 用盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩, 得到(5-溴-4-吡啶-3-基-噻唑-2-基)-甲醇, 未经进一步纯化用于步骤 C。

步骤 C: 将粗的(5-溴-4-吡啶-3-基-噻唑-2-基)-甲醇(0.71mmol)溶于无水四氢呋喃, 然后加入亚硫酸氯(0.30mL, 4.1mmol), 将混合物搅拌 1 小时。将混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 稀释, 萃取到二氯甲烷中, 用盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到 3-(5-溴-2-氯甲基-噻唑-4-基)-吡啶, 未经进一步纯化用于步骤 D:

步骤 D: 将粗的 3-(5-溴-2-氯甲基-噻唑-4-基)-吡啶(0.71mmol)、中间体 4 (139mg, 0.71mmol)和碳酸铯(464mg, 1.42mmol)混悬在无水乙腈中, 搅拌 2 小时。然后将混合物过滤, 蒸发溶剂, 剩余物在反相 HPLC 上纯化(H<sub>2</sub>O/MeCN 梯度), 得到中间体 53, 为化合物混合物的主要组分(根据 <sup>1</sup>H NMR)。该混合物未经进一步纯化直接用于下一步骤。



#### 中间体 54: 2-溴甲基-4-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑

步骤 A: 将 2-溴-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮(25.0g, 109mmol)和硫代乙酰胺(9.0g, 120mmol)溶于乙醇(60mL), 于回流加热 2 小时。真空除去溶剂, 得到粗的 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑, 未经进一步纯化用于步骤 B。

步骤 B: 将 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑(109mmol)溶于二氯甲烷(300mL)。加入溴(6.20mL, 120mmol), 将混合物在 40°C 下加热 3 小时。将混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 稀释, 萃取到二氯甲烷中, 用盐水(50mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到 5-溴-4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基

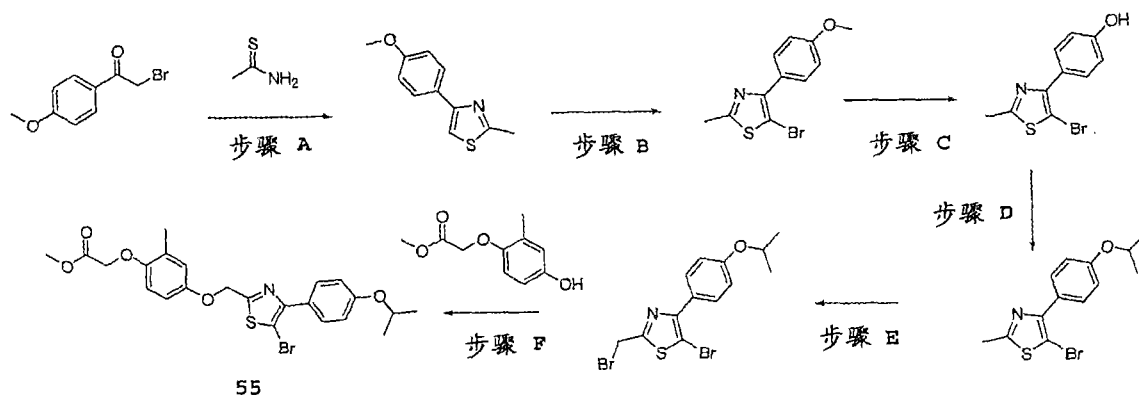


-噻唑。C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrNOS (M+H<sup>+</sup>)的 MS 计算值 284.0, 实测值 284.1。

步骤 C: 将 5-溴-4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑(4g, 14.1mmol)、4-三氟甲基苯基硼酸(3.2g, 16.9mmol)和碳酸钠(4.5g, 42.3mmol)溶于 H<sub>2</sub>O (12.6mL)、乙醇(9.3mL)和 1,2-二甲氧基乙烷(37.8mL), 向该溶液通入氩气达 10 分钟, 使混合物脱气。加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (490mg, 0.42mmol), 混合物在密封试管中在 170°C 微波下加热 10 分钟。将混合物用水(50mL)稀释, 萃取到 EtOAc (200mL)中, 用盐水(50mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 在硅胶柱上纯化, 使用己烷与乙酸乙酯的混合物洗脱, 得到 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NOS (M+H<sup>+</sup>) 350.1, 实测值 350.0。

步骤 D: 将 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑(3.66g, 10.5mmol)和 N-溴琥珀酰亚胺(2.05g, 11.5mmol)溶于四氯化碳(60mL), 加热至 50°C。将偶氮-双-异丁腈(172mg)预溶于四氯化碳(10mL), 滴加到混合物中, 然后将混合物在 60°C 下加热 16 小时。将混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 稀释, 萃取到二氯甲烷中, 用盐水(50mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 经快速色谱法纯化, 使用己烷与乙酸乙酯的混合物洗脱, 得到中间体 54。C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrF<sub>3</sub>NOS (M+H<sup>+</sup>)的 MS 计算值 428.0, 实测值 428.0。



中间体 55: {4-[5-溴-4-(4-异丙氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯

步骤 A: 将硫代乙酰胺(9.0g, 120mmol)和 2-溴-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮(25g, 109mmol)溶于乙醇(60mL), 于回流加热 2 小时。在真空下除去溶剂, 粗的 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑未经进一步纯化用于步骤 B。

步骤 B: 将 4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑(109mmol)溶于二氯甲烷(300mL)。加入溴(6.2mL, 120mmol), 将混合物于回流加热 3 小时。将混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液淬灭, 萃取到二氯甲烷中, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发, 得到 5-溴-4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑, 为淡米色粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrNOS (M+H<sup>+</sup>) 284.0, 实测值 284.1.

步骤 C: 将 5-溴-4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-噻唑(15.0g, 52.8mmol)溶于二氯甲烷(200mL)。加入三溴化硼(15mL, 158.3mmol), 将混合物于室温搅拌 1 小时。将混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液淬灭, 萃取到二氯甲烷中, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发, 得到粗的 4-(5-溴-2-甲基-噻唑-4-基)-苯酚(15.4g), 未经纯化用于步骤 D:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.70 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrNOS (M+H<sup>+</sup>) 270.0, 实测值 270.2.

步骤 D: 将 4-(5-溴-2-甲基-噻唑-4-基)-苯酚(38.3mmol)溶于丙酮(100mL)。加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.6g, 76.6mmol), 继之以 2-碘丙烷(7.7mL, 76.6mmol), 将所得混合物于回流加热 18 小时。在真空中蒸发溶剂, 残余物经快速色谱法纯化, 使用己烷与乙酸乙酯的混合物洗脱, 得到 5-溴-4-(4-异丙氧基-苯基)-2-甲基-噻唑。C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrNOS (M+H<sup>+</sup>)的 MS 计算值 312.0, 实测值 312.0。

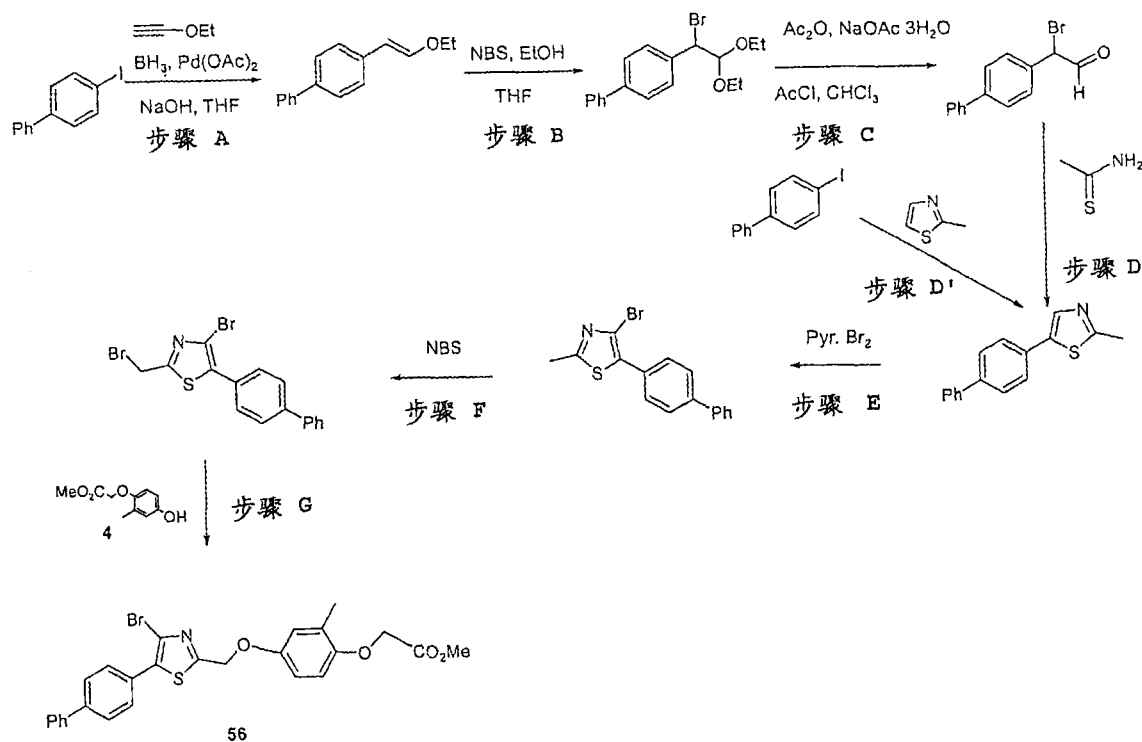
步骤 E: 将 5-溴-4-(4-异丙氧基-苯基)-2-甲基-噻唑(3.4g, 10.89mmol)溶于四氯化碳(100mL)。加入 N-溴琥珀酰亚胺(2.52g, 14.16mmol), 将混合

物加热至  $50^{\circ}\text{C}$ , 然后加入 AIBN (179mg, 1.09mmol)。将混合物加热至  $70^{\circ}\text{C}$  达 5 小时。另外加入溴(0.5g)和 AIBN (60mg), 在  $70^{\circ}\text{C}$  下继续另外搅拌 12 小时。然后将混合物冷却, 用水淬灭, 萃取到二氯甲烷中, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 蒸发, 得到粗的 5-溴-2-溴甲基-4-(4-异丙氧基-苯基)-噻唑, 直接用于步骤 F。

步骤 F: 将 5-溴-2-溴甲基-4-(4-异丙氧基-苯基)-噻唑(10.89mmol)和中间体 4 (2.13g, 10.89mmol) 溶于乙腈(100mL)。加入碳酸铯(7.1g, 21.78mmol), 将混合物于室温搅拌 2 小时。将混合物过滤, 蒸发, 经快速色谱法纯化, 使用己烷与乙酸乙酯的混合物洗脱, 得到中间体 55。

 $^1\text{H}$ -

NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.92$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H),  $7.03$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H),  $6.93$  (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H),  $6.80$  (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H),  $6.73$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H),  $5.33$  (s, 2H),  $4.67$  (s, 2H),  $3.86$  (s, 3H),  $2.36$  (s, 3H),  $2.12$  (s, 1H),  $1.44$  (s, 6H). MS 计算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrNO}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 506.1, 实测值 506.1.



中间体 56: [4-(5-联苯-4-基-4-溴-噻唑-2-基甲氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯

步骤 A: 在 0°C 下, 向乙基乙炔基醚(6.0g, 85.6mmol)的 THF (100mL) 溶液中加入硼烷-四氢呋喃复合物(1.0M THF 溶液, 28.53mL, 28.53mmol)。将混合物温热至室温, 搅拌 2 小时。将所得溶液加入到 4-碘联苯(20.0g, 71.33mmol)、三苯膦(598mg, 2.28mmol)、乙酸钯(II) (128mg, 0.571mmol) 与氢氧化钠(8.5g, 214.0mmol)在 THF (200mL)中的混合物中。将混合物于回流加热 15 小时, 然后冷却, 用 EtOAc (1000mL)稀释, 用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、盐水和水洗滌。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗产物, 经硅胶色谱法纯化(醚/己烷, 梯度), 得到 4-(2-乙氧基-乙烯基)-联苯, 为白色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.52-7.19 (m, 9H), 6.97 (d, J=12.8 Hz, 1H), 5.81 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 1.29 (t, 3H). MS 计算值 C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O (M+H<sup>+</sup>) 225.1, 实测值 225.1。

步骤 B: 将 4-(2-乙氧基-乙烯基)-联苯(7.60g, 33.88mmol)溶于 EtOH/THF 混合物(120/30mL), 然后加入 NBS (6.03g, 33.88mmol)。将混合物于室温搅拌 2 小时, 然后浓缩, 经硅胶色谱法纯化(EtOAc/己烷, 梯度), 得到 4-(1-溴-2,2-二乙氧基-乙基)-联苯, 为白色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.33-7.63 (m, 9H), 4.98 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.45 9(m, 1H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.07 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS 计算值 C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 349.3, 实测值 270.1 (M-Br)<sup>+</sup>。

步骤 C: 将 4-(1-溴-2,2-二乙氧基-乙基)-联苯(750mg, 2.15mmol)溶于氯仿(3mL), 然后依次加入 Ac<sub>2</sub>O (220mg, 2.15mmol)、NaOAc·3H<sub>2</sub>O (175.4mg, 1.29mmol)和 AcCl (118mg, 1.51mmol), 将混合物在 55°C 下搅拌 5 小时。将混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL)稀释, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗滌。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗的联苯-4-基-溴-乙醛 50, 为浓稠的油, 未经进一步纯化用于下一步骤。C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrO (M<sup>+</sup>)的 MS 计算值 275.2, 实测值 195.1 (M-Br)<sup>+</sup>。

步骤 D: 将醛 50 (0.57g, 2.07mmol)溶于 EtOH (8mL), 然后加入硫代

乙酰胺(156mg, 2.07mmol), 将混合物在 90°C 下搅拌 15 小时。将溶液用 EtOAc (50mL) 稀释, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (30mL) 和盐水(10mL) 洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗产物, 经硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc/己烷(梯度)洗脱, 得到 5-联苯-4-基-2-甲基-噻唑, 为白色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.78 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 5H), 4.28-7.41 (m, 4H), 2.69 (s, 3H). MS 计算值

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NS (M+H<sup>+</sup>) 252.1, 实测值 252.0.

步骤 D': 替代的制备 5-联苯-4-基-2-甲基-噻唑的一步偶联反应

将 4-碘联苯(40.0g, 171.6mmol)溶于 DMF (800mL), 然后加入 2-甲基噻唑(8.50g, 85.5mmol)、三苯膦(3.6g, 13.73mmol)、碳酸铯(55.9g, 171.6mmol)、乙酸钯(II)(3.01g, 13.7mmol), 将混合物在 140°C 下搅拌 24 小时。随后将反应混合物通过硅藻土 545 过滤, 用饱和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 EtOAc 洗涤。将滤液用 EtOAc 稀释, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水和水洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗产物, 经硅胶色谱法纯化(醚/己烷, 梯度), 得到 5-联苯-4-基-2-甲基-噻唑。

步骤 E: 将 5-联苯-4-基-2-甲基-噻唑(1.0g, 3.98mmol)溶于氯仿(100mL), 然后加入溴(245μL, 4.77mmol), 将混合物于室温搅拌 15 小时。加入吡啶(354.1μL, 4.38mmol), 将溶液于室温搅拌 4 小时。将溶液用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 稀释, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (50mL) 和盐水(30mL) 洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗产物, 经硅胶色谱法纯化, 用乙醚/己烷(梯度)洗脱, 得到 5-联苯-4-基-4-溴-2-甲基-噻唑, 为白色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.55-7.64 (m, 5H), 4.29-7.42 (m,

4H), 2.68 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrNS (M+H<sup>+</sup>) 330.0, 实测值 330.0.

步骤 F: 将 N-溴琥珀酰亚胺(504mg, 2.83mmol)加入到 5-联苯-4-基-4-溴-2-甲基-噻唑(850mg, 2.57mmol)的四氯化碳(50mL)溶液中。将上述溶液在 75°C 下搅拌 18 小时。将溶液用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 稀释, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (50mL) 和盐水(30mL) 洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗产物, 经硅胶色谱法纯化, 用己烷/乙醚(梯度)洗脱, 得到 5-联苯-4-基-4-溴-2-溴甲基-噻唑, 为白色固体:

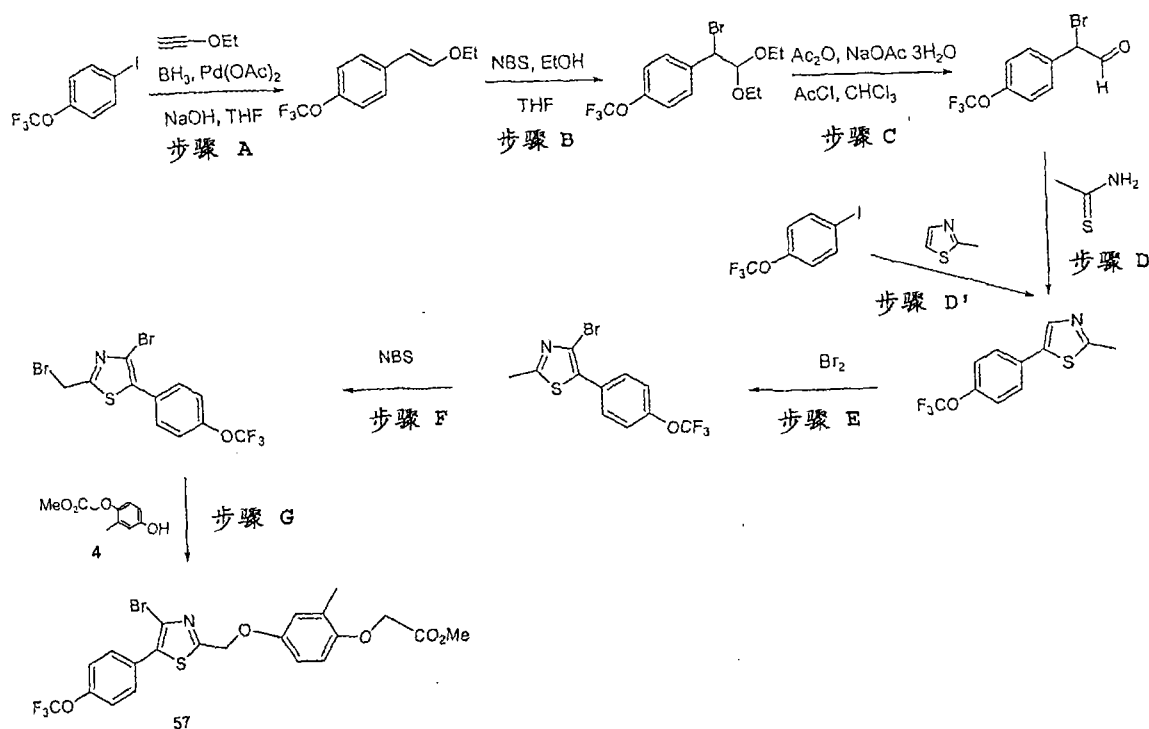
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.55-7.66$

(m, 5H), 4.30-7.45 (m, 4H), 4.65 (s, 2H). MS 计算值  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{NS}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 410.1, 实测值 410.9.

步骤 G: 将中间体 4 (169mg, 0.86mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (308mg, 0.94mmol) 加入到 5-联苯-4-基-4-溴-2-溴甲基-噻唑(336mg, 0.82mmol) 的 MeCN (30mL) 溶液中。将混合物于室温搅拌 3 小时。将混合物过滤后, 浓缩有机溶液, 经硅胶色谱法纯化, 用己烷/乙醚(梯度)洗脱, 得到[4-(5-联苯-4-基-4-溴-噻唑-2-基甲氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(56), 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.60-7.72$  (m, 5H), 7.35-7.47 (m, 4H), 6.85 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 6.74(dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 525.0, 实测值 525.0.



中间体 57: {4-[4-溴-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯

步骤 A: 按照中间体 56 的工艺, 除了在步骤 A 中用 1-碘-4-三氟甲氧基-苯代替 4-碘联苯, 制备 1-(2-乙氧基-乙烯基)-4-三氟甲氧基-苯, 为白色

固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.38$

(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.08 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.50 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 233.1, 实测值 233.1.

步骤 B: 按照中间体 56 的工艺, 除了在步骤 B 中用 1-(2-乙氧基-乙烯基)-4-三氟甲氧基-苯代替 4-(2-乙氧基-乙烯基)-联苯, 制备 1-(1-溴-2,2-二乙氧基-乙基)-4-三氟甲氧基-苯, 为白色固体:

$^1\text{H-}$

NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.52$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrF}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 356.0, 实测值 277.0 ( $\text{M-Br}$ ) $^+$ .

步骤 C: 按照中间体 56 的工艺, 除了在步骤 C 中用 1-(1-溴-2,2-二乙氧基-乙基)-4-三氟甲氧基-苯代替 4-(1-溴-2,2-二乙氧基-乙基)-联苯, 制备 溴-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙醛, 为白色固体, 未经纯化。  $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrF}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 的 MS 计算值 283.1, 实测值 203.1 ( $\text{M-Br}$ ) $^+$ .

步骤 D: 按照中间体 56 的工艺, 除了在步骤 D 中用 溴-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙醛代替联苯-4-基-溴-乙醛, 制备 2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑, 为白色固体:

$^1\text{H-}$

NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.71$  (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 2.68 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{NOS}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 260.0, 实测值 260.0.

步骤 D': 替代的制备 2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑的一步偶联反应

按照中间体 56 的工艺, 除了在步骤 D' 中用 1-碘-4-三氟甲氧基-苯代替 4-碘联苯, 得到 2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑。

步骤 E: 按照中间体 56 的工艺, 除了在步骤 E 中用 D-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑代替 5-联苯-4-基-2-甲基-噻唑和无需加入吡啶, 制备 4-溴-2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑, 为无色的油:

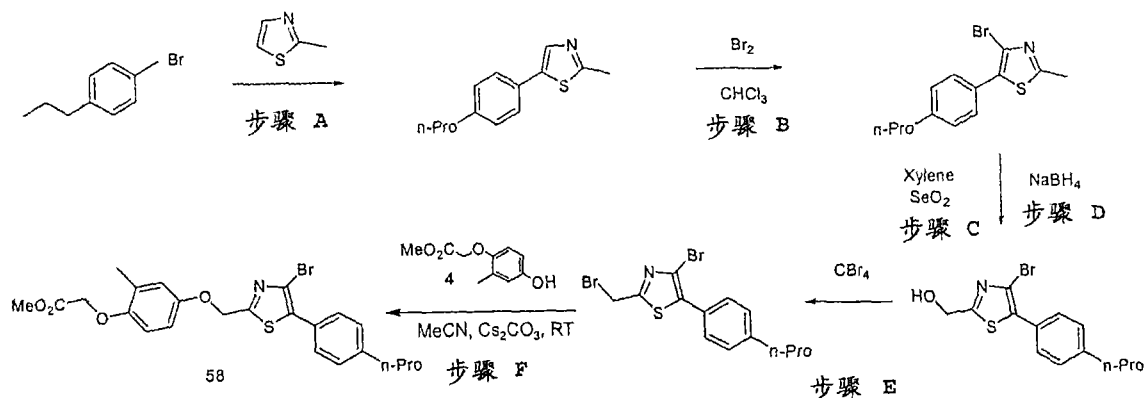
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.56$  (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 2.67 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{NOS}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 337.9, 实测值 337.9.

步骤 F: 按照中间体 56 的工艺, 除了在步骤 F 中用 4-溴-2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑代替 5-联苯-4-基-4-溴-2-甲基-噻唑, 制备 4-溴-2-溴甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑, 为黄色的油:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.59$  (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.63 (s, 2H). MS 计算值  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Br}_2\text{F}_3\text{NOS}$  ( $\text{M}+2\text{H}^+$ ) 416.9, 实测值 416.8.

步骤 G: 按照中间体 56 的工艺, 除了在步骤 G 中用 4-溴-2-溴甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑代替 5-溴-2-溴甲基-4-(4-甲氧基-苯基)-噻唑, 制备 {4-[4-溴-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(57), 为白色固体.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.66$  (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.85 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=3.2$  Hz,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{NO}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 532.0, 实测值 532.0.



中间体 58: {4-[4-溴-5-(4-丙基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯

步骤 A: 将 1-溴-4-丙基-苯(50.0g, 251.1mmol)溶于 DMF (800mL), 然后加入 2-甲基噻唑(12.45g, 125.6mmol)、三苯膦(3.2g, 12.56mmol)、碳酸铯(81.2g, 251.14mmol)、乙酸钡(II) (4.5g, 20.09mmol), 将混合物在  $140^\circ\text{C}$  下搅拌 24 小时。将反应混合物通过硅藻土 545 过滤, 用饱和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  和



**EtOAc** 洗涤。将溶液用 **EtOAc** 稀释，用饱和 **NaHCO<sub>3</sub>**、盐水和水洗。将有机层干燥(**MgSO<sub>4</sub>**)，过滤，浓缩，得到粗产物，经硅胶色谱法纯化，用乙醚/己烷(梯度)洗脱，得到 **2-甲基-5-(4-丙基-苯基)-噻唑**，为油：

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.83 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.66 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.02 (t, J= 7.2 Hz, 3H). MS

计算值 C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NS (M+H<sup>+</sup>) 218.1, 实测值 218.1.

步骤 **B**: 将 **2-甲基-5-(4-丙基-苯基)-噻唑(2.0g, 9.20mmol)**溶于氯仿(25mL)，然后加入溴(0.52mL, 10.12mmol)，将混合物于室温搅拌 2 小时。将溶液用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释，用饱和 **NaHCO<sub>3</sub>**和盐水(100mL)洗涤。将有机层干燥(**MgSO<sub>4</sub>**)，过滤，浓缩，得到粗产物，经硅胶色谱法纯化，用乙醚/己烷(梯度)洗脱，得到 **4-溴-2-甲基-5-(4-丙基-苯基)-噻唑**，为油：

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.52 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 0.99 (t, J= 7.4 Hz, 3H).

MS 计算值 C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrNS (M+H<sup>+</sup>) 296.0, 实测值 296.0.

步骤 **C** 和 **D**: 将二氧化硒(4.5g, 40.51mmol)加入到 **4-溴-2-甲基-5-(4-丙基-苯基)-噻唑(6.0g, 20.25mmol)**的二甲苯(150mL)溶液中。将混合物在 150°C 下搅拌 30 小时。15 小时后，向反应混合物另外加入 1.2g SeO<sub>2</sub>。然后将溶液用 **EtOAc** 稀释，用饱和 **Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>**和盐水洗涤。将有机层干燥(**MgSO<sub>4</sub>**)，过滤，浓缩，得到 **4-溴-5-(4-丙基-苯基)-噻唑-2-甲醛**，为粗产物，用于下一反应。

将 **NaBH<sub>4</sub> (604mg, 16.0mmol)**加入到粗的 **4-溴-5-(4-丙基-苯基)-噻唑-2-甲醛**的 MeOH 溶液(100mL)中，将混合物搅拌 10 分钟。将溶液浓缩，用 **EtOAc** 稀释，用饱和 **Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>**和盐水洗涤。将有机层干燥(**MgSO<sub>4</sub>**)，过滤，浓缩，得到粗混合物，经硅胶色谱法纯化，用己烷/**EtOAc**(梯度)洗脱，得到**[4-溴-5-(4-丙基-苯基)-噻唑-2-基]-甲醇**，为白色固体：

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.47 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 2.17 (s, bro. 1H), 1.51 (m, 2H), 0.81 (t, J= 7.4 Hz, 3H). MS 计算值

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrNOS (M+H<sup>+</sup>) 312.0, 实测值 312.0.

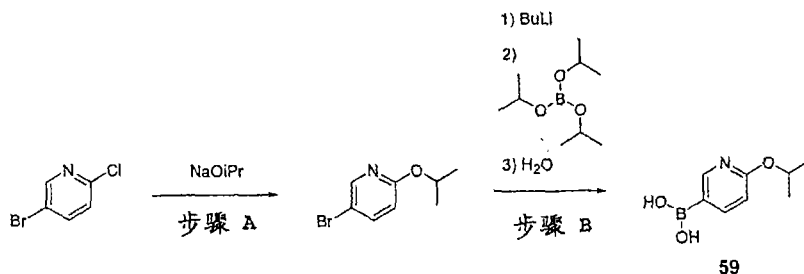
步骤 E: 将  $P(Ph)_3$  (2.22g, 8.46mmol) 加入到 [4-溴-5-(4-丙基-苯基)-噻唑-2-基]-甲醇的  $CH_2Cl_2$  (40mL) 溶液中, 在  $0^\circ C$  下搅拌 10 分钟。然后向反应混合物加入  $CBr_4$  (2.81g, 8.46mmol) 的  $CH_2Cl_2$  (20mL) 溶液。将混合物温热至室温, 搅拌过夜。浓缩溶液, 得到粗混合物, 经硅胶色谱法纯化, 用己烷/乙醚(梯度)洗脱, 得到 4-溴-2-溴甲基-5-(4-丙基-苯基)-噻唑, 为无色的油:

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.37 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.46 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 1.49 (m, 2H), 0.80 (t,  $J=8.0$  Hz, 3H). MS 计算值  $C_{13}H_{14}Br_2NO$  ( $M+H^+$ ) 373.9, 实测值 373.9.

步骤 F: 将 4-溴-2-溴甲基-5-(4-丙基-苯基)-噻唑(910mg, 2.43mmol)、(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯(4) (524mg, 2.67mmol) 与  $Cs_2CO_3$  (911mg, 2.79mmol) 在 MeCN (15mL) 中的混合物于室温搅拌 4 小时。将混合物过滤, 然后浓缩, 得到粗产物, 经硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc/己烷(梯度)洗脱, 得到 {4-[4-溴-5-(4-丙基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(58), 为白色固体。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.54 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.65 (t,  $J=8.0$  Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 0.97 (t,  $J=8.0$  Hz, 3H). MS 计算值  $C_{23}H_{25}BrNO_4S$  ( $M+H^+$ ) 490.1, 实测值 490.1.

### 中间体 59: 2-异丙氧基-5-吡啶硼酸



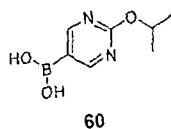
步骤 A: 将 NaH (5.2g, 130mmol) 混悬在异丙醇(50mL)中。将混合物在  $60^\circ C$  下搅拌 30 分钟。气体放出停止后, 加入 2-氯-5-溴吡啶(10.0g, 52mmol) 的异丙醇(100mL) 溶液, 将混合物于回流加热 24 小时。真空除去溶剂, 将剩余物溶于  $H_2O$ , 用 EtOAc 萃取。分离有机层, 经  $MgSO_4$  干燥,

过滤，浓缩，得到 2-异丙氧基-5-溴-吡啶，为浅褐色油：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.10$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 1.26 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H). MS 计算值  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrNO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 216.0, 实测值 215.9.

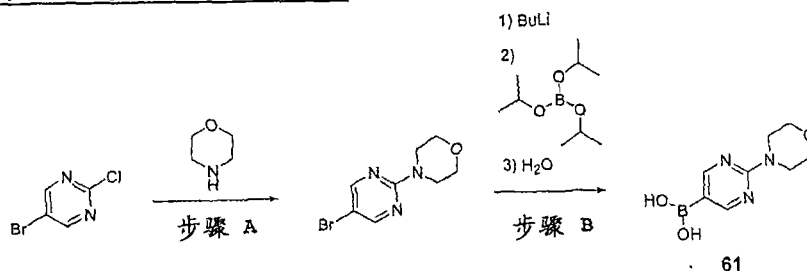
步骤 B: 将 2-异丙氧基-5-溴-吡啶(0.65g, 3mmol)溶于无水乙醚(10mL)，在氩气下冷却至 $-78^\circ\text{C}$ 。滴加丁基锂(1.6M 己烷溶液, 2.81mL, 4.5mmol)，将混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 下搅拌 2 小时。然后快速加入硼酸三异丙酯(1.72mL, 7.5mmol)，将混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 下另外搅拌 2 小时。使混合物温热至室温，用  $\text{H}_2\text{O}$  (20mL)淬灭，于室温搅拌过夜。真空除去醚，调节水层至 pH 10 (2M NaOH)，用乙醚洗涤。然后调节水层至 pH 3 (48% aq. HBr)，用 EtOAc 萃取三次。分离有机层，经  $\text{MgSO}_4$  干燥，过滤，浓缩，得到 2-异丙氧基-5-吡啶硼酸 59，为无色玻璃物。 $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BNO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )的 MS 计算值 182.1，实测值 182.1。

### 中间体 60: 2-异丙氧基-5-嘧啶硼酸



按照中间体 59 的工艺，除了在步骤 A 中用 2-氯-5-溴嘧啶代替 2-氯-5-溴吡啶，制备标题化合物，为白色固体。MS  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BN}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )计算值 183.1，实测值 183.1。

### 中间体 61: 2-吗啉代基-5-嘧啶硼酸



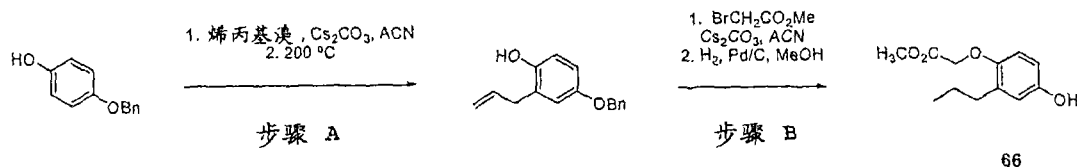
步骤 A: 将吗啉(5.4mL, 62.4mmol)溶于 MeCN (250mL)。加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8.6g, 62.4mmol)，将混合物于室温搅拌 1 小时。然后加入 2-氯-5-溴嘧啶

(10.0g, 52mmol), 将混合物于回流加热 5 小时。在真空中部分除去溶剂, 将剩余物溶于 H<sub>2</sub>O, 用 EtOAc 萃取。分离有机层, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 2-异丙氧基-5-溴嘧啶, 为浅褐色油:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.24 (s, 2H), 3.69 (m, 8H). MS 计算值 C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>3</sub>O (M+H<sup>+</sup>) 244.0, 实测值 243.9.

步骤 B: 按照中间体 59 步骤 B 的工艺, 除了用 2-异丙氧基-5-溴嘧啶代替 2-异丙氧基-5-溴吡啶, 制备标题化合物, 为白色固体。C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>) 的 MS 计算值 210.1, 实测值 210.1.

### 中间体 66: (4-羟基-2-丙基-苯氧基)-乙酸甲酯



步骤 A: 将 4-苄氧基-苯酚(5.0g, 25mmol)溶于乙腈(70mL)。加入粉末状碳酸铯(10.50g, 32.2mmol), 同时搅拌, 继之以烯丙基溴(2.25mL, 26.6mmol)。将混合物剧烈搅拌过夜。通过硅藻土 545 塞过滤, 将固体用更多的乙腈洗涤, 溶液经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 得到烯丙基醚, 为白色固体。在密封的小瓶中将该醚(1.83g, 7.62mmol)在氮气下加热至 200°C。约 4.5 小时后, 将混合物冷却, 得到浅褐色油:

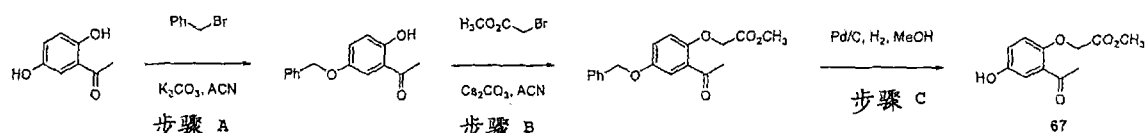
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.42 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.00 (dddd, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.62 (br. s, 1H), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

步骤 B: 将 2-烯丙基-4-苄氧基-苯酚(0.30g, 1.25mmol)溶于无水乙腈(3mL)。加入粉末状碳酸铯(0.68g, 2.1mmol), 同时剧烈搅拌, 继之以溴乙酸甲酯(0.15mL, 1.6mmol)。将混悬液于室温搅拌过夜。用 1N HCl 水溶液稀释, 用乙酸乙酯萃取, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 得到油。将一部分这种产物(0.075g, 0.24mmol)溶于甲醇(5mL)和乙酸乙酯(30mL)。加入披钨黑炭(5%, 10mg, 2mol%)。将混合物脱气, 在 1atm 氢气下剧烈搅拌过夜。过滤和浓缩, 得到酚 66。

<sup>1</sup>H-

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS 计算值 C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>) 225.1, 实测值 225.1.

### 中间体 67: (2-乙酰基-4-羟基-苯氧基)-乙酸甲酯



步骤 A: 将 1-(2,5-二羟基-苯基)-乙酮(5.0g, 33mmol)溶于 30mL 乙腈。加入粉末状碳酸钾(7.10g, 51.4mmol), 同时搅拌, 继之以滴加苄基溴(4.0mL, 33.4mmol)。将所得混悬液在室温和氮气下搅拌过夜, 然后通过硅藻土 545 塞过滤, 浓缩, 得到浅褐色油。经硅胶色谱法处理(己烷至 30% 乙酸乙酯的己烷溶液), 得到纯的苄基醚, 为澄清无色的油:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11.50 (s, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.25 (dd, J = 3.1, 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); MS 计算值 C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>) 243.2, 实测值 243.1.

步骤 B: 将 1-(5-苄氧基-2-羟基-苯基)-乙酮(7.27g, 29.4mmol)溶于乙腈(100mL)。加入粉末状碳酸铯(14.36g, 44.1mmol), 同时搅拌, 继之以溴乙酸甲酯(3.5mL, 38mmol)。将所得混悬液在 80°C 和氮气下搅拌 3 小时。通过硅藻土 545 塞过滤, 浓缩, 得到(2-乙酰基-4-苄氧基-苯氧基)-乙酸甲酯, 为澄清无色的油, 缓慢固化:

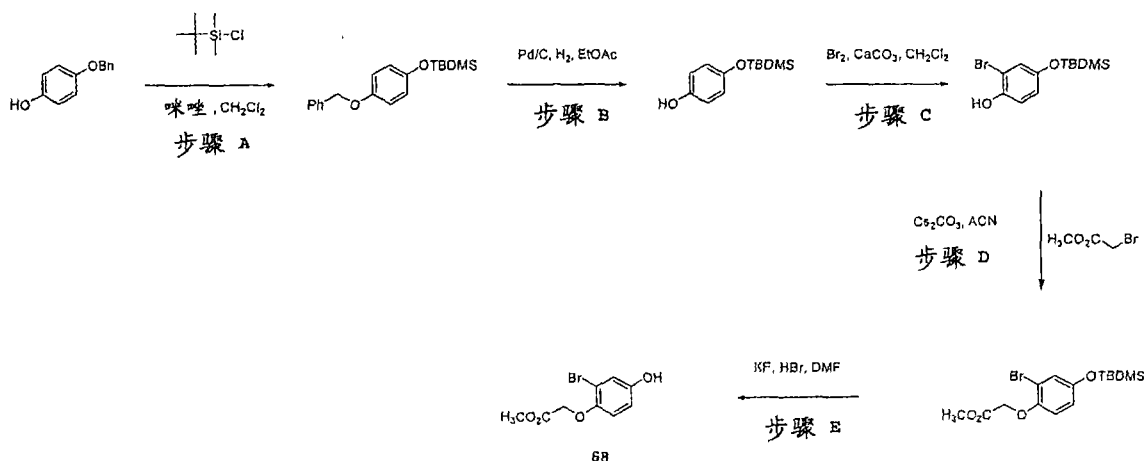
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.36 (m, 6H), 7.25 (dd, J = 3.2, 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); MS 计算值 C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub> (M+H<sup>+</sup>) 315.2, 实测值 315.1.

步骤 C: 将(2-乙酰基-4-苄氧基-苯氧基)-乙酸甲酯(9.17g, 29.2mmol)溶于甲醇(50mL)和乙酸乙酯(50mL)。加入披钨黑炭(5%, 1.53g, 2.4mol%)。将混合物脱气, 在 1atm 氢气下剧烈搅拌过夜。过滤和浓缩, 得到酚 67。

<sup>1</sup>H-

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 3.2, 8.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub> (M+H<sup>+</sup>) 225.1, 实测值 225.1.

### 中间体 68: (2-溴-4-羟基-苯氧基)-乙酸甲酯



步骤 A: 将 4-苄氧基-苯酚(5.01g, 25.0mmol)混悬在 65mL 二氯甲烷中。加入固体咪唑(4.05g, 26.9mmol), 继续搅拌直至混合物变均匀。分批加入叔丁基-氯-二甲基-硅烷(2.49g, 36.6mmol), 有白色沉淀开始生成。将混悬液于室温搅拌过夜。然后过滤, 浓缩, 得到(4-苄氧基-苯氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷, 为白色粉末:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ =

7.43 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.17 (s, 6H); MS 计算值 C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si (M+H<sup>+</sup>) 315.2, 实测值 315.1.

步骤 B: 将(4-苄氧基-苯氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷(7.73g, 24.6mmol)溶于甲醇(10mL)和乙酸乙酯(80mL)。加入披钨黑炭(5%, 0.6g, 1mol%), 将混合物在室温和氢气下剧烈搅拌 48 小时。过滤和浓缩, 得到 4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯酚:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.70 (s, 4H), 3.90 (br. s, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.16 (s, 6H). MS 计算值 C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>Si (M+H<sup>+</sup>) 225.1, 实测值 225.0.

步骤 C: 将 4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯酚(4.66g, 20.8mmol)溶于

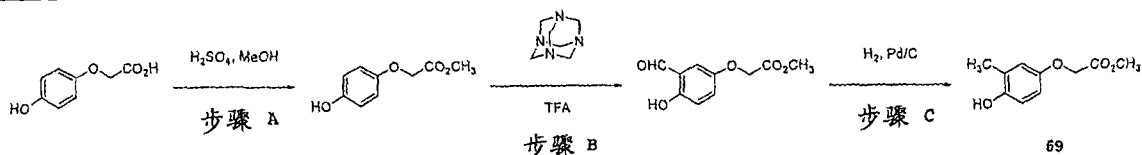
二氯甲烷(100mL)。将粉末状碳酸钙(4.61g, 46.7mmol)混悬在该溶液中, 将混合物在 0°C 下剧烈搅拌。滴加溴(1.10mL, 21.4mmol), 同时剧烈搅拌。在 0°C 下 1.5 小时后, 将混合物温热至室温, 用无水  $\text{MgSO}_4$  处理, 过滤, 浓缩, 得到 2-溴-4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯酚, 为油, 缓慢固化:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.96 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J$  = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 5.14 (br. s, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.17 (s, 6H). MS 计算值  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{BrO}_2\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 303.1, 实测值 303.0.

步骤 D: 将 2-溴-4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯酚(5.19g, 17mmol)溶于乙腈(100mL)。加入碳酸铯(14.10g, 43mmol), 继之以溴乙酸甲酯(1.60mL, 17.4mmol), 将混合物于室温搅拌过夜。过滤和浓缩, 得到[2-溴-4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯氧基]-乙酸甲酯, 为油:  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{BrO}_4\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )的 MS 计算值 375.2, 实测值 375.1.

步骤 E: 将[2-溴-4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯氧基]-乙酸甲酯(6.19g, 16.5mmol)溶于二甲基甲酰胺(80mL)。加入粉末状氟化钾(2.10g, 36mmol), 继之以浓溴化氢水溶液(48%, 1.0mL, 5.9mmol)。将混合物于室温搅拌过夜。用水稀释, 用二氯甲烷萃取(4×100mL), 继之以经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥; 过滤和浓缩, 得到油; 在低压下干燥过夜, 得到(2-溴-4-羟基-苯氧基)-乙酸甲酯 68, 为固体:  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )的 MS 计算值 261.0, 实测值 260.9.

### 中间体 69: (4-羟基-3-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯



步骤 A: 将(4-羟基-苯氧基)-乙酸(14.96g, 89mmol)混悬在甲醇(35mL)中。加入浓硫酸(0.25mL, cat.), 使混合物回流过夜。冷却至室温, 浓缩至干, 得到(4-羟基-苯氧基)-乙酸甲酯, 为固体(16g, 定量)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.78 (m, 4H), 4.81 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

步骤 B: 将(4-羟基-苯氧基)-乙酸甲酯(4.25g, 23.3mmol)溶于三氟乙酸

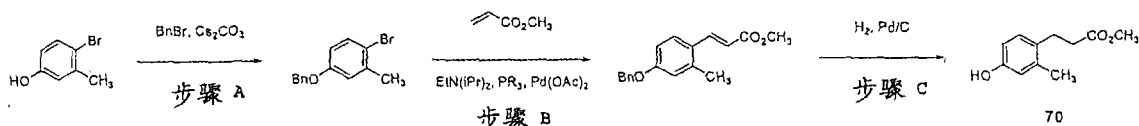
(25mL)。加入环己基四胺(5.11g, 36.5mmol)。将所得均匀混合物在 70°C 下搅拌 3 小时。冷却至室温, 浓缩至干, 得到糊状物。经硅胶色谱法处理(10%至 60%乙酸乙酯的己烷溶液), 得到(3-甲酰基-4-羟基-苯氧基)-乙酸甲酯:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10.70 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.20 (dd,  $J$  = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); MS 计算值  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 261.0, 实测值 260.9.

步骤 C: 将(3-甲酰基-4-羟基-苯氧基)-乙酸甲酯(0.26g, 1.24mmol)溶于甲醇(15mL)。加入披钨黑炭(10mg, 0.4mol%), 将混合物在氢气(1atm)下搅拌过夜。经反相 HPLC 纯化, 得到(4-羟基-3-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯 69, 为油:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.8 (m, 3H), 4.93 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

### 中间体 70: 3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯



步骤 A: 将 4-溴-3-甲基-苯酚(13.71g, 73.3mmol)溶于乙腈(100mL)。加入碳酸铯(30.46g, 93.5mmol)和苄基溴(10mL, 84.2mmol), 将混合物于室温搅拌过夜。过滤和浓缩至干, 得到 4-苄氧基-1-溴-2-甲基-苯, 为固体(23.5g, 定量)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.4 (m, 6H), 6.87 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J$  = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); 未测定质谱

步骤 B: 将 4-苄氧基-1-溴-2-甲基-苯(9.29g, 33.5mmol)溶于丙腈(80mL)。加入乙基二异丙基胺(12mL, 72.6mmol)和丙烯酸甲酯(12mL, 133mmol)。将混合物用氩气脱气, 加入三-邻甲苯基膦(4.11g, 20.1mmol)和乙酸钨(1.53g, 6.8mmol)。将混合物加热至 100°C 过夜。冷却至室温, 浓缩至干, 得到糊状物。将残余物溶于乙酸乙酯, 用水和盐水洗涤, 经



**MgSO<sub>4</sub>**干燥, 浓缩。经硅胶色谱法处理(0%至 60%乙酸乙酯的己烷溶液), 得到 **3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-丙烯酸甲酯**:

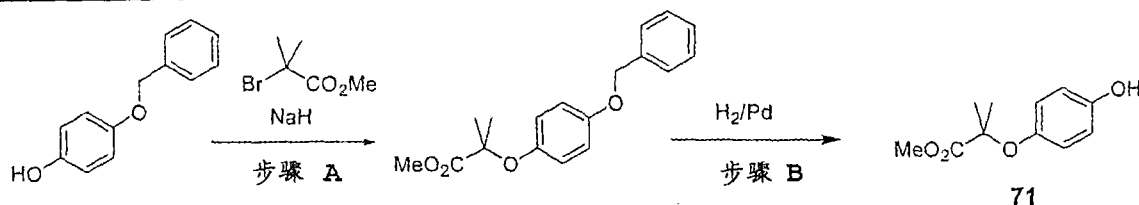
<sup>1</sup>H-

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.92 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.68 (m, 2H), 6.26 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); MS 计算值 C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>) 283.1, 实测值 283.1.

步骤 C: 将 **3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-丙烯酸甲酯(4.83g, 17mmol)**溶于甲醇(85mL)和乙酸乙酯(25mL)。加入披钨黑炭(5%, 0.51g, 1.4mol%), 将混合物在氢气下搅拌 36 小时。浓缩, 得到 **3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯 70**, 为油:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).

### 中间体 71: 2-(4-羟基-苄氧基)-2-甲基-丙酸甲酯



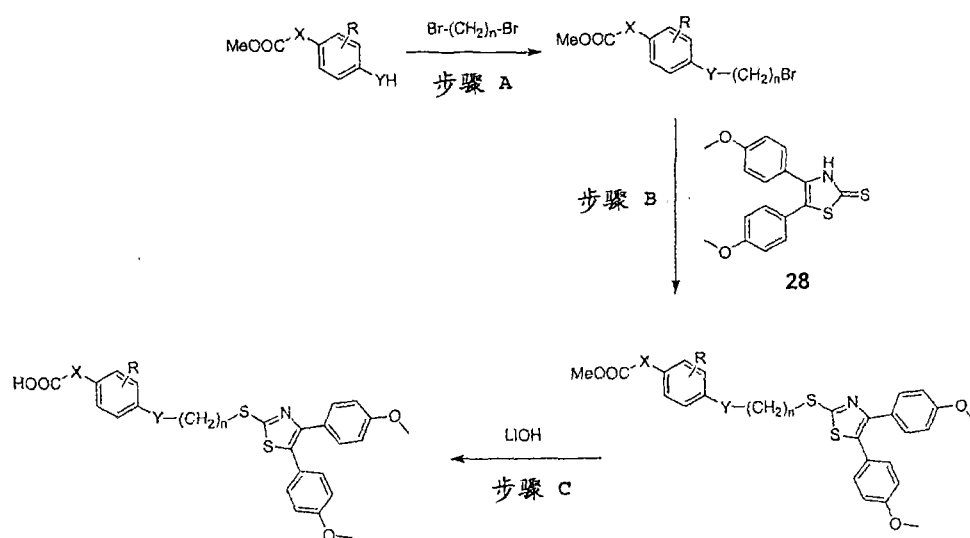
步骤 A: 将 **4-(苄氧基)苯酚(5.0g, 25mmol)**溶于 DMF (40mL)。向该溶液分批加入 NaH (60%分散液, 1.1g, 27.5mmol), 同时保持温度在室温。于室温搅拌该混悬液达 30 分钟后, 滴加α-溴异丁酸甲酯(9.05g, 50mmol)。将混合物在 50°C 下搅拌 3 小时, 然后浓缩。将剩余物用水(200mL)稀释, 用 EtOAc 萃取(3×150mL)。分离有机层, 经 MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩。粗产物经快速色谱法纯化(二氧化硅, Hex/EtOAc 梯度), 得到 **2-(4-苄氧基-苯氧基)-2-甲基-丙酸甲酯**, 为澄清的油:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.44-7.33 (m, 5H), 6.85 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.55 (s, 6H). MS 计算值 C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>) 301.1, 实测值 301.4.

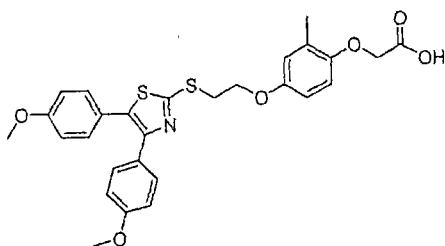
步骤 B: 将 **2-(4-苄氧基-苯氧基)-2-甲基-丙酸甲酯(0.5g, 1.7mmol)**溶于

EtOH (15mL)。加入催化量的披钨(0)炭后,使混合物接受 1atm 氢气处理,于室温搅拌 5 小时。然后将混合物通过硅藻土过滤,除去溶剂,剩余物在高真空下干燥,得到 2-(4-羟基-苯氧基)-2-甲基-丙酸甲酯 71,为微褐色油:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.76$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.69 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.53 (s, 6H). MS 计算值  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 211.1, 实测值 211.3.



实施例 A1: (4-{2-[4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基硫基]-乙氧基}-2-甲基-苯氧基)-乙酸

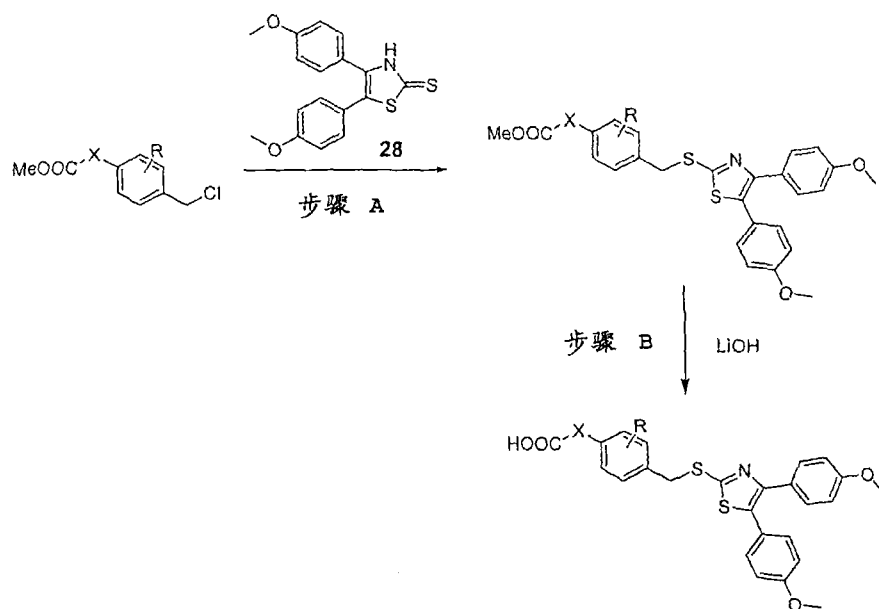


步骤 A: 将中间体 4 (0.5g, 2.8mmol)、1,2-二溴乙烷(2.4mL, 27.7mmol)和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.5g, 13.9mmol)混悬在无水丙酮中。将混合物加热至回流过夜。将反应混合物冷却至室温,过滤,真空除去溶剂。剩余物经色谱法纯化(二氧化硅, DCM/MeOH 梯度),得到[4-(2-溴-乙氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯,为白色固体:  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )的 MS 计算值 303.0, 实测值 303.2.

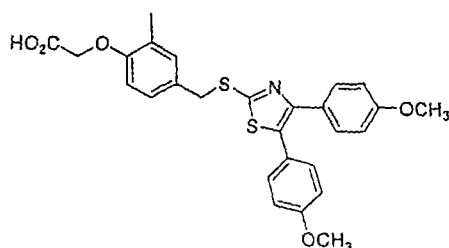
步骤 B: 将 [4-(2-溴-乙氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯 (91mg, 0.30mmol) 滴加到 NaOMe (23mg, 0.33mmol) 与中间体 28 的 EtOH (5mL) 溶液中。于室温搅拌 24 小时后, 除去溶剂, 得到粗的 (4-{2-[4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基硫基]-乙氧基}-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯。

步骤 C: 将粗的 (4-{2-[4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基硫基]-乙氧基}-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯溶于 THF (3mL), 加入 1M LiOH 的 H<sub>2</sub>O (0.6mL) 溶液, 将混合物于室温搅拌过夜。将混合物用 1M HCl 酸化, 加入 EtOAc (10mL), 有机层用 H<sub>2</sub>O 洗涤 (3×5mL)。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 在反相 HPLC 上纯化 (H<sub>2</sub>O/MeCN 梯度), 得到标题化合物 A1, 为白色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73-6.64 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.29 (t, J = 6.4 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>) 538.1, 实测值 538.4.



**实施例 B1: {4-[4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基硫基甲基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸**

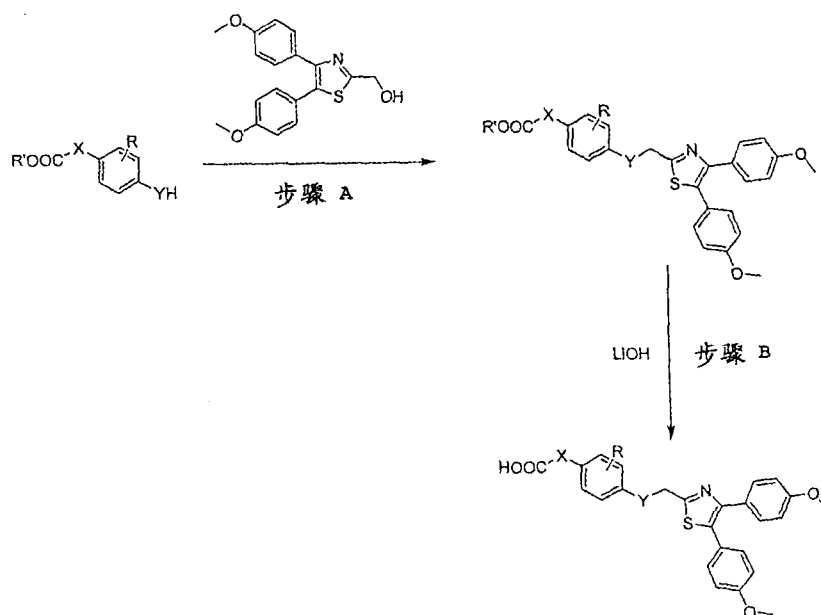


**步骤 A:** 将 NaOEt (23mg, 0.33mmol)溶于绝对 EtOH (5mL)。依次加入 4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-3H-噻唑-2-硫酮 28 (73mg, 0.30mmol)和(4-氯甲基-2-甲基-苯氧基)-乙酸乙酯(中间体 11) (100mg, 0.30mmol)。将反应物于室温搅拌 12 小时, 得到粗产物。

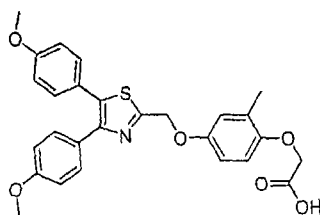
**步骤 B:** 将 2N LiOH (3.0mL)加入到步骤 A 反应混合物中, 在 60°C 下搅拌 3 小时。将反应物冷却至室温, 用 2N HCl 酸化至 pH 2-3。然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。分离有机层, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 浓缩。使产物在乙酸乙酯与己烷中重结晶, 得到标题化合物 B1, 为微黄色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.44

(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.18 (m, 4H), 6.86-6.80 (m, 4H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>) 508.12, 实测值 508.10.



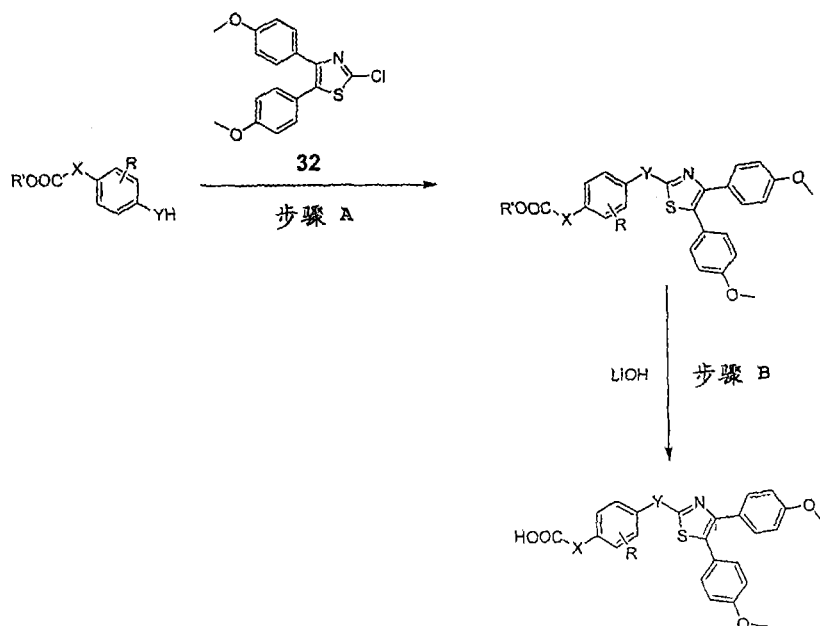
**实施例 C1: {4-[4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-  
乙酸**



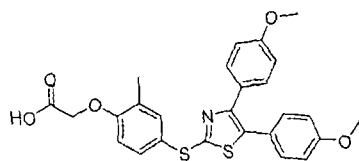
步骤 A: 将中间体 30 (25mg, 0.08mmol)、中间体 4 (18mg, 0.09mmol) 和三苯膦(30mg, 0.11mmol)溶于无水 DCM (1mL), 冷却至 0°C。缓慢加入偶氮二甲酸二乙酯(24 $\mu$ L, 0.15mmol)后, 将溶液于室温搅拌过夜。除去溶剂, 得到粗的{4-[4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯, 未经进一步纯化用于步骤 B。

步骤 B: 将粗的{4-[4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯溶于 THF (1mL), 加入 1M LiOH 的 H<sub>2</sub>O (0.2mL)溶液, 将混合物于室温搅拌过夜。将混合物用 1M HCl (0.25mL)酸化, 加入 EtOAc (10mL), 有机层用 H<sub>2</sub>O 洗涤(3 $\times$ 5mL)。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 在反相 HPLC 上纯化(H<sub>2</sub>O/MeCN 梯度), 得到标题化合物 C1, 为无色玻璃物:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91-6.75 (m, 7H), 5.30 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub>S (M+H<sup>+</sup>) 492.1, 实测值 492.4.



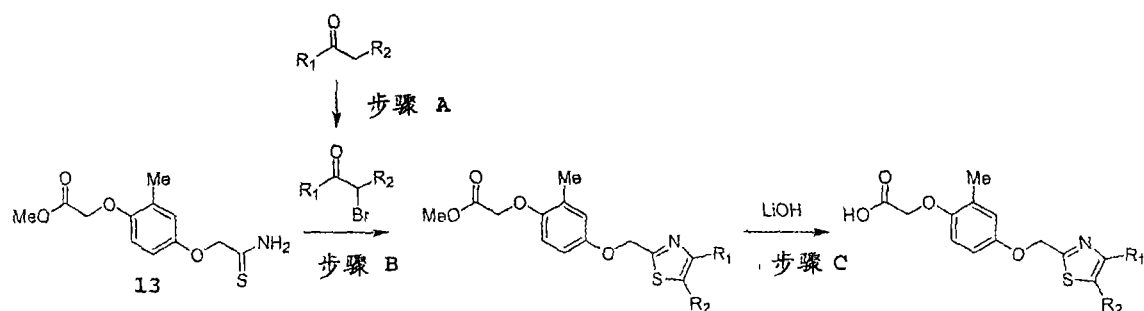
**实施例 D1: {4-[4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基硫基]-2-甲基-苯氧基}-  
乙酸**



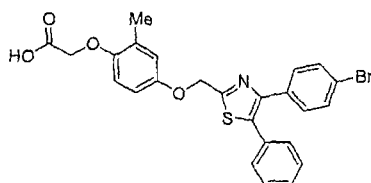
步骤 A: 将中间体 10 (28mg, 0.131mmol)、中间体 32 (40mg, 0.131mmol) 和 NaOEt (18mg, 0.262mmol) 溶于 EtOH (1mL), 于回流加热 6 小时。将混合物用 1N HCl 水溶液(1mL)酸化, 用 EtOAc 萃取(2×4mL)。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗的{4-[4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基硫基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯。

步骤 B: 然后将{4-[4,5-双-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基硫基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯溶于 THF (1mL), 用 1N LiOH (200μL) 处理, 于室温搅拌 2 小时。将混合物用 HCl 水溶液(1N, 300μL)酸化, 用 EtOAc 萃取(2×4mL), 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 在反相 HPLC 上纯化(H<sub>2</sub>O/MeCN 梯度), 得到标题化合物 D1, 为白色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.45 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>) 494.1, 实测值 494.4.



### 实施例 E1: {4-[4-(4-溴-苯基)-5-苯基-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}- 乙酸



步骤 A: 将 1-(4-溴-苯基)-2-苯基-乙酮(0.24g, 0.87mmol)溶于冰乙酸(3mL)。加入溴(50 $\mu$ L, 0.97mmol), 将混合物于室温搅拌 30 分钟。用水(40mL)稀释, 得到白色固体。过滤, 用水洗涤, 干燥, 得到 2-溴-1-(4-溴-苯基)-2-苯基-乙酮, 为白色粉末 0.30g。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.85 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H) 7.50 (dd,  $J$  = 2.0, 8.4 Hz, 2H), 7.36 (m, 3H), 6.30 (s, 1H). MS 计算值  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 354.9, 实测值 355.1.

步骤 B: 将(2-甲基-4-硫代氨基甲酰基甲氧基-苯氧基)-乙酸甲酯(中间体 13)(46mg, 0.17mmol)和 2-溴-1-(4-溴-苯基)-2-苯基-乙酮混悬在乙醇中, 加热至 75 $^\circ\text{C}$  达 18 小时。冷却至室温, 浓缩, 经色谱法纯化(二氧化硅, 10% 至 40% 乙酸乙酯的己烷溶液梯度), 得到{4-[4-(4-溴-苯基)-5-苯基-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯, 为白色固体:

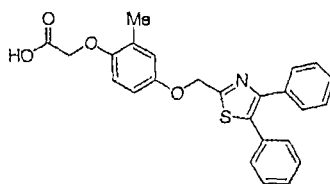
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.28 (m, 4H), 7.21 (m, 5H), 6.77 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J$  = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.13 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.17 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

步骤 C: 将{4-[4-(4-溴-苯基)-5-苯基-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸乙酯

基}-乙酸乙酯(55.2mg, 0.11mmol)溶于二噁烷。加入氢氧化锂一水合物(13.0mg, 0.31mmol)的水(0.5mL)溶液。40分钟后, 混合物变得均匀。浓缩至浆状物, 用乙酸乙酯稀释, 用10%柠檬酸溶液、水、饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 浓缩, 得到标题化合物{4-[4-(4-溴-苯基)-5-苯基-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸 E1, 为白色固体: 反相 HPLC 纯化得到纯的酸:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 12.87 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 7H), 6.95 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J$  = 2.9, 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 512.0, 实测值 512.3.

### 实施例 E2: [4-(4,5-二苯基-噻唑-2-基甲氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸



步骤 A: 就标题化合物而言, 购买中间体溴化物, 直接用于步骤 B.

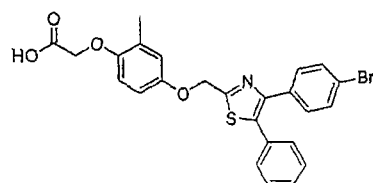
步骤 B: 将中间体 13 (20mg, 0.076mmol)和二苯乙酮基溴(23mg, 0.084mmol)溶于 EtOH (2mL), 于回流加热 2 小时。蒸发除去溶剂, 得到粗的[4-(4,5-二苯基-噻唑-2-基甲氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯, 未经进一步纯化用于步骤 C.

步骤 C: 将粗的[4-(4,5-二苯基-噻唑-2-基甲氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯溶于 THF (1mL), 加入 1M LiOH 的  $\text{H}_2\text{O}$  (0.2mL)溶液, 将混合物于室温搅拌 1 小时。将混合物用 1M HCl (0.25mL)酸化, 加入 EtOAc (10mL), 有机层用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩, 在反相 HPLC 上纯化( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  梯度), 得到标题化合物 E2, 为白色固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.40 (m, 2H), 7.23 (m, 8H), 6.82 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J$  = 3.0, 8.9 Hz, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 432.1, 实测值 432.4.



### 实施例 E3: {4-[4-(4-溴-苯基)-5-苯基-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}- 乙酸

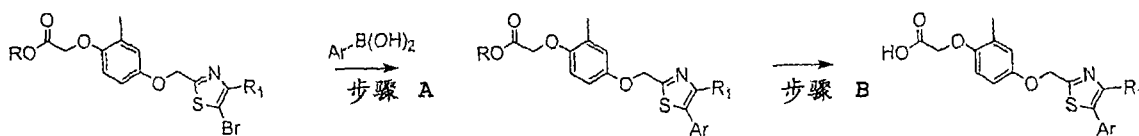


步骤 A: 将 1-(4-溴-苯基)-2-苯基-乙酮(275mg, 1.00mmol)溶于 DCM (2mL)。加入三溴化吡啶鎓(352mg, 1.1mmol), 将混合物于室温搅拌 2 小时。然后将混合物用 DCM (1mL)稀释, 用 H<sub>2</sub>O (2mL)洗涤。在真空中浓缩有机层, 得到粗的 1-(4-溴-苯基)-2-溴-2-苯基-乙酮, 为黄色固体, 未经进一步纯化用于步骤 B。

步骤 B: 在微波仪器中, 将 1-(4-溴-苯基)-2-溴-2-苯基-乙酮(43mg, 0.12mmol)与(2-甲基-4-硫代氨基甲酰基甲氧基-苯氧基)-乙酸甲酯(中间体 13) (32mg, 0.12mmol)在 EtOH (1mL)中的混合物在 180°C 下加热 5 分钟。所得溶液直接用于下一步骤。

步骤 C: 向来自步骤 B 的溶液中加入 THF (2mL)和 1N LiOH (0.5mL)。将混合物于室温搅拌过夜, 然后用 1N HCl (1mL)酸化。反应混合物用 EtOAc (3mL)萃取, 分离有机层, 在真空中浓缩。将剩余物溶于 DMSO (1mL), 在反相 HPLC 上纯化(H<sub>2</sub>O/MeCN 梯度), 得到标题化合物 E59, 为白色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ = 7.54-7.31 (m, 9H), 6.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>BrNO<sub>4</sub>S (M+H<sup>+</sup>) 510.0, 实测值 510.3.



38 R1 = 4-甲氧基苯基

40 R1 = 2-萘基

41 R1 = 4-联苯基

42 R1 = 4-吗啉代苯基

46 R1 = 苯并[3,4]-噁唑-2-酮

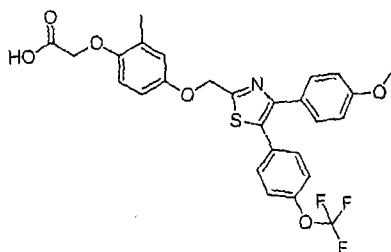
47 R1 = 苯并[3,4]-二噁烯

48 R1 = 4-乙酰氨基-苯基

49 R1 = 2'-甲基苯并[3,4]-噁唑

- 43 R1 = 苯并[3,4]间二氧杂环戊烯 51 R1 = 4-(三氟甲氧基)苯基  
 44 R1 = 3-氟, 4-甲氧基苯基 52 R1 = 4-三氟甲基苯基  
 45 R1 = 苯并[3,4]-噁嗪-3-酮 53 R1 = 3-吡啶基

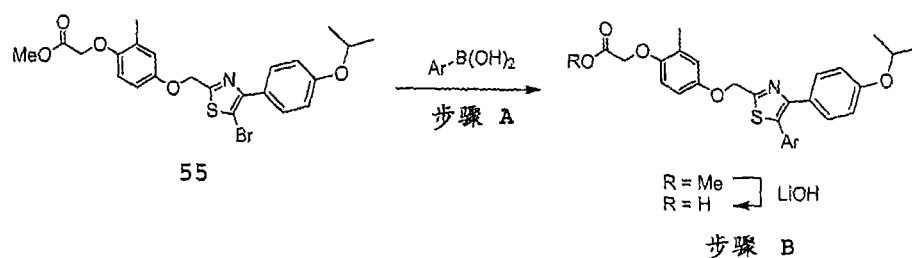
实施例 F1: {4-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸



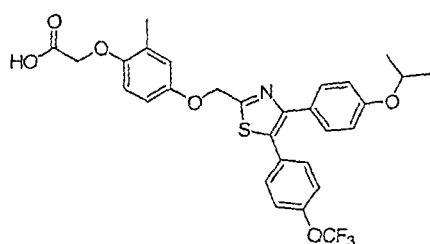
步骤 A: 将中间体 38 (21mg, 0.042mmol)、4-三氟甲氧基苯基硼酸 (10.3mg, 0.050mmol)和碳酸钠(13mg, 0.126mmol)溶于水(120 $\mu$ L)、乙醇(90 $\mu$ L)和 1,2-二甲氧基乙烷(360 $\mu$ L), 向混合物通入氩气脱气 2 分钟。加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10mol%), 在密封试管中使混合物接受微波(180 $^{\circ}$ C)处理 5 分钟。将混合物用饱和水(5mL)稀释, 萃取到 EtOAc (10mL)中, 用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗的{4-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯, 未经进一步纯化用于步骤 B。

步骤 B: 将{4-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯溶于 THF (1mL), 加入 1M LiOH 的 H<sub>2</sub>O (0.2mL)溶液, 将混合物于室温搅拌 1 小时。将混合物用 1M HCl (0.25mL)酸化, 加入 EtOAc (10mL), 有机层用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 在反相 HPLC 上纯化(H<sub>2</sub>O/MeCN 梯度), 得到标题化合物 F1, 为白色固体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS 计算值 C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>S (M+H<sup>+</sup>) 546.1, 实测值 546.3.



**实施例 G1: {4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸**

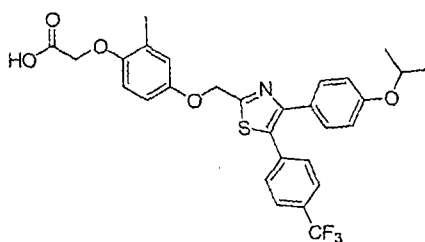


步骤 A: 将中间体 55 (21mg, 0.041mmol)、4-三氟甲氧基苯基硼酸 (10.3mg, 0.050mmol)和碳酸钠(13mg, 0.126mmol)溶于水(120 $\mu$ L)、乙醇(90 $\mu$ L)和 1,2-二甲氧基乙烷(360 $\mu$ L), 向混合物通入氩气脱气 2 分钟。加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10mol%), 在密封试管中使混合物接受微波(170 $^{\circ}$ C)处理 5 分钟。将混合物用水(5mL)稀释, 萃取到 EtOAc (10mL)中, 用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到粗的{4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯, 未经进一步纯化用于步骤 B。

步骤 B: 将{4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯溶于 THF (1mL), 加入 1M LiOH 的 H<sub>2</sub>O (0.2mL)溶液, 将混合物于室温搅拌 1 小时。将混合物用 1M HCl (0.25mL)酸化, 加入 EtOAc (10mL), 有机层用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 在反相 HPLC 上纯化(H<sub>2</sub>O/MeCN 梯度), 得到标题化合物 G1, 为白色固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 574.1, 实测值 574.1.

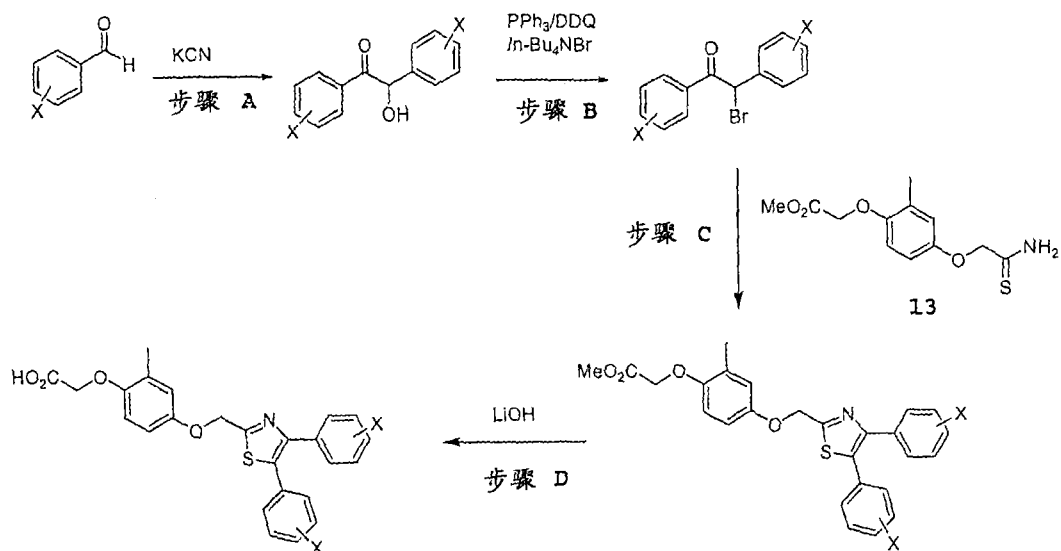
**实施例 G2: {4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸**



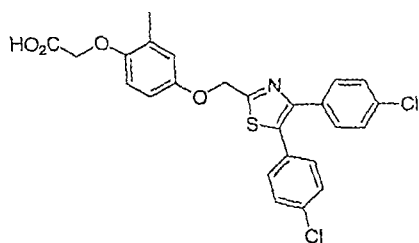
步骤 A: 将中间体 55 (21mg, 0.04mmol)、4-三氟甲基苯基硼酸(9.5mg, 0.05mmol)和碳酸钠(13mg, 0.13mmol)溶于水(120 $\mu\text{L}$ )、乙醇(90 $\mu\text{L}$ )和 1,2-二甲氧基乙烷(360 $\mu\text{L}$ )。向混合物通入氩气脱气 2 分钟。加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10mol%), 在密封试管中使混合物接受微波(170 $^\circ\text{C}$ )处理 5 分钟。将混合物用水(5mL)稀释, 萃取到 EtOAc (10mL)中, 用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩, 得到粗的{4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯, 未经进一步纯化用于步骤 B。

步骤 B: 将{4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯溶于 THF (1mL), 加入 1M LiOH 的  $\text{H}_2\text{O}$  (0.2mL)溶液, 将混合物于室温搅拌 1 小时。将混合物用 1M HCl (0.25mL)酸化, 加入 EtOAc (10mL), 有机层用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩, 在反相 HPLC 上纯化( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  梯度), 得到标题化合物 G2, 为白色固体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta =$   
 7.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 2.8$   
 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.90 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H),  
 5.41 (s, 2H), 4.67 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H). MS 计算值  
 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 558.1, 实测值 558.2.



### 实施例 H1: {4-[4,5-双-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸



步骤 A: 向 4-氯-苯甲醛(0.57g, 2.04mmol)的 EtOH (8mL)溶液中加入 KCN (18.0mg, 0.27mmol)的水(4mL)溶液。将混合物于回流加热 7 小时, 然后冷却至室温, 用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩。残余物经快速色谱法纯化, 用 40% 乙醚/己烷洗脱, 得到固体:

NMR

(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta =$  7.83 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 5.88 (s, 1H),  
 4.50 (bro. 1H). MS 计算值  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{OCl}_2$  ( $\text{M}-\text{OH}$ ) 263.0, 实测值 262.9.

步骤 B: 向 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(242mg, 1.07mmol)与三苯膦 (280mg, 1.07mmol)的无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL)溶液依次加入四丁基溴化铵

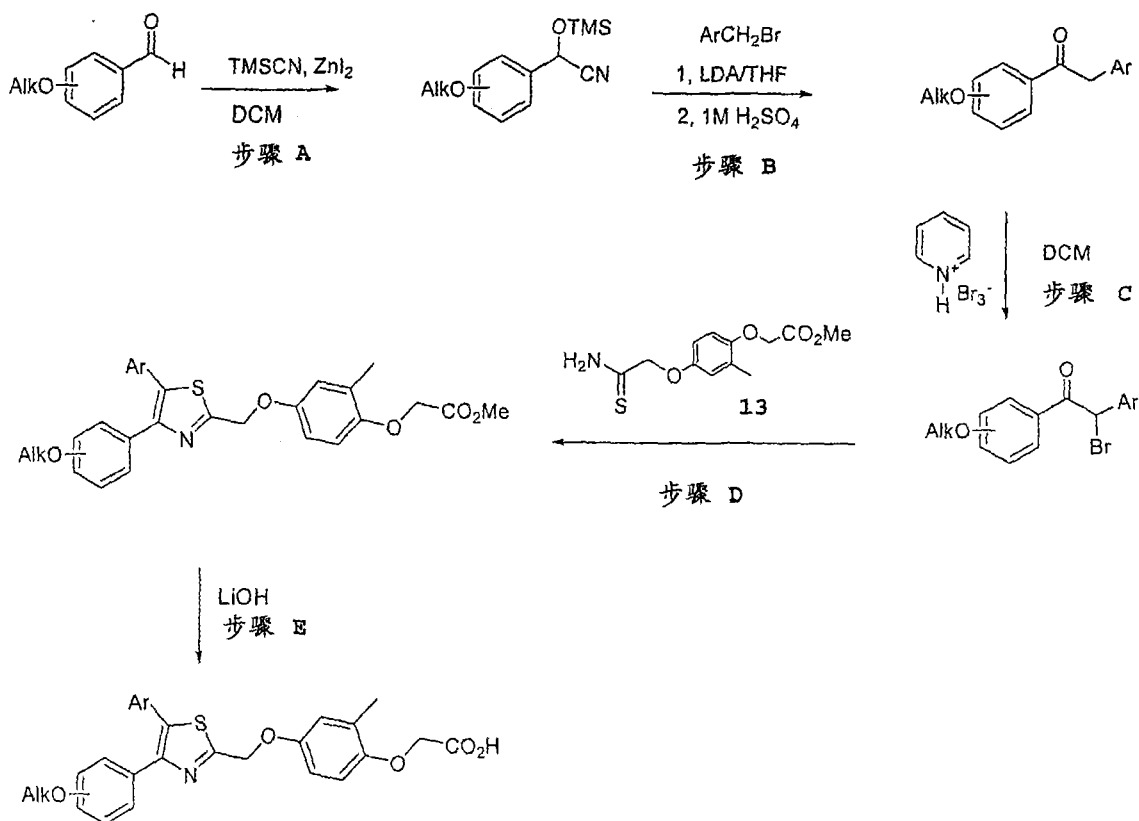
(344mg, 1.07mmol)和 1,2-双-(4-氯-苯基)-2-羟基-乙酮(200mg, 0.71mmol)。将混悬液于室温搅拌 1.5 小时。在真空中浓缩所得褐色溶液，经快速色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯 5:1)，得到 2-溴-1,2-双-(4-氯-苯基)-乙酮，为无色的油：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.29 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H). MS 计算值  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{OCl}_2$  (M-Br $^-$ ) 263.0, 实测值 262.9.

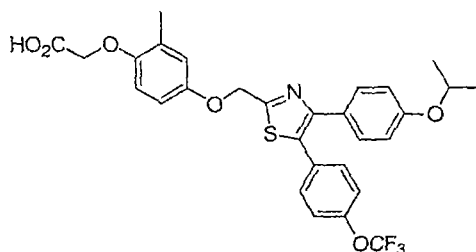
步骤 C: 使 2-溴-1,2-双-(4-氯-苯基)-乙酮(44.0mg, 0.13mmol)、(2-甲基-4-硫代氨基甲酰基甲氧基-苯氧基)-乙酸甲酯 13 (34.0mg, 0.13mmol)与 EtOH (1mL)的混合物接受微波(180°C)处理 5 分钟。所得溶液直接用于下一步骤。

步骤 D: 将步骤 C 的粗的{4-[4,5-双-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯溶于 THF (1mL)和  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5mL)。加入 LiOH. $\text{H}_2\text{O}$  (53.7mg, 0.64mmol)。将混合物于室温搅拌 2 小时。然后用 1N HCl 酸化。加入 EtOAc (20mL)，萃取产物。将有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ )，过滤，浓缩，在反相 HPLC 上纯化( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  梯度)，得到标题化合物 H1，为白色固体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 7.45 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 4H), 6.91 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.85-6.76 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$  (M+ $\text{H}^+$ ) 500.04, 实测值 501.00.



实施例 J1: {4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸



步骤 A: 将 4-异丙氧基-苯甲醛(5.0g, 30.45mmol)和三甲基硅烷基氰(3.02g, 30.45mmol)溶于无水 DCM (50mL)。将溶液冷却至 0°C, 然后加入碘化锌(42.76mg, 1.13mmol)。然后将反应混合物温热至室温, 保持搅拌过夜。将混合物浓缩, 重新溶于乙醚, 通过活性炭过滤。将滤液干燥(MgSO<sub>4</sub>), 浓缩, 得到(4-异丙氧基-苯基)-三甲基硅烷氧基-乙腈, 为无色的油:

<sup>1</sup>H-NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 1.13 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 0.00 (s, 9H). MS 计算值 C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Si, (M<sup>+</sup>) 263.1, 实测值 237.1 (M-CN).

步骤 B: 将(4-异丙氧基-苯基)-三甲基硅烷氧基-乙腈(1.0g, 3.78mmol)溶于无水 THF (8mL)。在-78°C 下将该溶液滴加到 LDA (2M THF 溶液, 1.89mL)的 THF (4mL)溶液中。将反应混合物搅拌 0.5 小时, 继之以加入 4-(三氟甲氧基)苄基溴(0.97g, 3.78mmol)的 THF (2mL)溶液。使反应混合物温热至室温, 保持搅拌 18 小时。将反应混合物倒入 H<sub>2</sub>O (10mL)中, 用 EtOAc 萃取三次。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 浓缩。将残余物重新溶于 MeOH (10mL), 然后加入 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1M, 4mL)。于室温搅拌过夜后, 向反应混合物加入 1N NaOH 调节至 pH 10, 然后用 EtOAc 萃取三次。合并有机层, 用 H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 得到粗的 1-(4-异丙氧基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮, 未经纯化直接用于下一步骤。 $C_{18}H_{18}F_3O_3$  (M+H<sup>+</sup>)的 MS 计算值 339.1, 实测值 339.4。

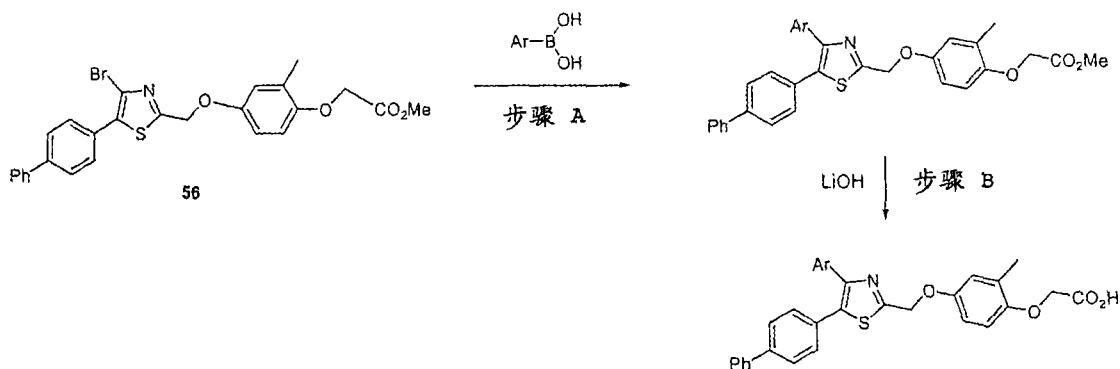
步骤 C: 将粗的 1-(4-异丙氧基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮 (100mg)溶于 DCM (2mL)。加入三溴化吡啶鎓(94.5mg, 0.30mmol)。将反应混合物于室温搅拌 2 小时。除去溶剂, 得到粗的 2-溴-1-(4-异丙氧基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮, 未经纯化直接用于下一步骤。 $C_{18}H_{17}BrF_3O_3$  (M+H<sup>+</sup>)的 MS 计算值 417.0, 实测值 417.3。

步骤 D: 在 5mL 微波反应小瓶中, 将粗的 2-溴-1-(4-异丙氧基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮溶于 EtOH (1.0mL)。加入(2-甲基-4-硫代氨基甲酰基甲氧基-苯氧基)-乙酸甲酯 13 (79.6mg, 0.30mmol), 密封小瓶。接受微波处理(5 分钟, 180°C)后, 得到粗的{4-[4-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯, 未经纯化直接用于下一步骤。 $C_{30}H_{29}F_3NO_6S$  (M+H<sup>+</sup>)的 MS 计算值 588.2, 实测值 588.1。

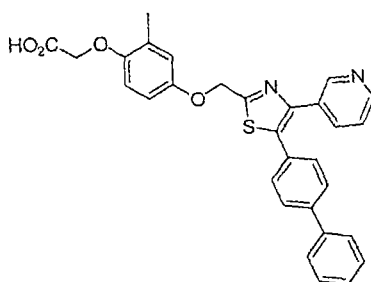
步骤 E: 向步骤 D 的反应混合物加入 THF (0.8mL)、H<sub>2</sub>O (0.5mL)和 LiOH.H<sub>2</sub>O (62mg, 1.48mmol)。将反应混合物于室温搅拌 1 小时, 然后在反相 HPLC 上纯化(H<sub>2</sub>O/MeCN 梯度), 得到标题化合物 J1, 为白色固体:



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta = 7.34$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 574.1, 实测值 574.2.



### 实施例 K1: 4-(5-(4-联苯-4-基-4-吡啶-3-基-噻唑-2-基甲氧基)-2-甲基-苯氧基)-乙酸

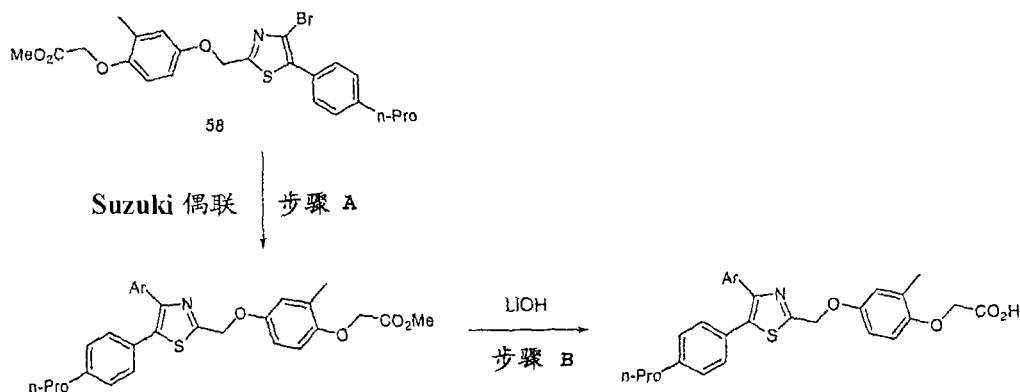


步骤 A: 在密封的小瓶中, 将[4-(5-(4-联苯-4-基-4-溴-噻唑-2-基甲氧基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(56) (10.0mg, 0.019mmol)、3-吡啶硼酸(3.7mg, 0.023mmol)、四(三苯膦)钯(2.2mg, 0.0019mmol)、碳酸钾(10.5mg, 76.0mmol)、1,4-二噁烷(1mL)、EtOH (0.3mL)与  $\text{H}_2\text{O}$  (0.2mL)的混合物加热至  $120^\circ\text{C}$ , 在该温度下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 未经进一步纯化用于下一步骤。 $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )的 MS 计算值 523.2, 实测值 523.2。

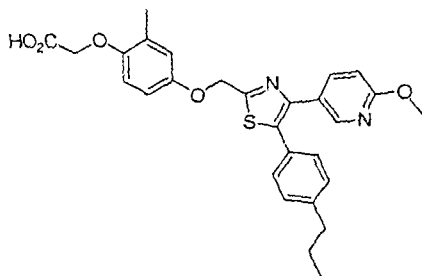
步骤 B: 向步骤 A 反应混合物加入  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (4.0mg, 0.095mmol)。将混合物于室温搅拌 2 小时, 然后过滤。滤液在反相 HPLC 上纯化 ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  梯度), 得到标题化合物 K1, 为白色固体:



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 8.13 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J$  = 2.4 Hz,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 547.1, 实测值 547.1.



**实施例 M1: {4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-丙基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸**



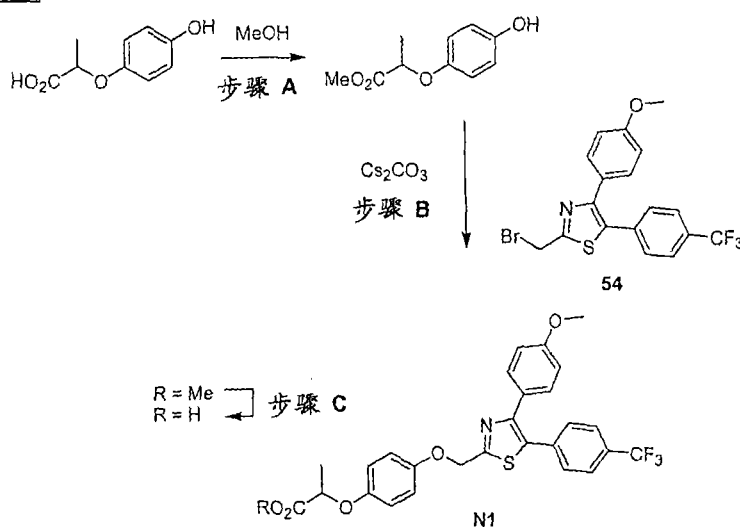
步骤 A: 在密封的小瓶中, 使{4-[4-溴-5-(4-丙基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯 58 (20mg, 0.041mmol)、2-甲氧基-5-吡啶硼酸(12.5mg, 0.082mmol)、四(三苯膦)钯(4.7mg, 0.0041mmol)、碳酸钾(1.0N, 0.16mL, 0.16mmol)、1,4-二噁烷(0.6mL)与 EtOH (0.3mL)的混合物接受微波处理(5分钟,  $170^\circ\text{C}$ )。得到粗的{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-丙基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯, 未经纯化直接用于下一步骤。 $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )的 MS 计算值 519.2, 实测值 519.2。

步骤 B: 向步骤 A 反应混合物加入 LiOH·H<sub>2</sub>O (17.0mg, 0.41mmol)、MeOH (0.4mL)、THF (0.3mL)和 H<sub>2</sub>O (0.2mL)。将混合物于室温搅拌 2

小时，然后过滤。滤液在反相 HPLC 上纯化(H<sub>2</sub>O/MeCN 梯度)，得到标题化合物 M1，为白色固体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 8.12 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 4H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73-6.66 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.61-1.51 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS 计算值 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (M+H<sup>+</sup>) 505.2, 实测值 505.2.

### 实施例 N1: 2-{4-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸



步骤 A: 将 2-(4-羟基-苯氧基)-丙酸(25mg, 0.14mmol)溶于 MeOH (20mL)。加入噻吩基氯(5 $\mu$ L, 0.06mmol)，将溶液在 60°C 下搅拌 2 小时。在真空下除去溶剂，得到粗的 2-(4-羟基-苯氧基)-丙酸甲酯，为白色固体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS 计算值 C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>) 197.1, 实测值 197.4.

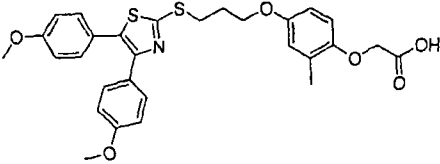
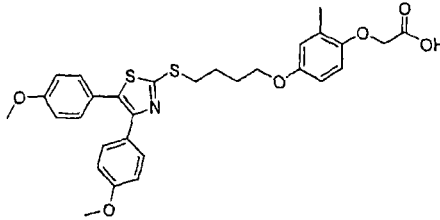
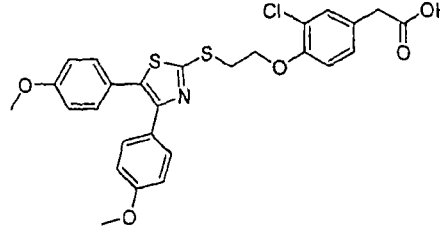
步骤 B: 将 2-(4-羟基-苯氧基)-丙酸甲酯(27mg, 0.14mmol)和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (137mg, 0.42mmol)加入到中间体 54 (60mg, 0.14mmol)的 MeCN (5mL)溶液中。将混合物于室温搅拌 3 小时。将混合物过滤后，浓缩有机溶液，得到粗的 2-{4-[4-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-2-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸甲酯，未经进一步纯化用于下一步骤。

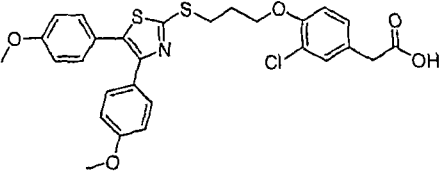
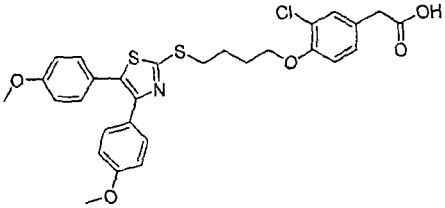
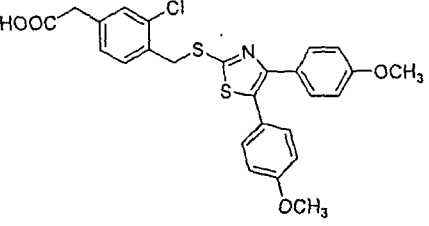
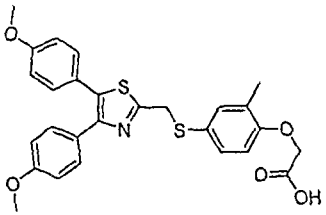
步骤 C: 向步骤 B 粗产物加入 THF (2mL)和 1N LiOH (0.5mL)。将混合物于室温搅拌过夜,然后用 1N HCl (1mL)酸化。反应混合物用 EtOAc (3mL)萃取,分离有机层,在真空中浓缩。将剩余物溶于 DMSO (1mL),在反相 HPLC 上纯化(H<sub>2</sub>O/MeCN 梯度),得到标题化合物 N1,为白色固体:

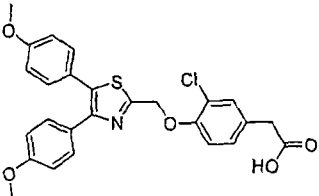
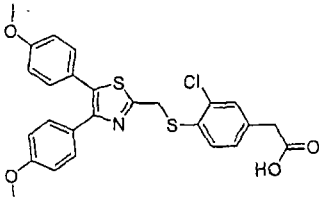
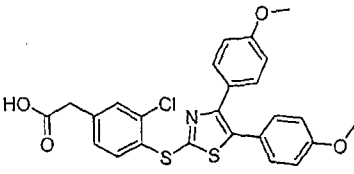
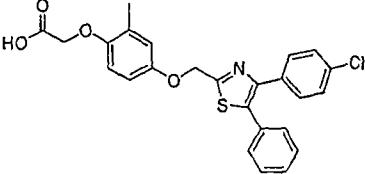
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95-6.83 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 4.69 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS 计算值 C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S (M+H<sup>+</sup>) 530.1, 实测值 530.4.

重复上述实施例所述工艺,使用适当的原料,得到下列式 I 化合物,如表 1 所示。

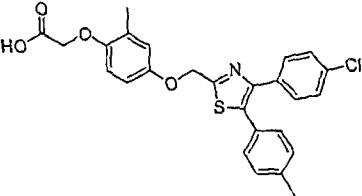
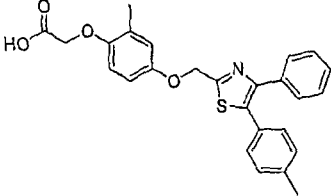
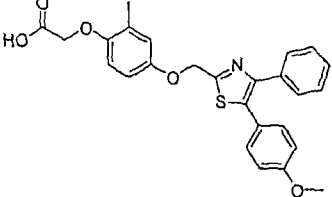
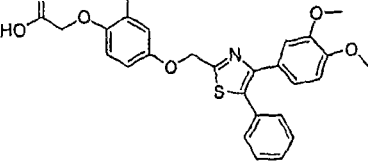
表 1

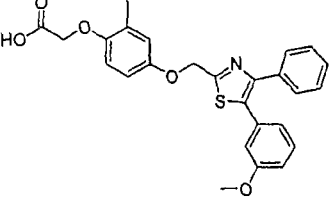
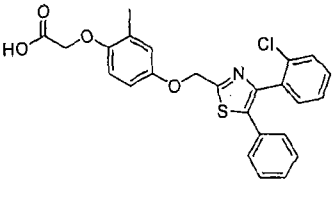
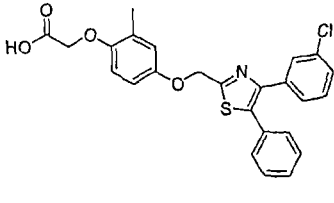
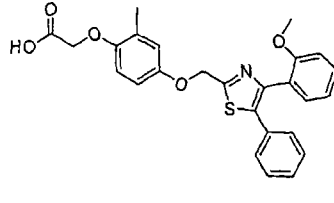
化合物 编号	化合物结构	物理数据 $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (DMSO- $d_6$ ) 和 / 或 MS (m/z)
A2		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ = 7.34 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 6.73-6.63 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.06 (t, $J$ = 5.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{S}_2$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 552.1, 实测值 552.4.
A3		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ = 7.34 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 7.16 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 6.80 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 6.72-6.61 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 3.95 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 4H). MS 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_6\text{S}_2$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 566.2, 实测值 566.4.
A4		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ = 7.37-6.82 (m, 11H), 4.42 (t, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (t, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H). MS 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClNO}_5\text{S}_2$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 542.1, 实测值 542.3.

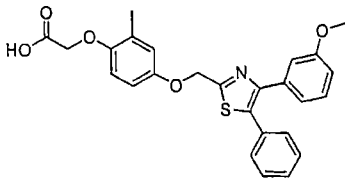
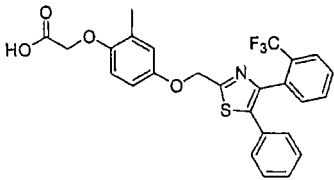
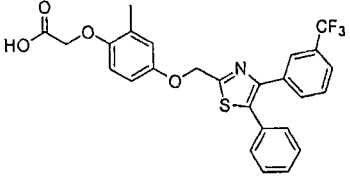
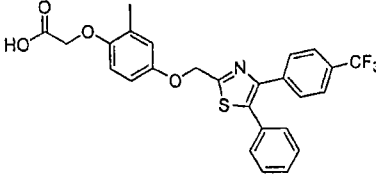
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
A5		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.35-6.80 (m, 11H), 4.19 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (m, 2H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> ClNO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 556.1, 实测值 556.4.
A6		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.36-6.80 (m, 11H), 4.10 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.08-1.98 (m, 4H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> ClNO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 570.1, 实测值 570.4.
B2		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.51-7.45 (m, 3H), 7.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 1.2 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.802 (s, 3H), 3.809 (s, 3H), 3.62 (s, 2H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClNO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 512.0, 实测值 512.00.
C2		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.74-6.63 (m, 11H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 508.1, 实测值 508.4.

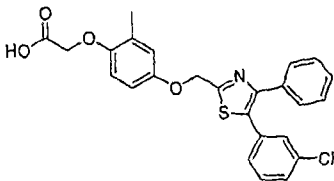
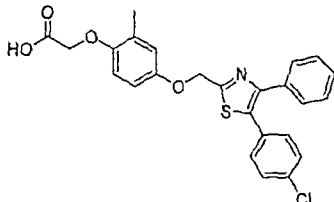
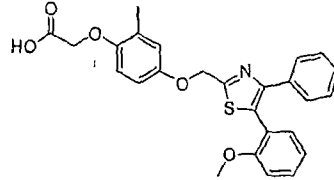
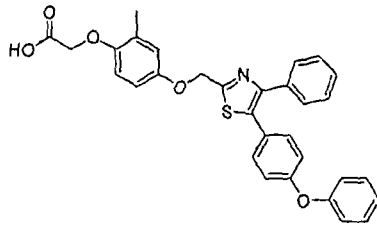
化合物编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
C3		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.74-6.80 (m, 11H), 5.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 2H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 496.1, 实测值496.3.
C4		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.74-6.78 (m, 11H), 4.51 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 2H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClNO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 512.1, 实测值512.3.
D2		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 3.77 (s, 6H), 3.64 (s, 2H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 498.0, 实测值498.3.
E48		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.46-7.31 (m, 9H), 6.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClNO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 466.1, 实测值 466.3.

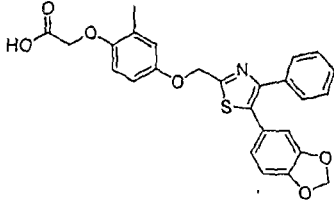
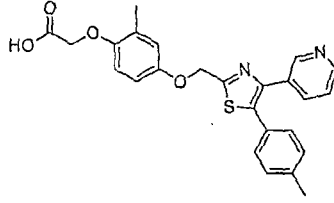
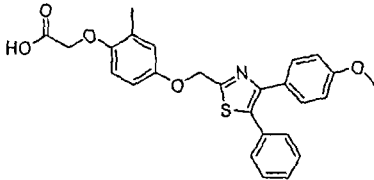


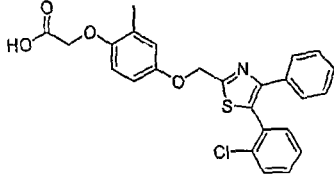
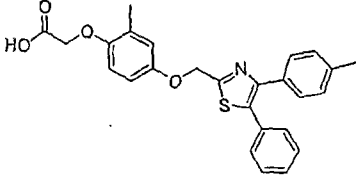
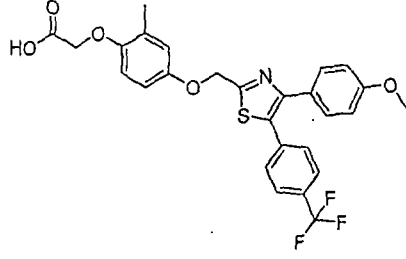
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
E49		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.46-7.08 (m, 8H), 6.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.69 (m, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClNO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 480.1, 实测值 480.3.
E60		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.46-7.19 (m, 9H), 6.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 446.1, 实测值 446.4.
E61		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.47-7.26 (m, 7H), 6.95 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 462.1, 实测值 462.4.
E62		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.50-7.44 (m, 5H), 7.09-6.85 (m, 6H), 5.46 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 492.1, 实测值 492.4.

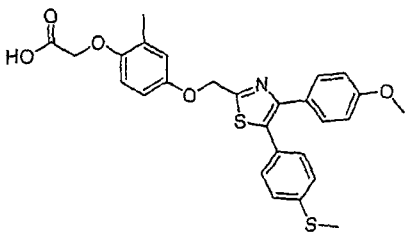
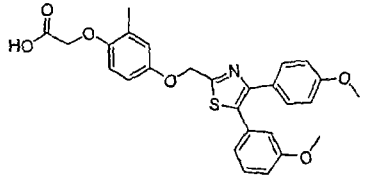
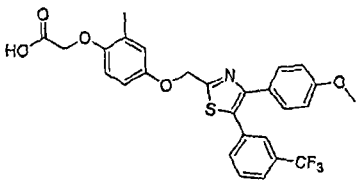
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
E63		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.45-7.26 (m, 6H), 6.94-6.76 (m, 6H), 5.37 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 462.1, 实测值 462.4.
E64		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.54-7.19 (m, 9H), 6.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClNO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 466.1, 实测值 466.3.
E65		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.46-7.27 (m, 9H), 6.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClNO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 466.1, 实测值 466.3.
E66		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.39-7.19 (m, 7H), 7.01-6.96 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 462.1, 实测值 462.4.

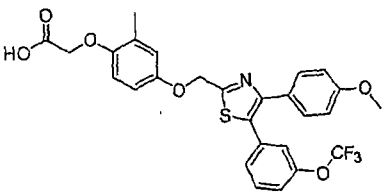
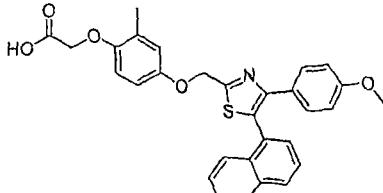
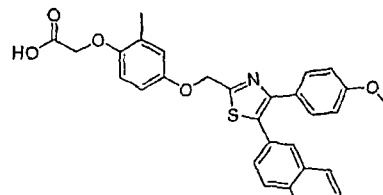
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
E67		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.41-7.22 (m, 7H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 462.1, 实测值 462.4.
E68		MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 500.1, 实测值 500.4.
E69		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.75-7.34 (m, 9H), 6.98 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 500.1, 实测值 500.3.
E70		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.71-7.63 (m, 4H), 7.44-7.33 (m, 5H), 6.97 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 500.1, 实测值 500.4.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS ( <i>m/z</i> )
E71		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.46-7.26 (m, 9H), 6.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClNO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 466.1, 实测值 466.3.
E72		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.47-7.30 (m, 9H), 6.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClNO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 466.1, 实测值 466.3.
E73		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.43-7.12 (m, 8H), 6.97-6.79 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 462.1, 实测值 462.4.
E74		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.45-7.31 (m, 8H), 7.17-6.78 (m, 9H), 5.38 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 524.2, 实测值 524.4.

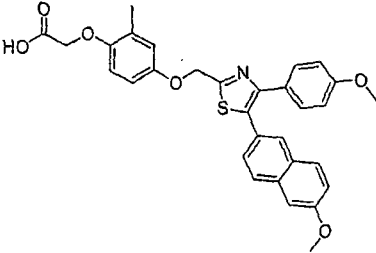
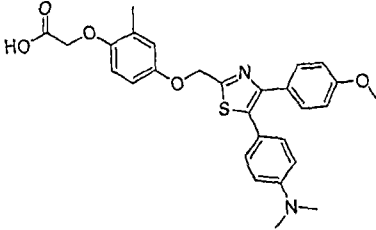
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
E75		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.48-7.30 (m, 5H), 6.96-6.78 (m, 6H), 6.06 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 476.1, 实测值 476.4.
E76		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 8.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 1.4 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz), 7.47 (dd, J = 5.0 Hz, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 447.1, 实测值 447.4.
E87		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.40-7.34 (m, 7H), 6.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.87 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 462.1, 实测值 462.4.

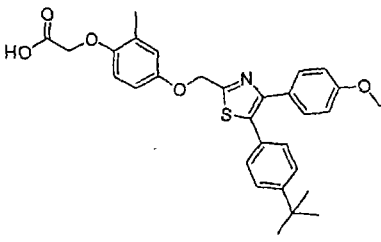
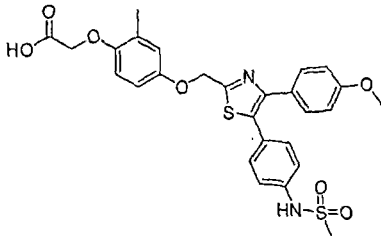
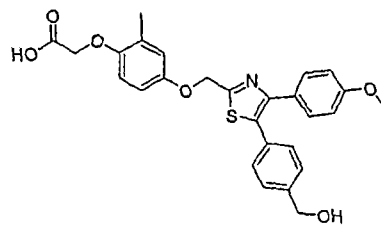
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
E90		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.62-7.25 (m, 9H), 6.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClNO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 466.1, 实测值 466.3.
E91		<sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ = 7.40-7.33 (m, 7H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.0 Hz, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 446.1, 实测值 446.4.
F2		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 3.0, 8.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 530.1, 实测值 530.3.

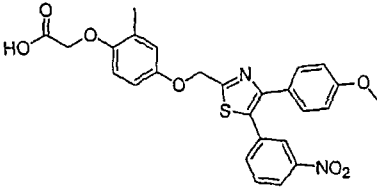
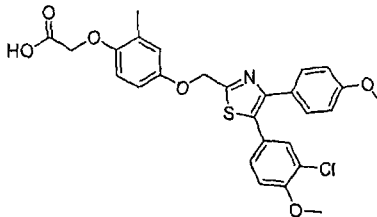
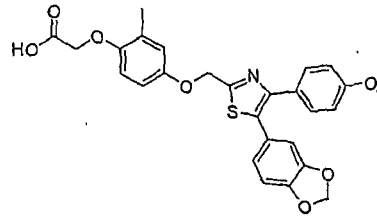
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F3		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 3.1, 8.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 508.1, 实测值 508.3.
F4		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.86 (m, 4H), 6.77 (dd, J = 3.1, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 492.1, 实测值 492.4.
F5		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 530.1, 实测值 530.4.

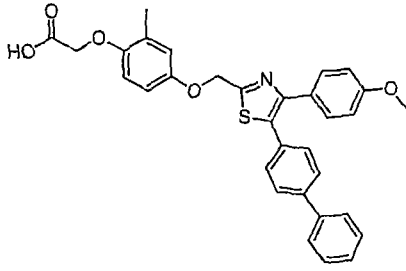
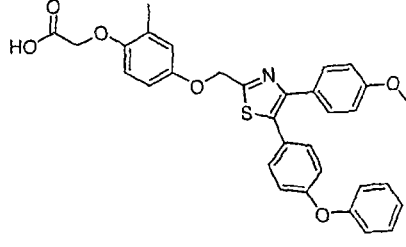
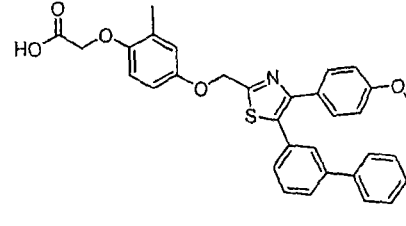
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F6		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 546.1, 实测值 546.0.
F7		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.91 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 512.2, 实测值 512.1.
F8		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.88 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 512.2, 实测值 512.1.

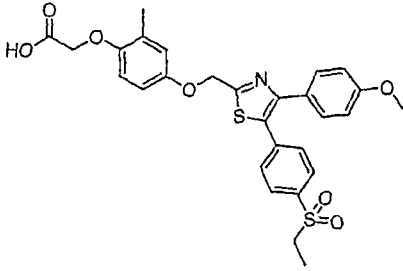
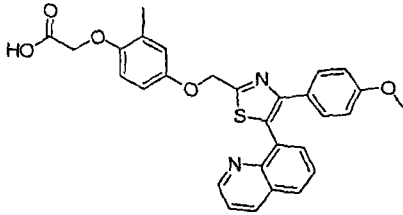


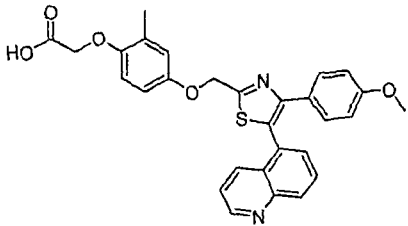
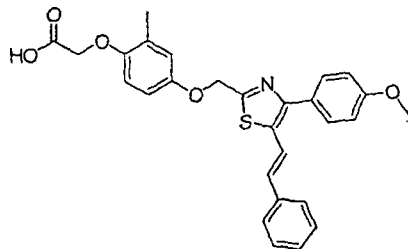
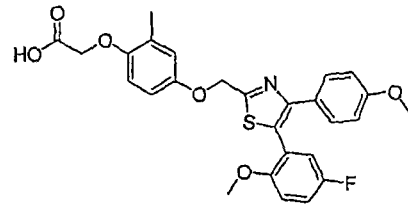
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F9		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 542.2, 实测值 542.4.
F10		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.22 (s, 6H), 2.39 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 505.2, 实测值 505.4.

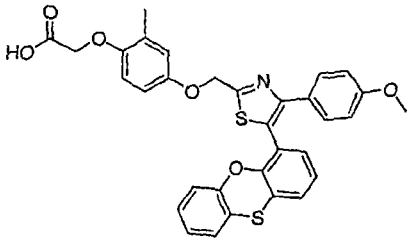
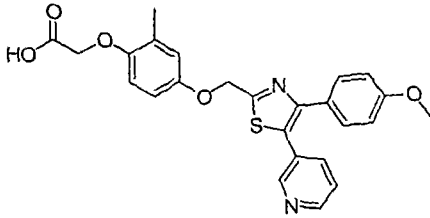
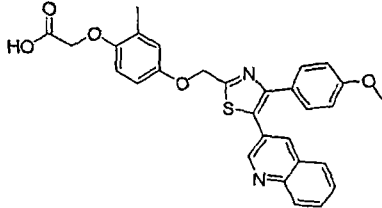
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F11		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 518.2, 实测值 518.4.
F12		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 9.98 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 555.1, 实测值 555.3.
F13		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (s, 4H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 492.1, 实测值 492.4.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F14		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 8.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 507.1, 实测值 507.4.
F15		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (m, 3H), 6.76 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> ClNO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 526.1, 实测值 526.3.
F16		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (m, 3H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>7</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 506.1, 实测值 506.4.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F17		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 7H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 538.2, 实测值 538.4.
F18		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 554.2, 实测值 554.4.
F19		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.56 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.40 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 6.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 538.2, 实测值 538.1.

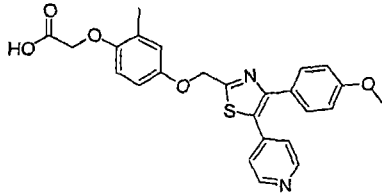
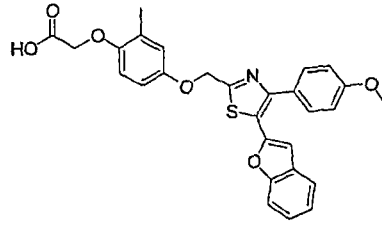
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F20		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>7</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 554.1, 实测值 554.0.
F21		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 9.10 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.67 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 513.1, 实测值 513.0.

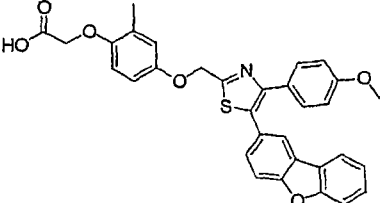
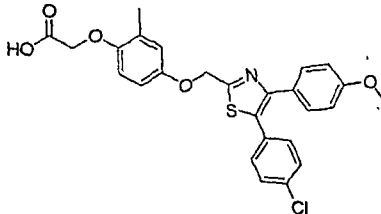
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F22		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 9.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 513.1, 实测值 513.4.
F23		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 488.1, 实测值 488.4.
F24		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 0.7H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1.3H), 6.70-7.02 (m, 8H), 5.36 (s, 1.3H), 5.27 (s, 0.7H), 4.63 (s, 2H), 3.86 (s, 1.1H), 3.80 (s, 1.9H), 3.66 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> FNO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 510.1, 实测值 510.0.

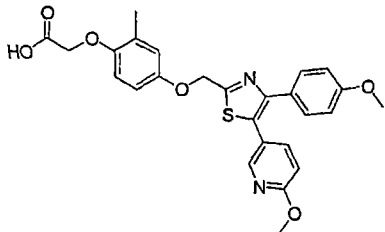
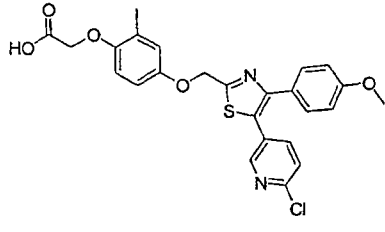
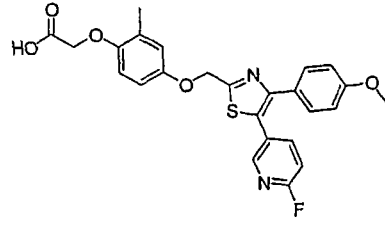
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F25		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.00 (m, 5H), 6.80 (m, 3H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 584.1, 实测值 584.0.
F26		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (m, 3H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 463.1, 实测值 463.0.
F27		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 513.1, 实测值 513.0.

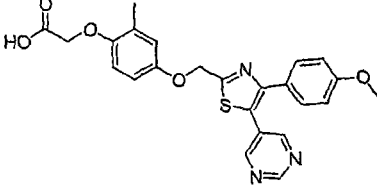
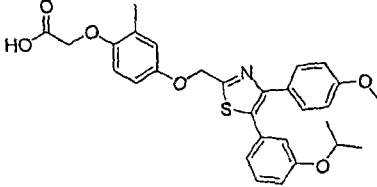
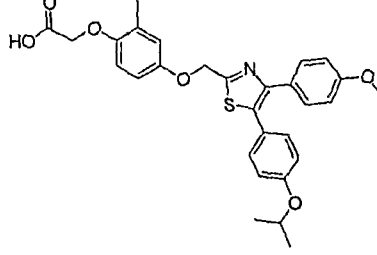


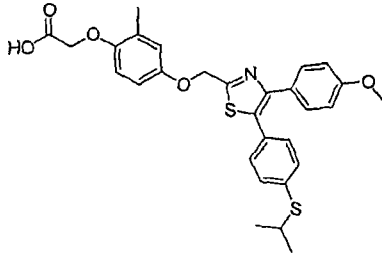
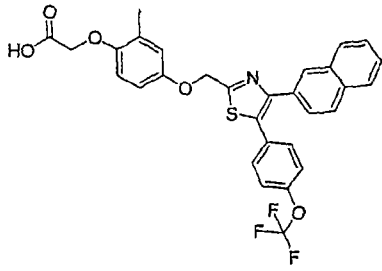


化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F31		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 463.1, 实测值 463.1.
F32		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 502.1, 实测值 502.3.

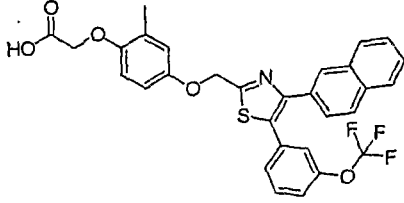
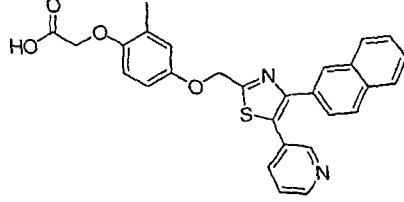
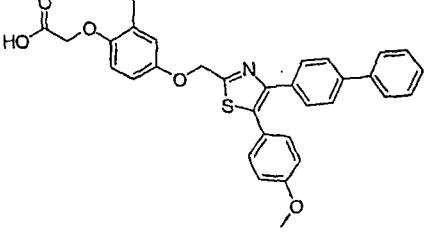
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F33		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 552.1, 实测值 552.4.
F34		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 496.1, 实测值 496.3.

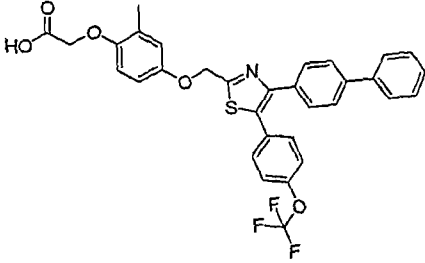
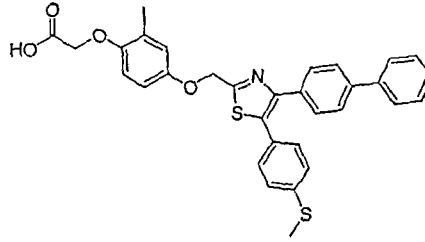
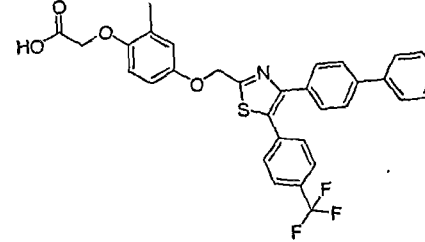
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F35		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 493.1, 实测值 493.1.
F36		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 497.1, 实测值 497.0.
F37		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 481.1, 实测值 481.0.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F38		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 9.14 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (m, 3H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 464.1, 实测值 464.1.
F39		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (m, 6H), 6.76 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 520.2, 实测值 520.1.
F40		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 520.2, 实测值 520.1.

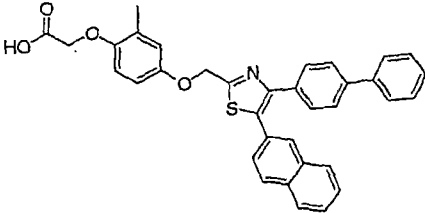
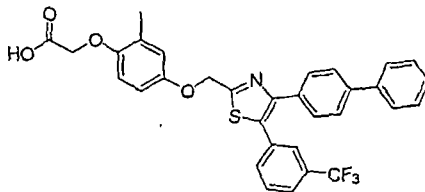
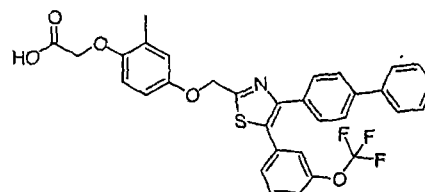
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F41		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 536.2, 实测值 536.1.
F42		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.05 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 566.2, 实测值 566.1.

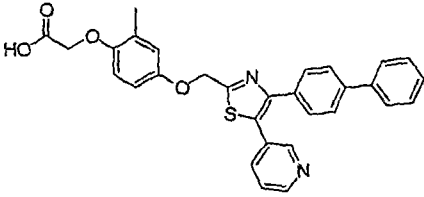
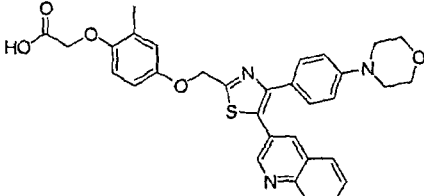
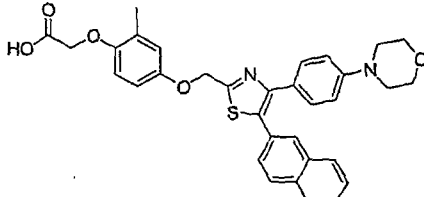


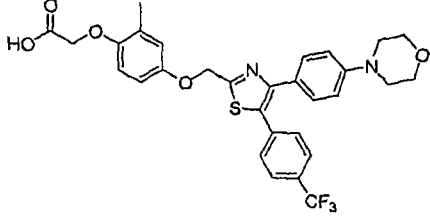
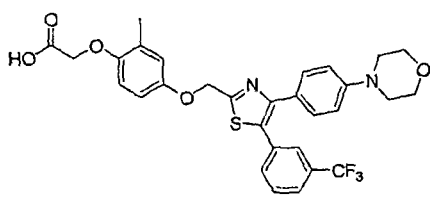
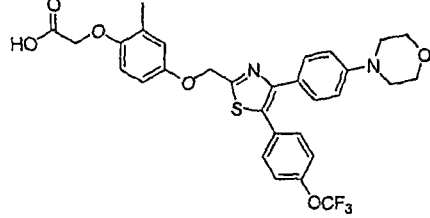
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F46		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.07 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 566.1, 实测值 566.1.
F47		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.84 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 483.1, 实测值 483.1.
F48		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.54 (m, 5H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 538.2, 实测值 538.4.

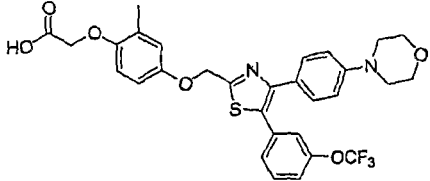
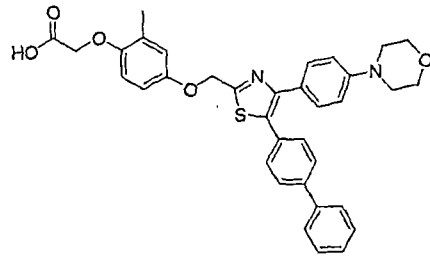
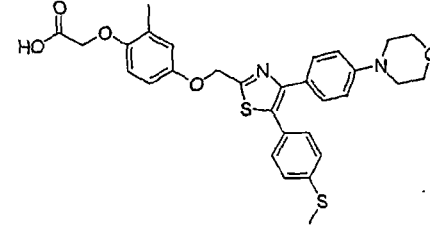
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F49		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 4H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 592.1, 实测值 592.4.
F50		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.54 (m, 6H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 554.1, 实测值 554.3.
F51		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.58 (m, 8H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 576.1, 实测值 576.4.

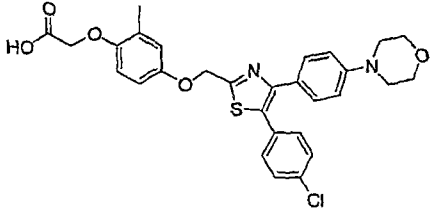
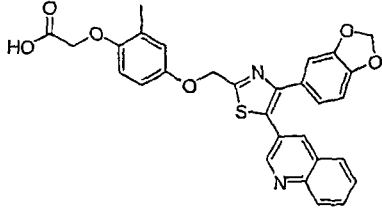


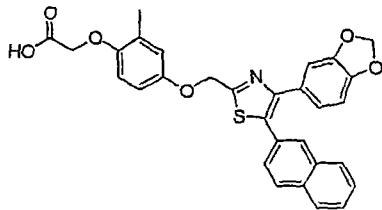
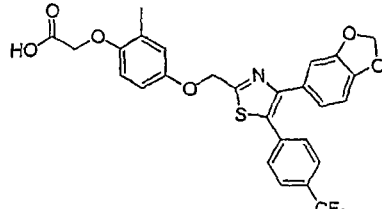
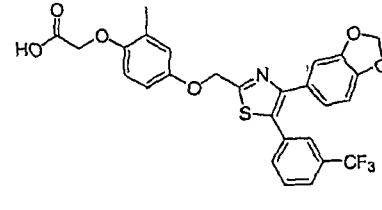
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F52		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.92 (s, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.58 (m, 4H), 7.51 (m, 4H), 7.41 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>35</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 558.2, 实测值 558.4.
F53		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.66 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.54 (m, 5H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 576.1, 实测值 576.3.
F54		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 4H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 592.1, 实测值 592.4.

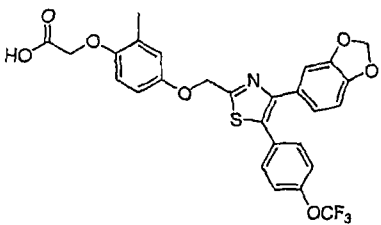
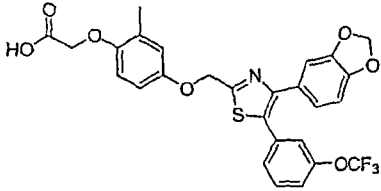
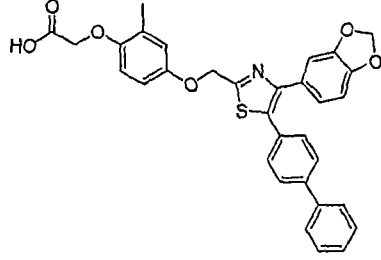
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F55		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8.59 (m, 2H), 7.85 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 509.2, 实测值 509.4.
F56		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 2.27 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 568.2, 实测值 568.2.
F57		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.88 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (m, 5H), 7.32 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 567.2, 实测值 567.2.

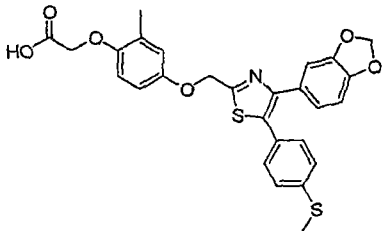
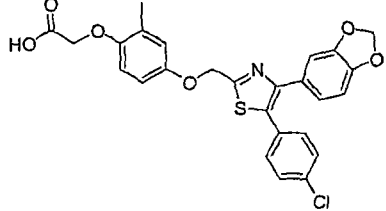
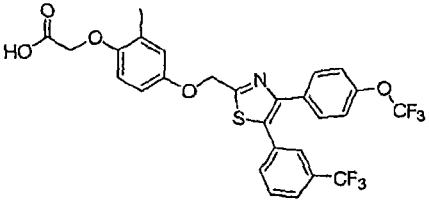
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F58		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 585.2, 实测值 585.2.
F59		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.94 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 585.2, 实测值 585.1.
F60		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.93 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 601.2, 实测值 601.2.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F61		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 601.2, 实测值 601.2.
F62		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 593.2, 实测值 593.2.
F63		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (m, 6H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.03 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 563.2, 实测值 563.2.

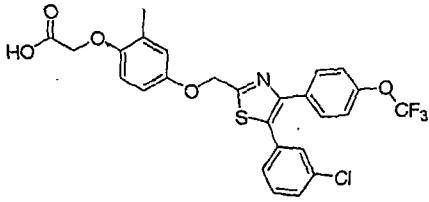
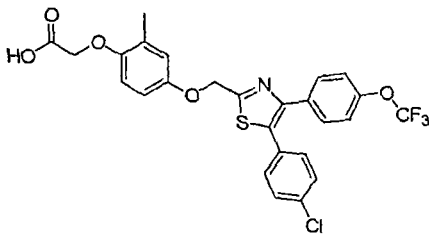
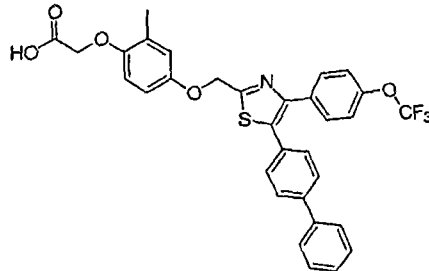
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F64		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.36 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 551.1, 实测值 551.2.
F65		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 527.1, 实测值 527.3.

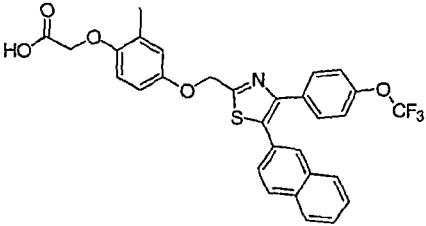
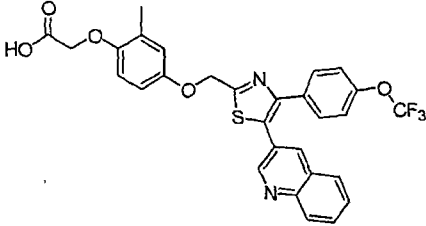
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F66		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.87 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 526.1, 实测值 526.3.
F67		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 544.1, 实测值 544.3.
F68		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.90 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 544.1, 实测值 544.3.

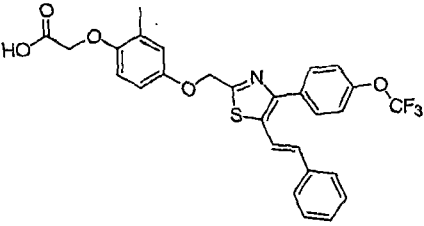
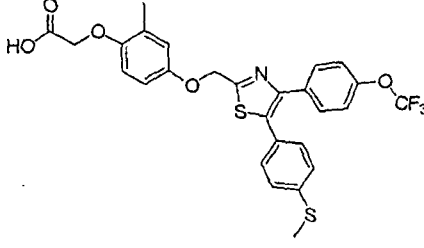
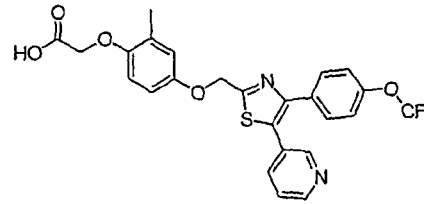
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F69		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>7</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 560.1, 实测值 560.3.
F70		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>7</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 560.1, 实测值 560.3.
F71		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 552.1, 实测值 552.4.

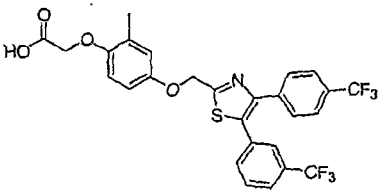
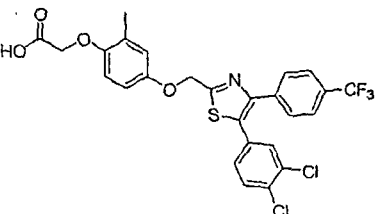
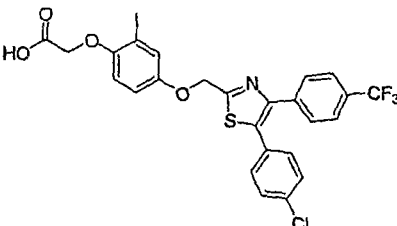
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS ( <i>m/z</i> )
F72		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 522.1, 实测值 522.3.
F73		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> ClNO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 510.1, 实测值 510.2.
F74		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 584.1, 实测值 584.3.

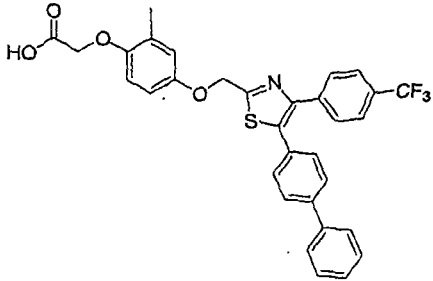
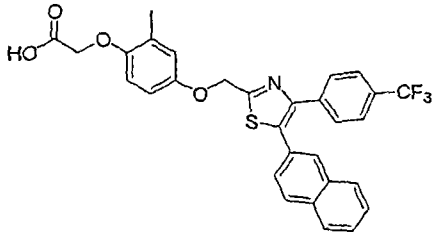
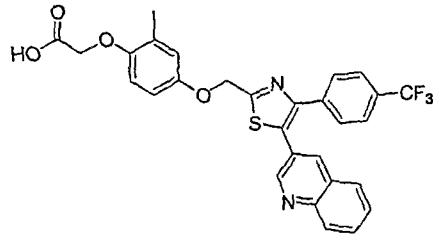


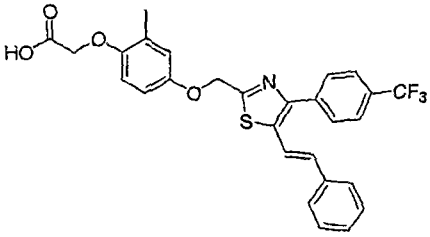
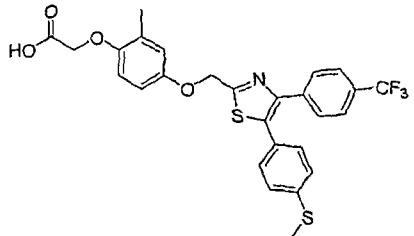
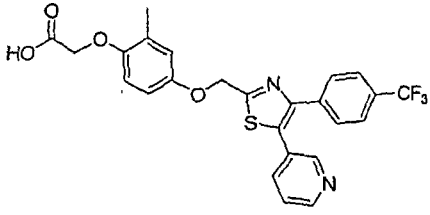
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F75		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 550.1, 实测值 550.3.
F76		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 550.1, 实测值 550.3.
F77		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.57 (m, 6H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.27 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 592.1, 实测值 592.4.

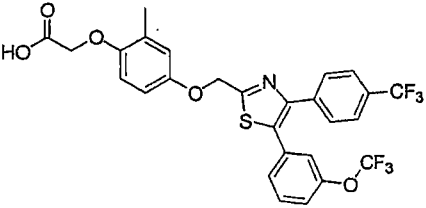
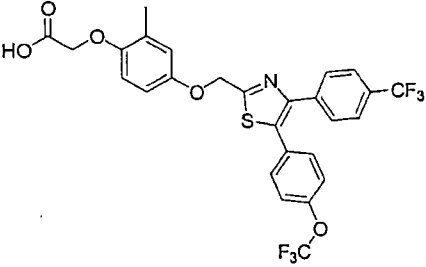
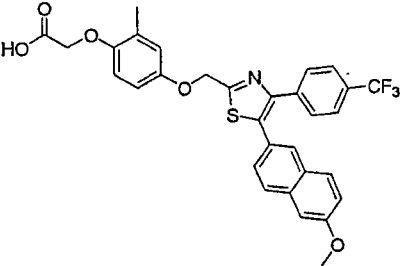
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F78		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.87 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 566.1, 实测值 566.3.
F79		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 567.1, 实测值 567.3.

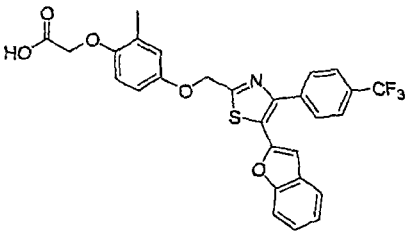
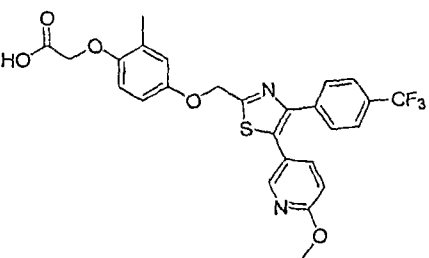
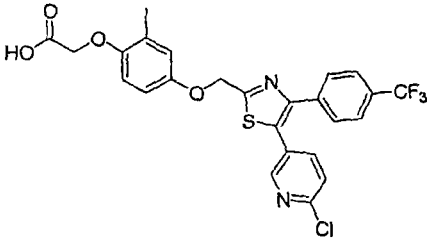
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F80		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8.10 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.17 (m, 4H), 6.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.07 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 542.1, 实测值 542.3.
F81		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 562.1, 实测值 562.3.
F82		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8.58 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 517.1, 实测值 517.3.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F83		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.57 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 568.1, 实测值 567.9.
F84		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.56 (m, 4H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 568.0, 实测值 567.9.
F85		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 534.1, 实测值 534.0.

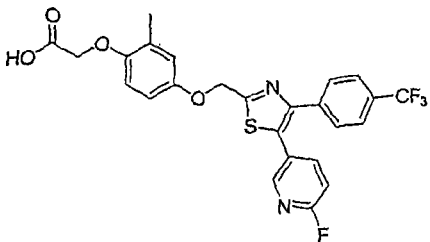
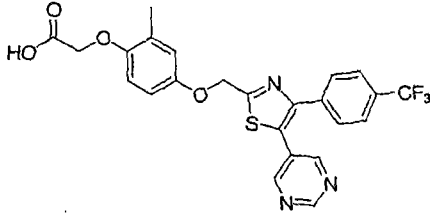
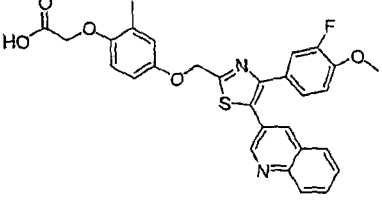
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F86		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (m, 6H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (m, 3H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 576.1, 实测值 576.0.
F87		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.88 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 550.1, 实测值 550.0.
F88		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 551.1, 实测值 551.0.

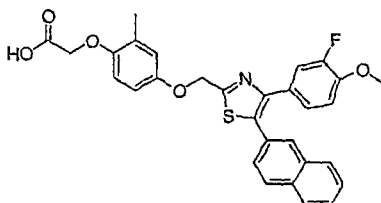
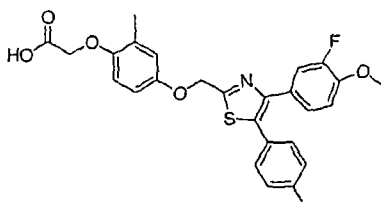
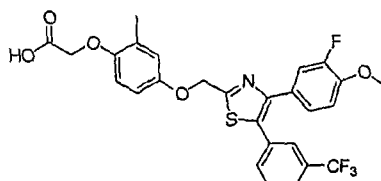
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F89		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 526.1, 实测值 526.0.
F90		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (m, 4H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 546.1, 实测值 546.0.
F91		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.08 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 1.97 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 501.1, 实测值 501.0.

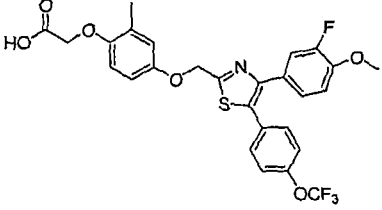
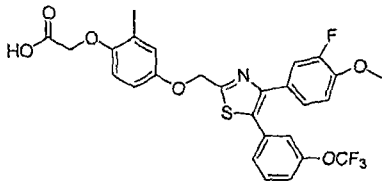
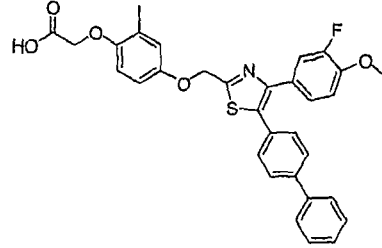
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F92		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 584.1, 实测值 584.0.
F93		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 584.1, 实测值 584.0.
F94		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 580.1, 实测值 580.0.

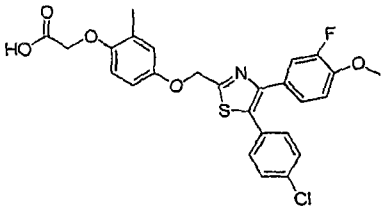
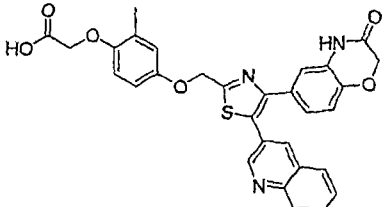
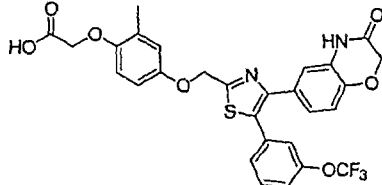
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F95		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8.33 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 540.1, 实测值 540.0.
F96		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 531.1, 实测值 531.0.
F97		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.53 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 535.1, 实测值 535.0.

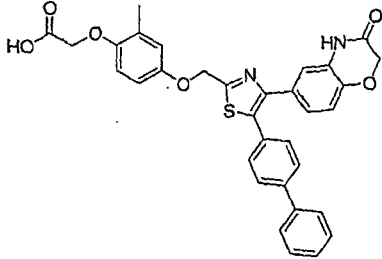
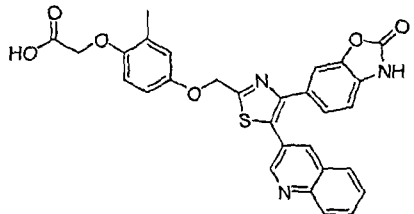
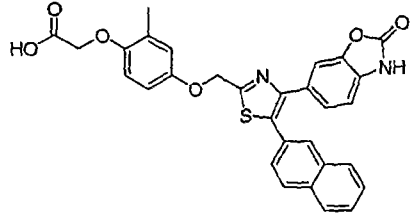


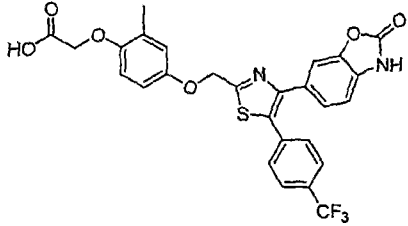
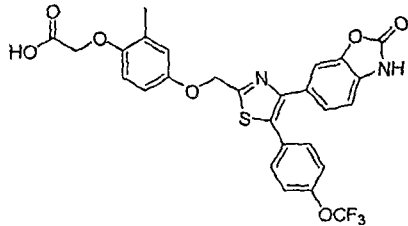
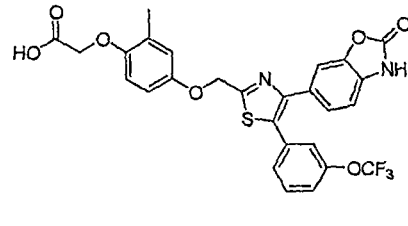
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F98		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.53 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 519.1, 实测值 519.0.
F99		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 9.21 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 502.1, 实测值 502.0.
F100		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 9.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 531.1, 实测值 531.3.

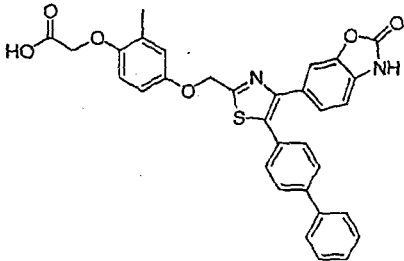
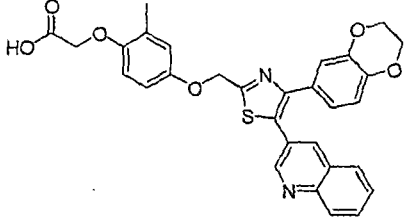
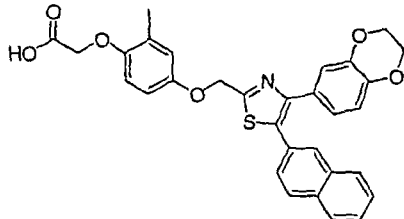
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F101		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.88 (s, 1H), 7.80 (m, 3 H), 7.51 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.0, 12.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> FNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 530.1, 实测值 530.3.
F102		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 1.6, 12 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 548.1, 实测值 548.4.
F103		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.59 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 2.0, 12.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 548.1, 实测值 548.4.

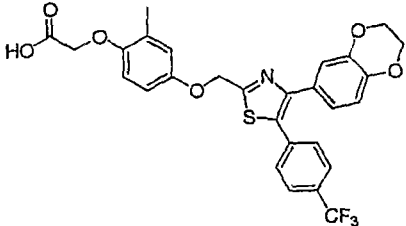
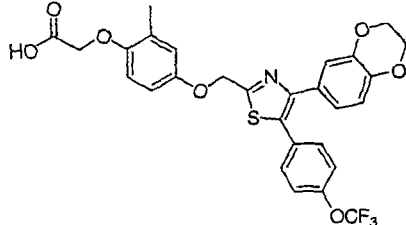
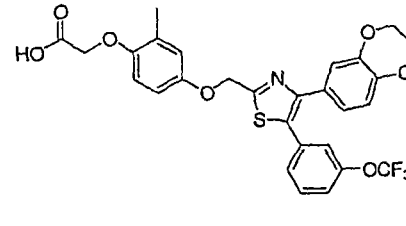
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F104		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 564.1, 实测值 564.3.
F105		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 564.1, 实测值 564.3.
F106		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 1.2, 12.4 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>27</sub> FNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 556.2, 实测值 556.2.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F107		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> ClFNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 514.1, 实测值 514.2.
F108		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 10.61 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.09 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 554.1, 实测值 554.1.
F109		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 10.66 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (m, 3H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.11 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 587.1, 实测值 587.1.

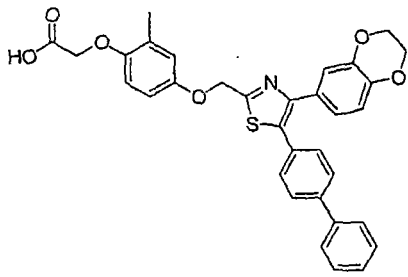
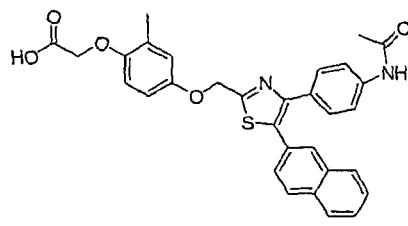
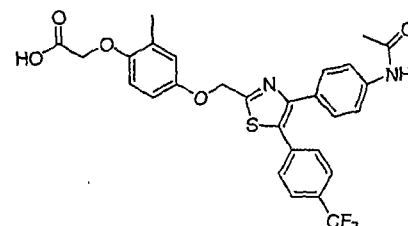
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F110		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 10.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.44 (m, 4H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.21 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 579.2, 实测值 579.1.
F111		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.60 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.27 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 540.1, 实测值 540.1.
F112		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.55 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.21 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 539.1, 实测值 539.1.

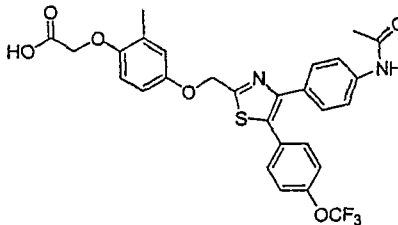
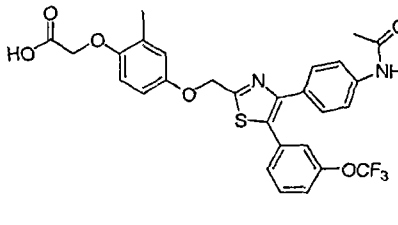
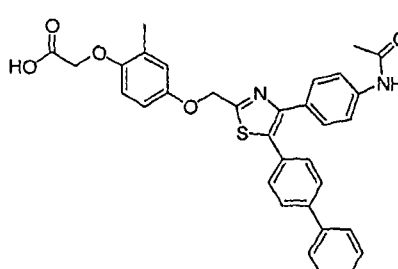
化合物编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F113		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.62 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 557.1, 实测值 557.3.
F114		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.64 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.33 (br s, 3H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 573.1, 实测值 573.2.
F115		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.35 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 1.97 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 573.1, 实测值 573.2.

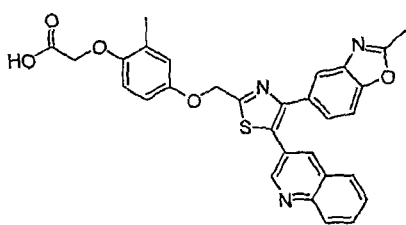
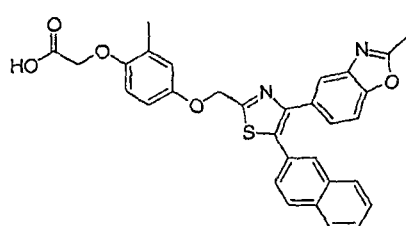
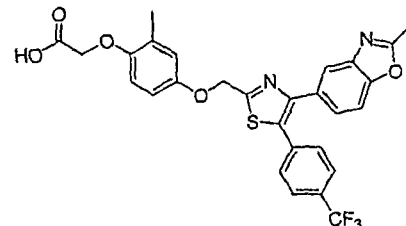
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F116		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.68 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.44 (m, 4H), 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.21 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 565.1, 实测值 565.1.
F117		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.87 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 541.1, 实测值 541.1.
F118		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.88 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 2.01 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 540.1, 实测值 540.2.

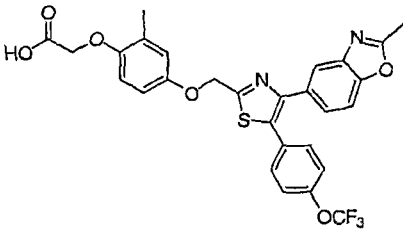
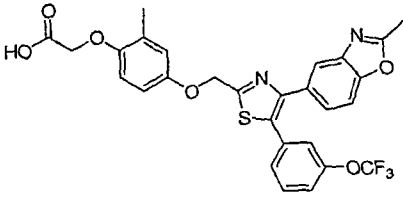
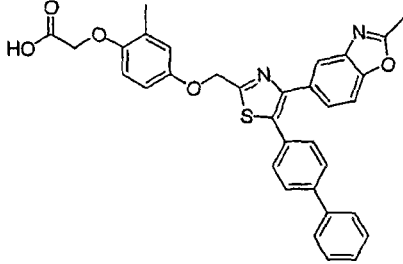
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F119		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.26 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 558.1, 实测值 558.1.
F120		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.26 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>7</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 574.1, 实测值 574.1.
F121		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.25 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>7</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 574.1, 实测值 574.1.

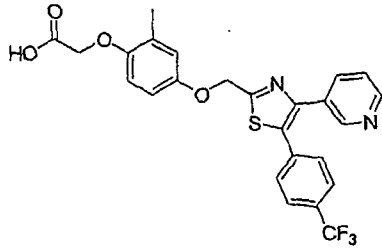
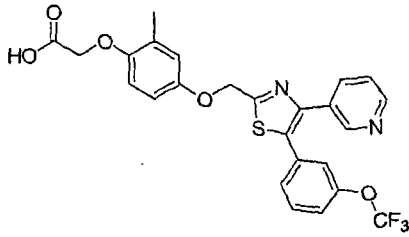
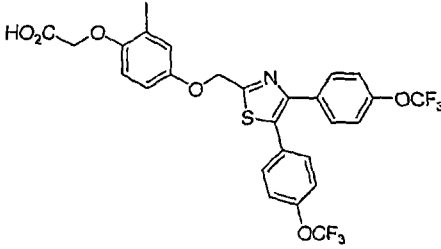


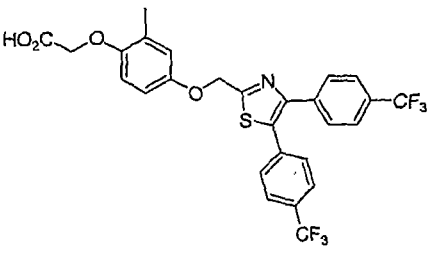
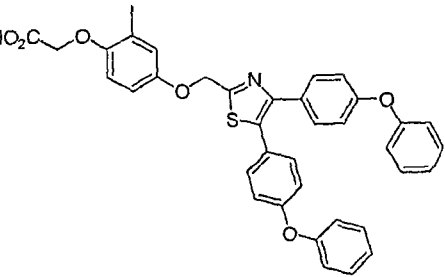
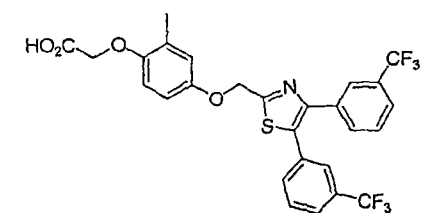
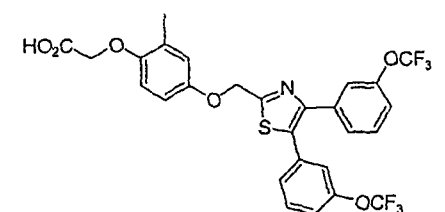
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F122		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.25 (m, 4H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 566.2, 实测值 566.2.
F123		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.05 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.66 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 539.2, 实测值 539.2.
F124		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 557.1, 实测值 557.1.

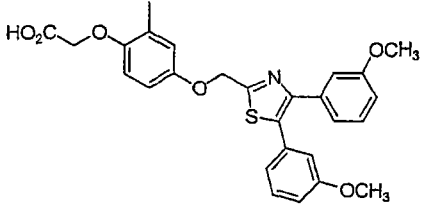
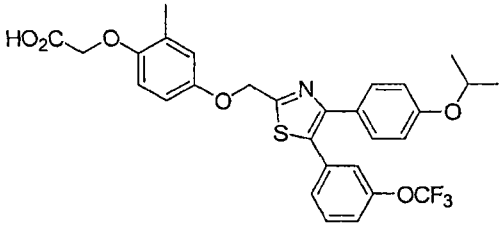
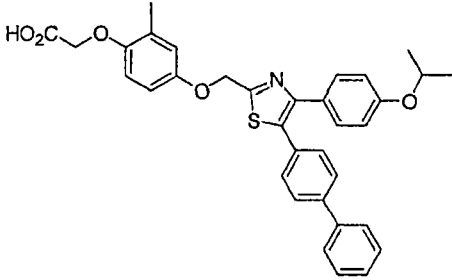
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F125		MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 573.1, 实测值 573.1.
F126		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.45 (m, 4H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.90 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 573.1, 实测值 573.1.
F127		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (m, 6H), 7.40 (m, 3H) 7.34 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 565.2, 实测值 565.1.

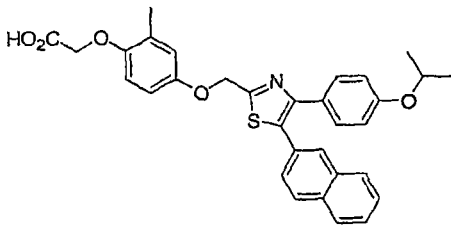
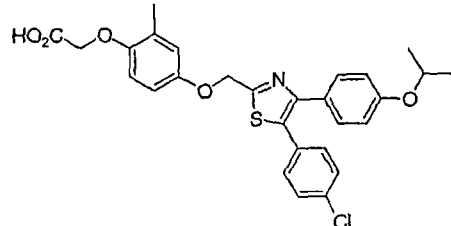
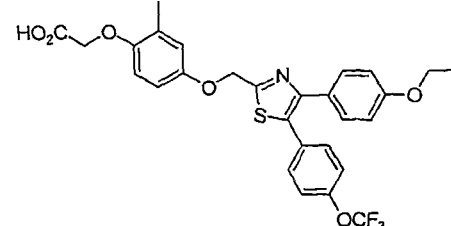
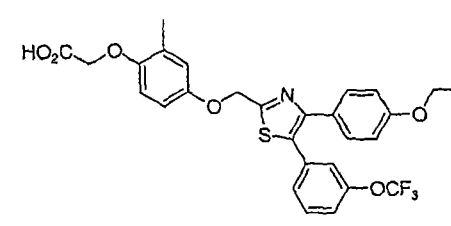
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F128		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 538.1, 实测值 538.0.
F129		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.86 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 537.1, 实测值 537.0.
F130		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (m, 4H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 555.1, 实测值 555.0.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F131		MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 571.1, 实测值 571.0.
F132		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.71 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 571.1, 实测值 571.0.
F133		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (m, 6H), 6.90 (m, 4H), 6.85 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 563.2, 实测值 563.0.

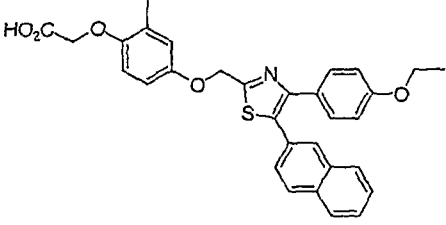
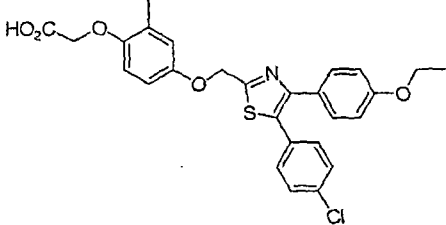
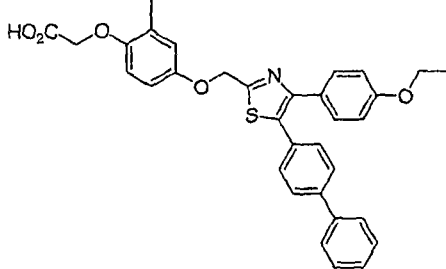
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
F134		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.86 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 501.1, 实测值 501.1.
F135		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.83 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 517.1, 实测值 517.1.
H2		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85-6.76 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 600.08, 实测值 600.00.

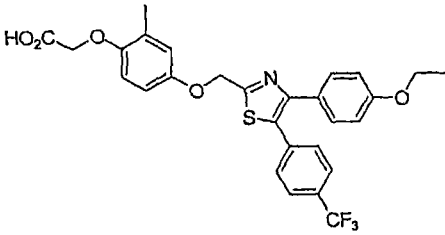
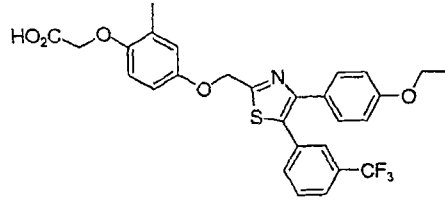
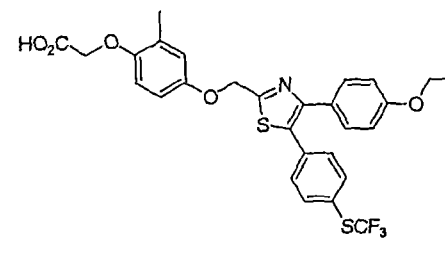
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
H3		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 4H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.27 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 568.09, 实测值 568.00.
H4		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.46 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 4H), 6.96-6.91 (m, 5H), 6.85-6.76 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>37</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 616.17, 实测值 616.00.
H5		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.73-7.69 (m, 3H), 7.64-7.58 (m, 4H), 7.54-7.50 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 568.09, 实测值 568.00.
H6		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.53-7.37 (m, 4H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 600.08, 实测值 600.00.

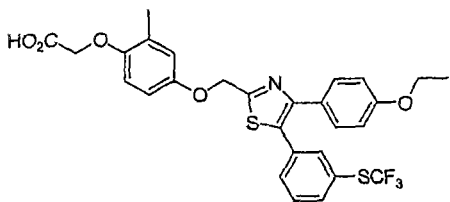
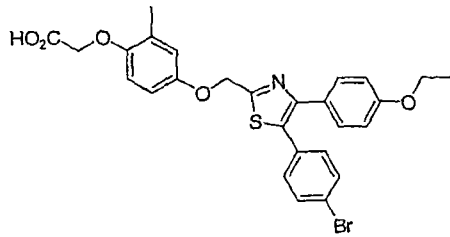
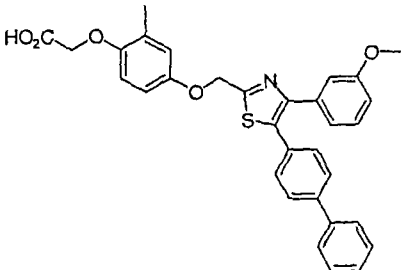
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
H7		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97-6.79 (m, 8H), 6.73-6.71 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 492.14, 实测值 492.00.
J2		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.17(s, 1H), 6.94 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.89-6.78 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 574.1, 实测值 574.2.
J3		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.61-7.57 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 6H), 7.29 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 566.2, 实测值 566.2.

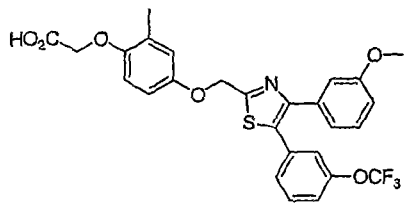
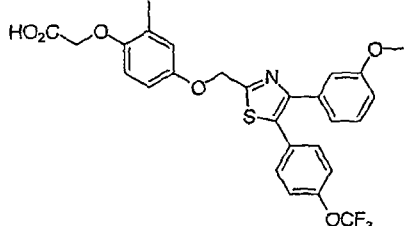
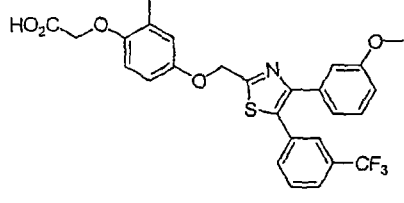
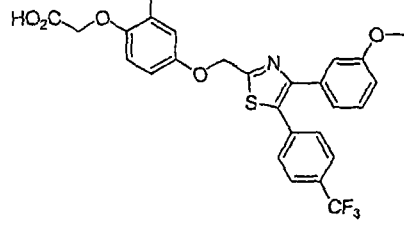
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
J4		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.79-7.68 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 540.2, 实测值 540.2.
J5		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.29-7.22 (m, 6H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> ClNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 524.1, 实测值 524.1.
J6		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.36-7.16 (m, 6H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.68 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 560.1, 实测值 560.2.
J7		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.36-7.00 (m, 6H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76-6.64 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 560.1, 实测值 560.2.

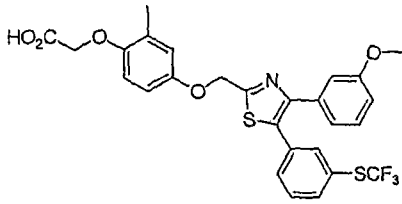
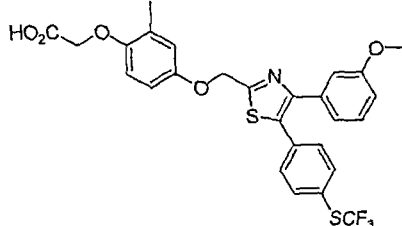
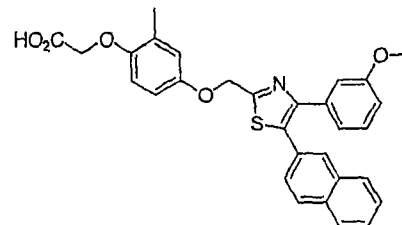


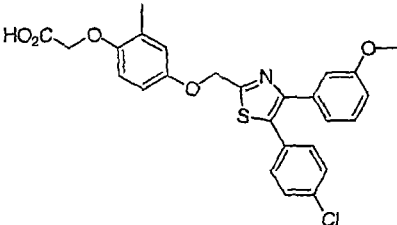
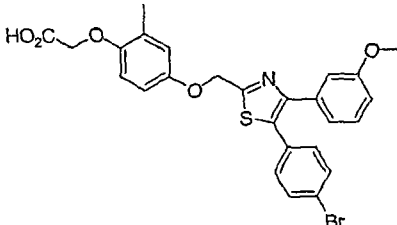
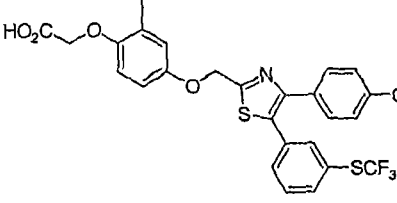
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
J8		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.80 (s, 1H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.68 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 526.2, 实测值 526.2.
J9		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.27-7.19 (m, 6H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> ClNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 510.1, 实测值 510.1.
J10		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.54-7.49 (m, 4H), 7.34-7.23 (m, 7H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76-6.65 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 552.2, 实测值 552.2.

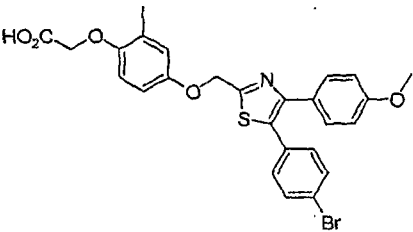
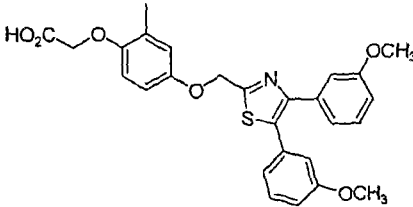
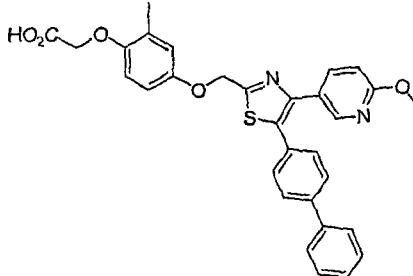
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
J11		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.67 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 544.1, 实测值 544.1.
J12		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.54-7.42 (m, 4H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.67 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 544.1, 实测值 544.1.
J13		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.69 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 576.1, 实测值 576.1.

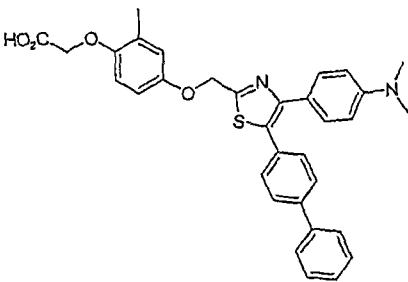
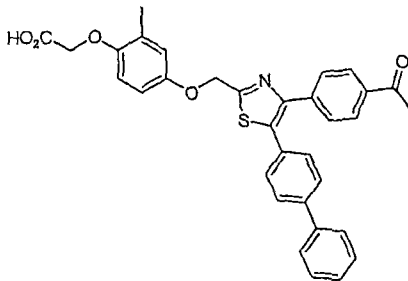
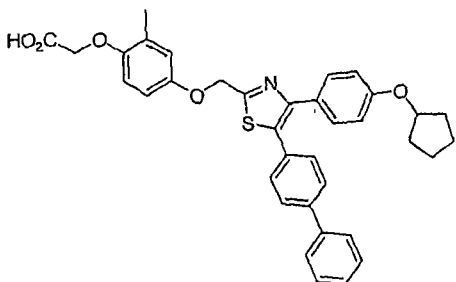
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
J14		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.58-7.45 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.68 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 576.1, 实测值 576.1.
J15		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.69 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> BrNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 554.1, 实测值 554.1.
J16		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.56-7.51 (m, 5H), 7.37-7.26 (m, 6H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.68 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 538.2, 实测值 538.2.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
J17		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.92-6.79 (m, 4H), 6.74-6.67 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 546.1, 实测值 546.1.
J18		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.66 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 546.1, 实测值 546.1.
J19		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.91-6.67 (m, 6H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 530.1, 实测值 530.1.
J20		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.56-7.45 (m, 4H), 7.12 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.66 (m, 6H), 5.26 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 530.1, 实测值 530.1.

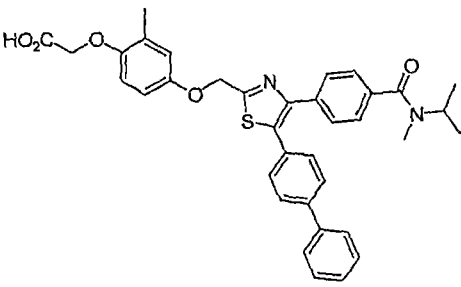
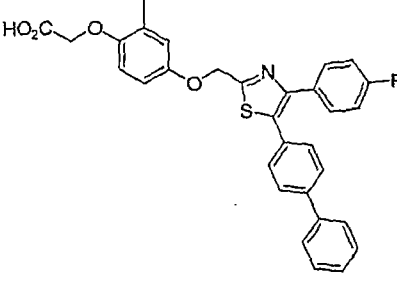
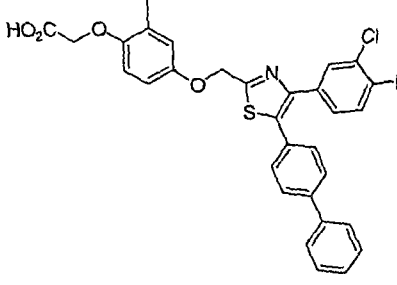
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
J21		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.67 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 562.1, 实测值 562.0.
J22		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.81-6.67 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 562.1, 实测值 562.0.
J23		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.80 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 512.1, 实测值 512.1.

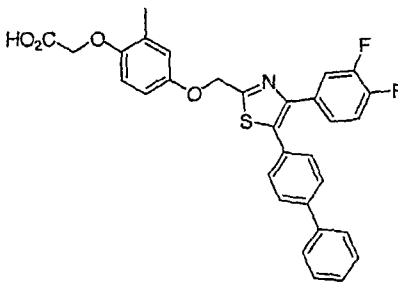
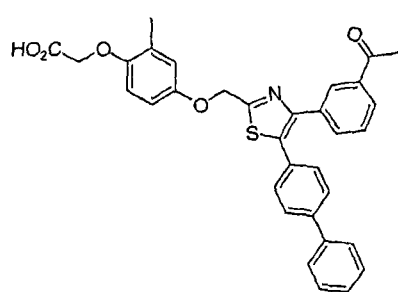
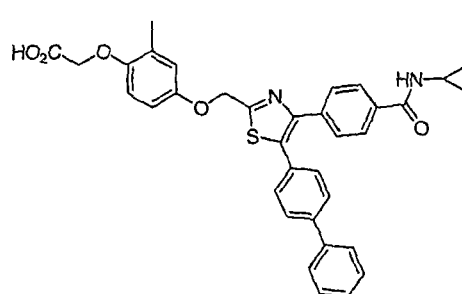
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
J24		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.33-7.25 (m, 4H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82-6.69 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 496.1, 实测值 496.0.
J25		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.87 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.83-6.70 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> BrNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 540.0, 实测值 540.1.
J26		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76-6.67 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 562.1, 实测值 562.0.

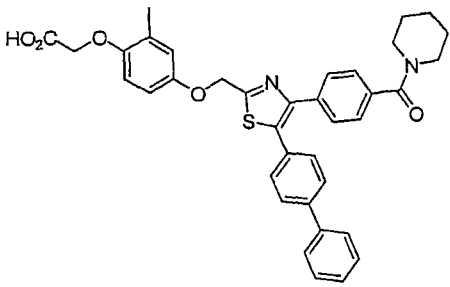
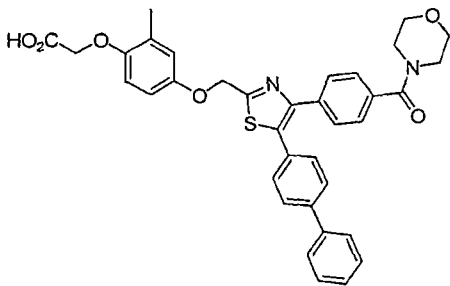
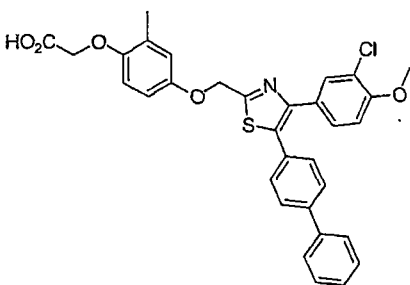
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
J27		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80-6.70 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> BrNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 540.0, 实测值 540.0.
J21		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97-6.79 (m, 8H), 6.73-6.71 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 492.14, 实测值 492.00.
K2		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 539.2, 实测值 539.1.

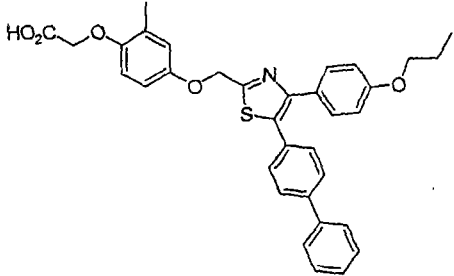
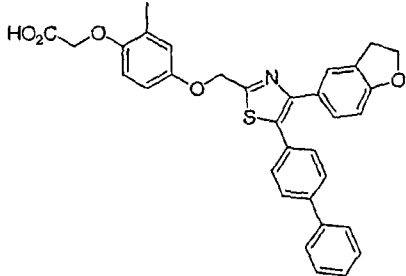
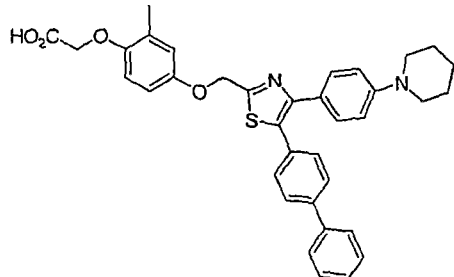
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
K3		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.58-7.55 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 551.2, 实测值 551.2.
K4		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.58-7.55 (m, 6H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 550.2, 实测值 550.2.
K5		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.59-7.55 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 6H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.72 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.90-1.52 (m, 8H). MS 计算值 C <sub>36</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 592.2, 实测值 592.2.

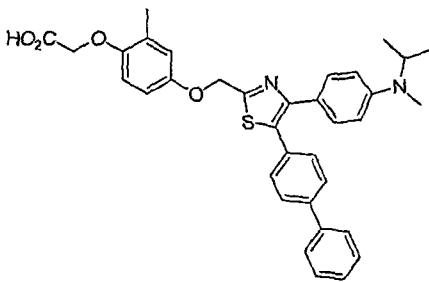
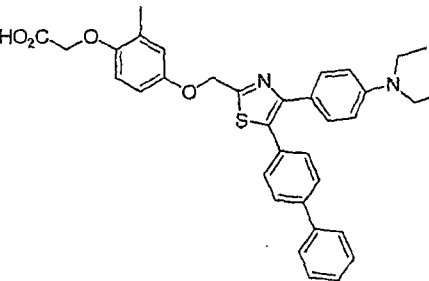
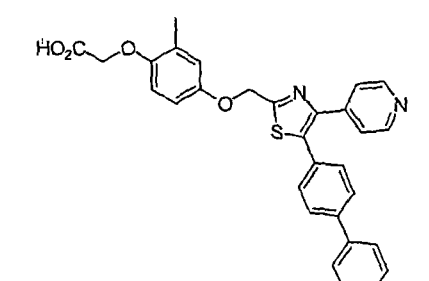


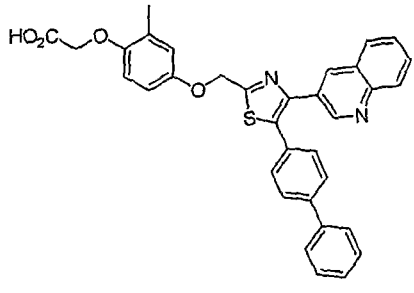
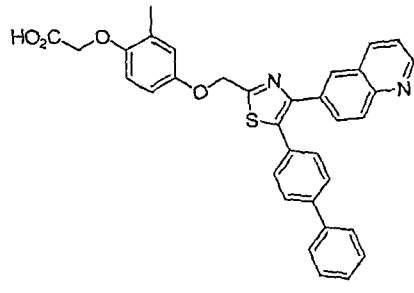
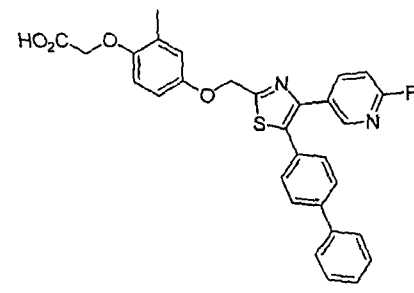
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
K6		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.54-7.51 (m, 6H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 3H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 2.83-2.74(m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.14-1.07 (m, 6H). MS 计算值 C <sub>36</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 607.2, 实测值 607.3.
K7		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.59-7.56 (m, 5H), 7.38-7.25 (m, 7H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.69 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> FNO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 526.1, 实测值 526.1.
K8		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.49-7.30 (m, 7H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82-6.71 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>24</sub> ClFNO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 560.1, 实测值 560.1.

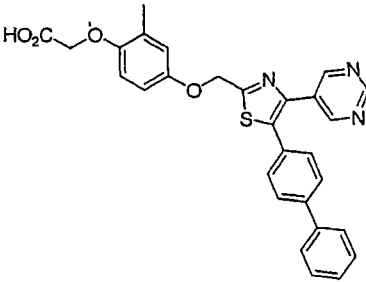
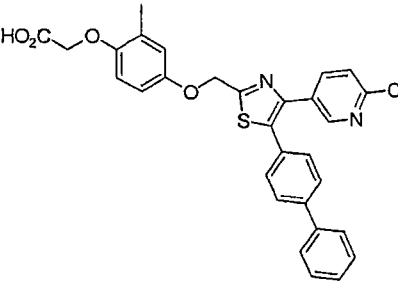
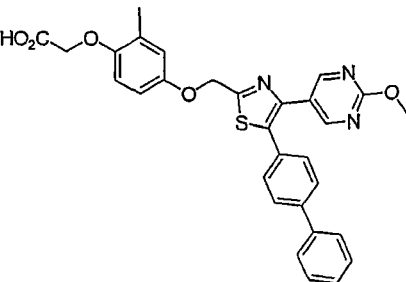
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
K9		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.63-7.60 (m, 4H), 7.41-7.15 (m, 8H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>24</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 544.1, 实测值 544.1.
K10		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 4H), 7.40-7.25 (m, 6H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 550.2, 实测值 550.2.
K11		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 5H), 7.36-7.24 (m, 6H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 0.70-0.53 (m, 4H). MS 计算值 C <sub>35</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 591.2, 实测值 591.2.

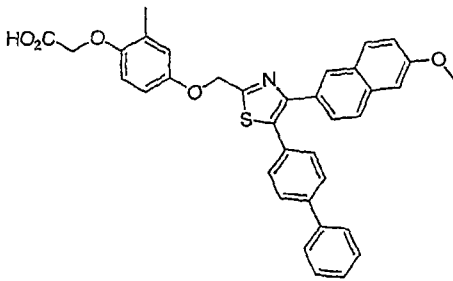
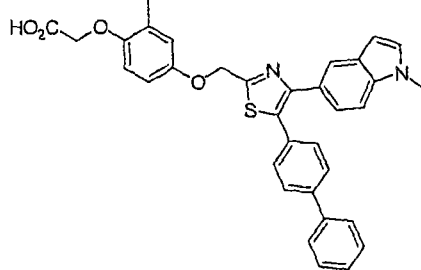
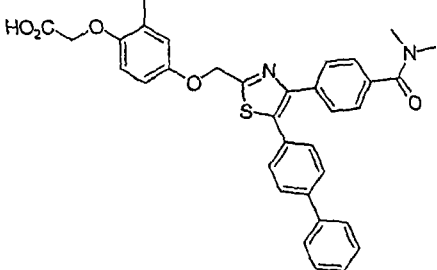
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
K12		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.55-7.51 (m, 7H), 7.37-7.26 (m, 6H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.64-3.23 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.72-1.40 (m, 6H). MS 计算值 C <sub>37</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 619.2, 实测值 619.2.
K13		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.59-7.53 (m, 6H), 7.39-7.26 (m, 7H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80-6.69 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.70-3.25 (m, 8H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>36</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 621.2, 实测值 621.2.
K14		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 6H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>27</sub> ClNO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 572.1, 实测值 572.1.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
K15		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.65-7.57 (m, 4H), 7.40-7.29 (m, 7H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82-6.70 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.71-1.66 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 566.2, 实测值 566.1.
K16		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.58-7.54 (m, 4H), 7.39-7.26 (m, 6H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.60 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 550.2, 实测值 550.1.
K17		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.58-7.54 (m, 6H), 7.38-7.25 (m, 7H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.43 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.88-1.83 (m, 4H), 1.68-1.64 (m, 2H). MS 计算值 C <sub>36</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 591.2, 实测值 591.2.

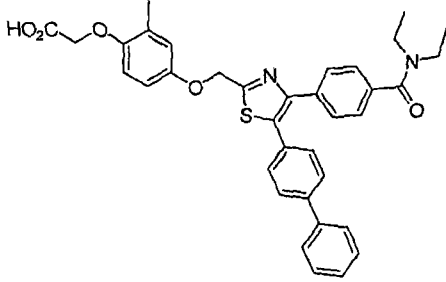
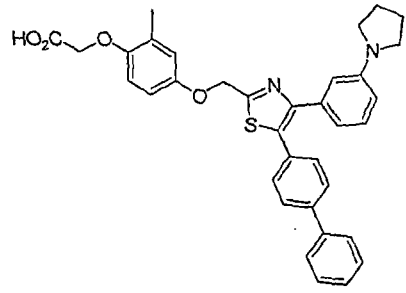
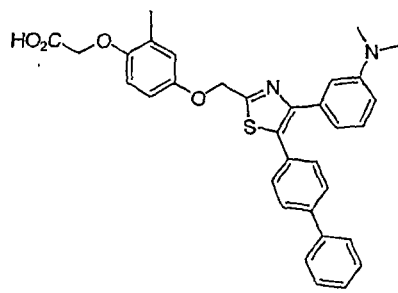
化合物 编号	化合物结构	物理数据 $^1\text{H}$ NMR 400 MHz (DMSO- $d_6$ ) 和 / 或 MS (m/z)
K18		MS 计算值 $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 579.2, 实测值 579.2.
K19		MS 计算值 $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 579.2, 实测值 579.2.
K20		$^1\text{H}$ -NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ = 8.62 (d, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 8.07 (d, $J$ = 6.4 Hz, 1H), 7.70-7.28 (m, 11H), 6.85 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 509.2, 实测值 509.1.

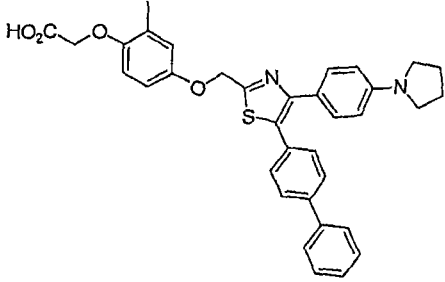
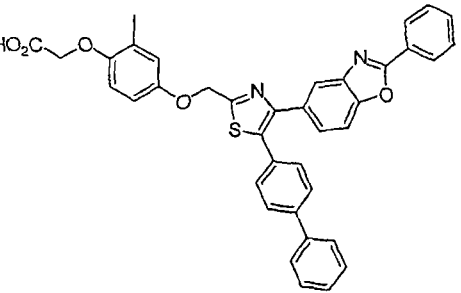
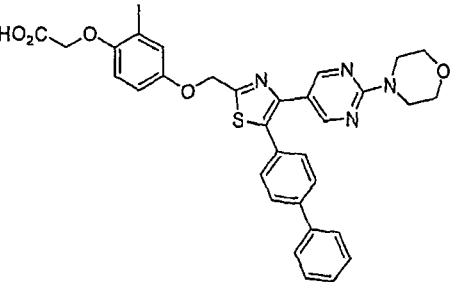
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS ( <i>m/z</i> )
K21		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 9.08 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 4H), 7.69-7.46 (m, 4H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02-6.89 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>34</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 559.2, 实测值 559.2.
K22		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 9.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.82-8.79 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.58-7.25 (m, 9H), 6.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>34</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 559.2, 实测值 559.1.
K23		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 8.26 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.64-7.28 (m, 9H), 7.03 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 527.1, 实测值 527.1.

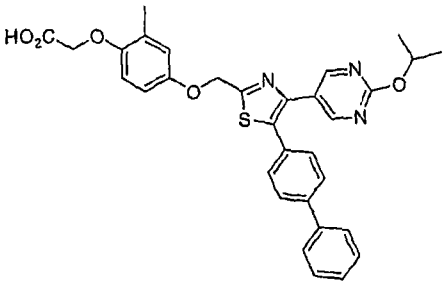
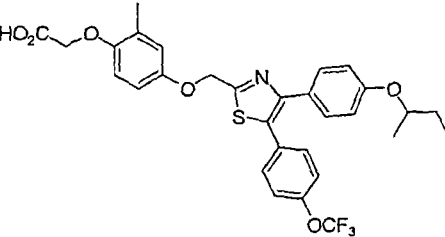
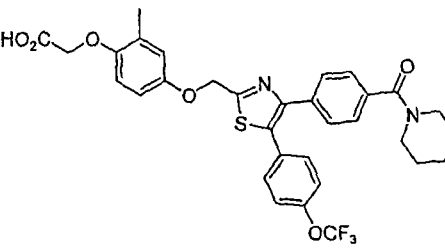
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
K24		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 9.01 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.68-7.61 (m, 4H), 7.44-7.30 (m, 5H), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82-6.71 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 510.1, 实测值 510.1.
K25		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.6 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.37-7.25 (m, 6H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 543.1, 实测值 543.1.
K26		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.6 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.37-7.25 (m, 6H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 540.2, 实测值 540.1.

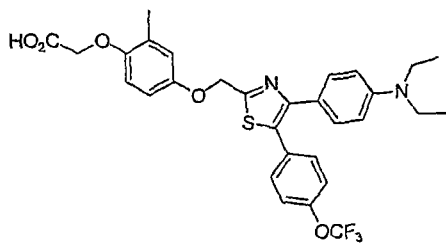
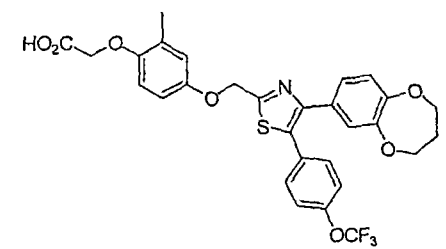
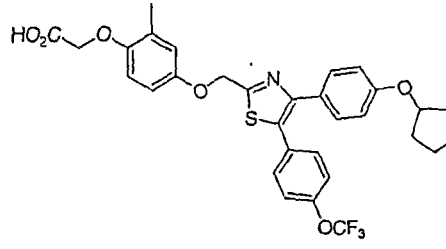
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
K27		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.88 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 6H), 7.42-7.24 (m, 6H), 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.6 Hz, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>36</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 588.2, 实测值 588.2.
K28		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.67 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.39-7.21 (m, 7H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82-6.71 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>34</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 561.2, 实测值 561.2.
K29		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.54-7.51 (m, 6H), 7.36-7.23 (m, 7H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>34</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 579.2, 实测值 579.2.

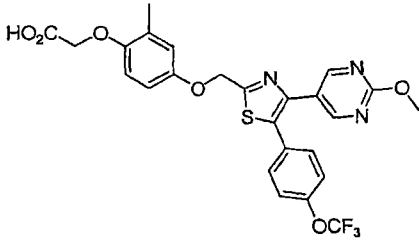
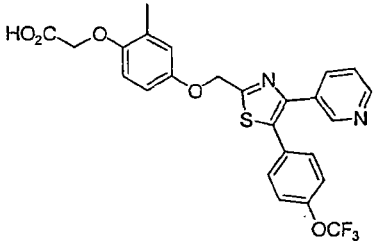
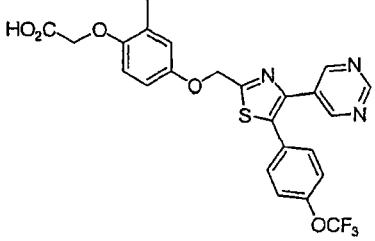


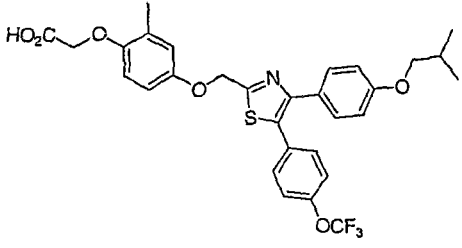
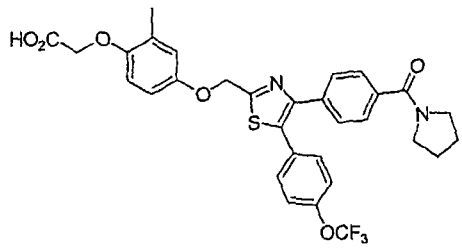
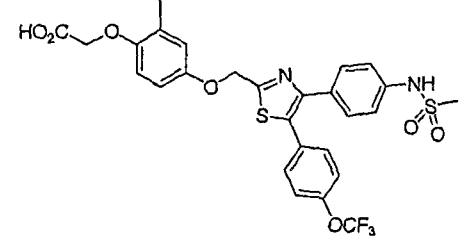
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
K30		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.54-7.51 (m, 6H), 7.36-7.24 (m, 7H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.47-3.36 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.10-0.99 (m, 6H). MS 计算值 C <sub>34</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 607.2, 实测值 607.2.
K31		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.38-7.25 (m, 5H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.61 (m, 6H), 5.27 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.89-1.86 (m, 4H). MS 计算值 C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 577.2, 实测值 577.2.
K32		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.58-7.53 (m, 4H), 7.37-7.17 (m, 9H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 551.2, 实测值 551.2.

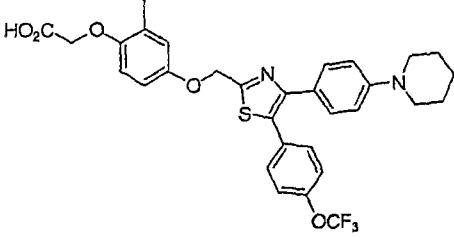
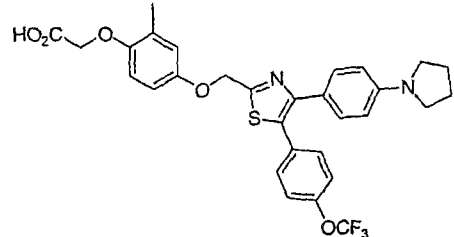
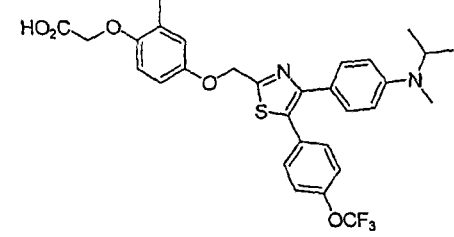
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
K33		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.54-7.49 (m, 4H), 7.36-7.23 (m, 7H), 6.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.21-3.18 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 4H). MS 计算值 C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 577.2, 实测值 577.2.
K34		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.78-7.27 (m, 13H), 6.90-6.72 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>38</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 625.2, 实测值 625.2.
K35		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.51 (s, 2H), 7.61-7.37 (m, 9H), 6.92-6.71 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 595.2, 实测值 595.2.

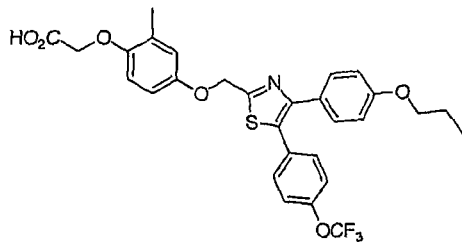
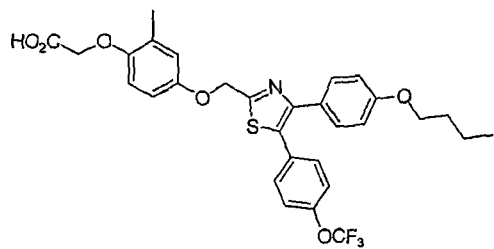
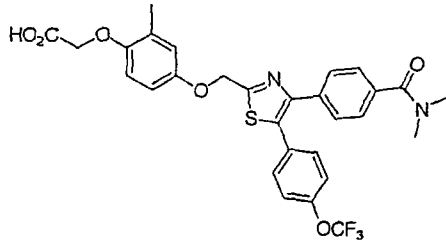
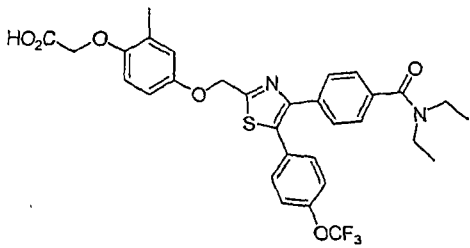
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
K36		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.69 (s, 2H), 7.71-7.38 (m, 9H), 6.91-6.71 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.2 Hz, 6H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 568.2, 实测值 568.2.
L2		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.30-4.25 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 588.2, 实测值 588.1.
L3		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.70(bs, 2H), 3.39(bs, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.72-1.54 (m, 6H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 627.2, 实测值 627.1.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
L4		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (bs, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76-6.67 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.51 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 6H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 587.2, 实测值 587.2.
L5		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.90-6.77 (m, 3H), 6.75-6.67 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.09-4.02 (q, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 2H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>7</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 588.1, 实测值 588.1.
L6		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.86-1.54 (m, 8H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 600.2, 实测值 600.1.

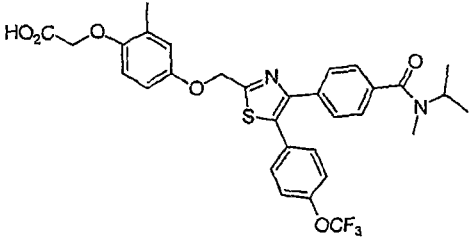
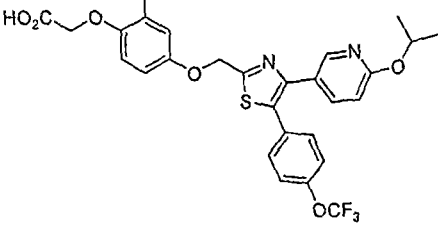
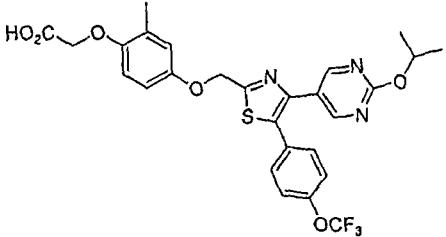
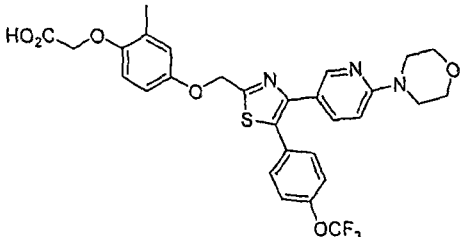
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
L7		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 8.53 (s, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 548.1, 实测值 548.1.
L8		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.16 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 517.1, 实测值 516.9.
L9		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 9.24 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02-6.90 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 518.1, 实测值 518.1.

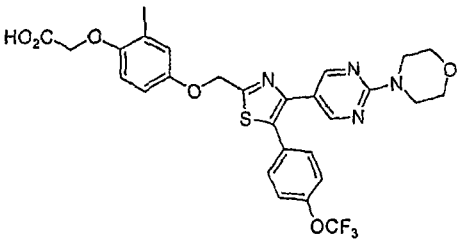
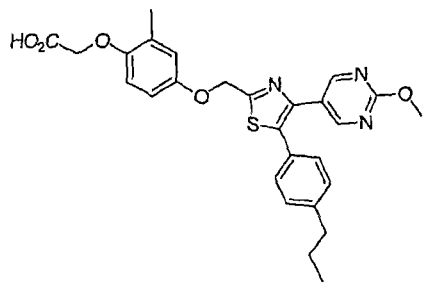
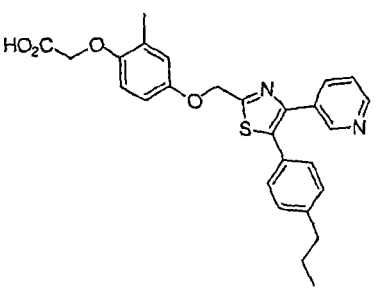
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
L10		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.66 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.66 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 588.2, 实测值 588.1.
L11		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.47-7.40 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93-1.78 (m, 4H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 613.2, 实测值 613.1.
L12		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.36-7.32 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76-6.67 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 609.1, 实测值 609.1.

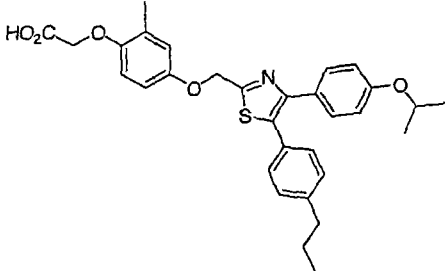
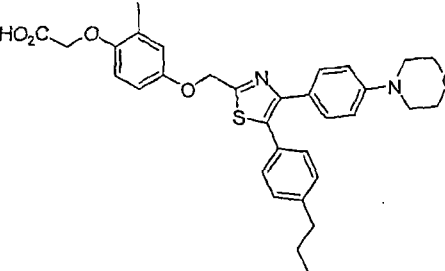
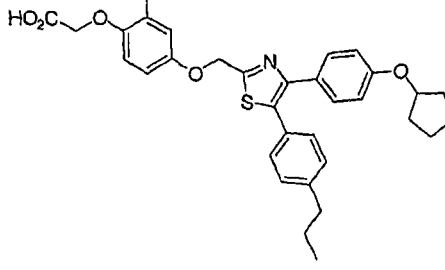
化合物 编号	化合物结构	物理数据 $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (DMSO- $d_6$ ) 和 / 或 MS (m/z)
L13		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ = 7.51 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 6.76-6.67 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.42 (t, $J$ = 5.4 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.68-1.64 (m, 2H). MS 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 599.2, 实测值 599.2.
L14		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ = 7.33 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 6.74-6.65 (m, 2H), 6.50 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.21 (t, $J$ = 5.4 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 4H). MS 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 585.2, 实测值 585.2.
L15		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ = 7.39-7.36 (m, 4H), 6.86-6.82 (m, 5H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). MS 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 587.2, 实测值 587.2.

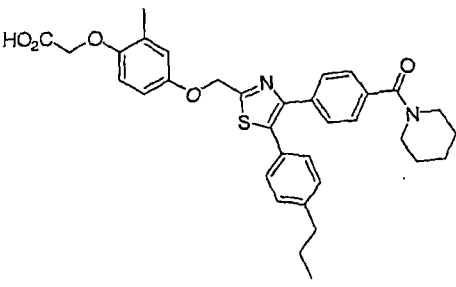
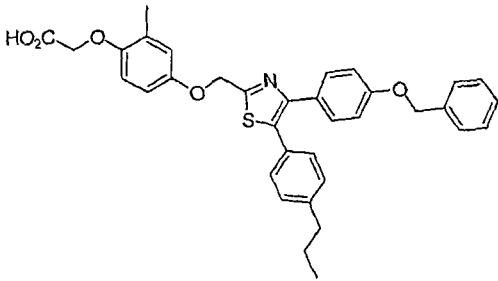
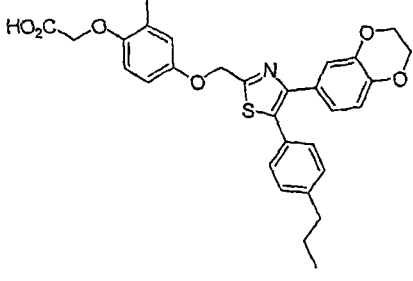
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
L16		MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 573.1, 实测值 573.1.
L17		MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 588.2, 实测值 588.1.
L18		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 587.1, 实测值 587.1.
L19		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45-7.34 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.59-3.25 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.39-1.10 (m, 6H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 615.2, 实测值 615.2.

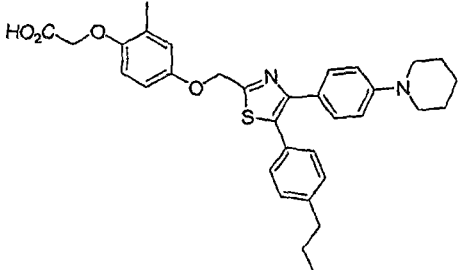
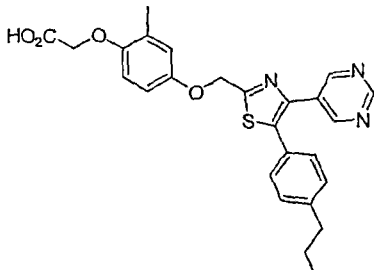
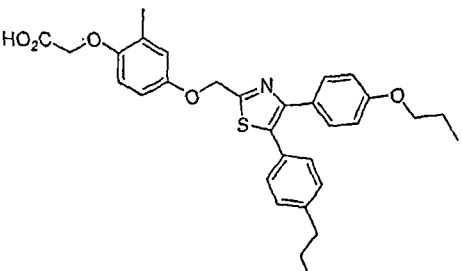


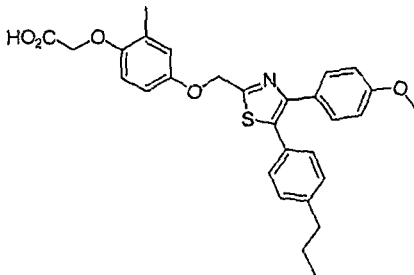
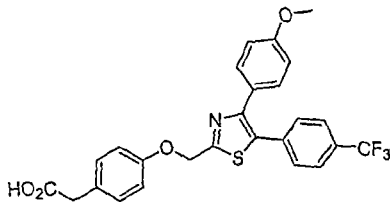
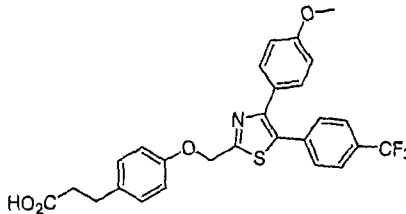
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
L20		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 4H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.82-6.73 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 2.89-2.88 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.25-1.12 (m, 6H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 615.2, 实测值 615.2.
L21		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.48 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.80-6.64 (m, 3H), 5.31 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.77 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 6H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 575.1, 实测值 575.1.
L22		MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 576.1, 实测值 576.1.
L23		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.51-7.35 (m, 4H), 6.99-6.82 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 2.40 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 602.2, 实测值 602.2.

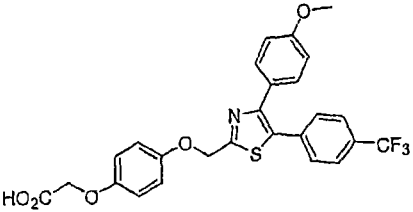
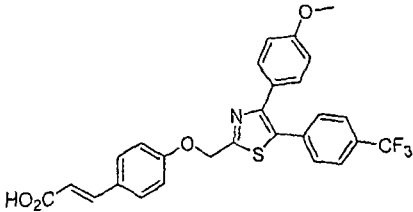
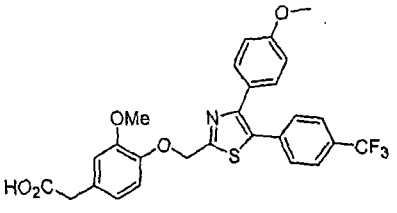
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
L24		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.48 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.29 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 603.1, 实测值 603.3.
M2		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 8.52 (s, 2H), 7.23-7.16 (m, 4H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 506.2, 实测值 506.2.
M3		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 8.69 (bs, 1H), 8.51 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.23-7.16 (m, 4H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76-6.67 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 475.2, 实测值 475.2.

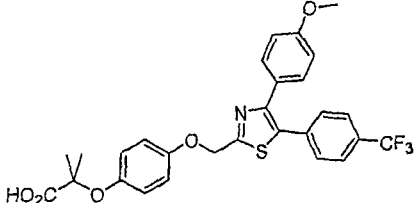
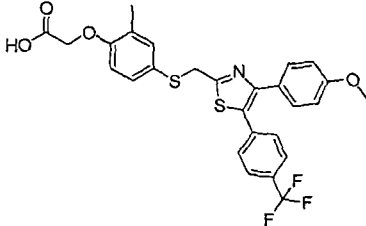
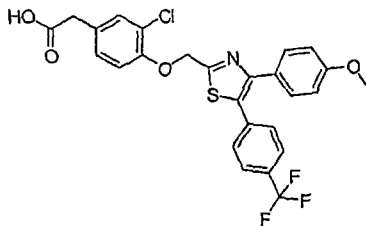
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
M4		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 4H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74-6.66 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.51-4.46 (m, 1H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 532.2, 实测值 532.2.
M5		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13-7.05 (m, 4H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74-6.66 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.14 (bs, 4H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.57-1.50 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 559.2, 实测值 559.2.
M6		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15-7.06 (m, 4H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76-6.67 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.88-1.51 (m, 10H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>36</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 558.2, 实测值 558.2.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
M7		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16-7.08 (m, 4H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.61 (bs, 2H), 3.30 (bs, 2H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.63-1.43 (m, 8H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>34</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 585.2, 实测值 585.2.
M8		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.34-7.20 (m, 7H), 7.13-7.04 (m, 4H), 6.85-6.81 (m, 3H), 6.75-6.66 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.97(s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.57-1.52 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>35</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 580.2, 实测值 580.2.
M9		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.14-7.06 (m, 4H), 6.84-6.62 (m, 6H), 5.21 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.14-4.11 (m, 4H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.58-1.53 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>6</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 532.1, 实测值 532.1.

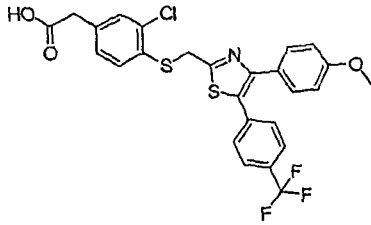
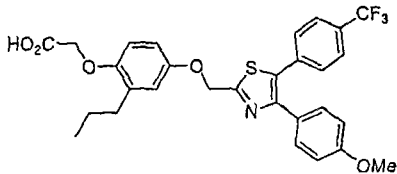
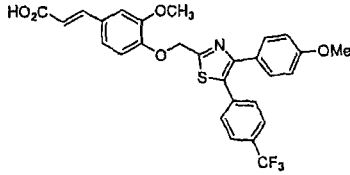
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
M10		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.09 (m, 4H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.41-3.38 (m, 4H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.84-1.52 (m, 10H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>33</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 557.2, 实测值 557.2.
M11		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.23-7.17 (m, 4H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.63-1.55 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 476.1, 实测值 476.1.
M12		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.52-6.62 (m, 11H), 5.85 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 532.2, 实测值 532.2.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
M13		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.28-7.05 (m, 6H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.66 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.58-1.52 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS 计算值 C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 504.2, 实测值 504.2.
N2		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (s, 2H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 500.1, 实测值 500.3.
N3		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 514.1, 实测值 514.3.

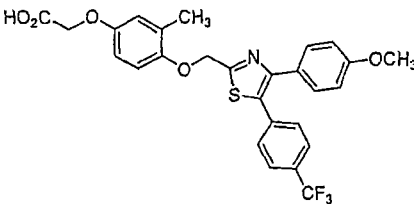
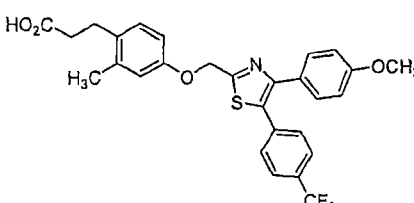
化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
N4		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 515.1, 实测值 515.3.
N5		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.74 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 512.1, 实测值 512.3.
N6		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 4H), 5.46 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 2H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 530.1, 实测值 530.3.

化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
N7		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 4H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.52 (s, 6H). MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 544.1, 实测值 544.4.
N13		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 546.1, 实测值 546.3.
N14		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 2H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 534.1, 实测值 534.3.



化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
N15		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 6H), 7.06 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (s, 2H). MS 计算值 C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (M+H <sup>+</sup> ) 550.0, 实测值 550.3.
N20		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H); <sup>19</sup> F-NMR (376.5MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = -62.7. MS 计算值 C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 558.2, 实测值 558.2.
N21		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); <sup>19</sup> F-NMR (376.5MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = -62.7. MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 542.1, 实测值 542.1.



化合物 编号	化合物结构	物理数据 <sup>1</sup> H-NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 和 / 或 MS (m/z)
N25		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); <sup>19</sup> F-NMR (376.5MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = -62.7. MS 计算值 C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 530.1, 实测值 530.1.
N26		<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ = 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); <sup>19</sup> F-NMR (376.5MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = -63.16. MS 计算值 C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S (M+H <sup>+</sup> ) 528.1, 实测值 528.2.

重复上述实施例所述工艺，使用适当的原料，得到下列式 I 化合物，如表 1 所示。

### 转录测定

利用转染测定评估本发明化合物调节 PPAR 转录活性的能力。简言之，向哺乳动物细胞经瞬时转染引入嵌合蛋白的表达载体以及报道基因质粒(其中荧光素酶基因处于 GAL4 结合位点的控制之下)，所述嵌合蛋白含有与 PPAR $\delta$ 、PPAR $\alpha$ 或 PPAR $\gamma$ 的配体结合结构域(LBD)融合的酵母 GAL4 的 DNA 结合结构域。一旦暴露于 PPAR 调节剂，PPAR 转录活性改变，借助荧光素酶水平可以监测这一点。如果转染细胞暴露于 PPAR 激动剂，则 PPAR-依赖性转录活性增加且荧光素酶水平上升。

在实验开始前一天，将 293T 人胚胎肾细胞( $8 \times 10^6$ )接种在 175cm<sup>2</sup> 烧瓶中的 10% FBS、1%青霉素/链霉素/两性霉素、DMEM 培养基中。用 PBS (30mL)洗涤收获细胞，然后用胰蛋白酶(0.05%; 3mL)分离。加入测定培养基(DMEM, CA-葡聚糖胎牛血清(5%))，使胰蛋白酶失活。将细胞自旋，重新悬浮至 170,000 个细胞/mL。制备 GAL4-PPAR LBD 表达质粒(1 $\mu$ g)、UAS-荧光素酶报道基因质粒(1 $\mu$ g)、Fugene (3:1; 6 $\mu$ L)与无血清培养基(200 $\mu$ L)的转染混合物，于室温温育 15-40 分钟。向细胞加入转染混合物，得到 0.16M 细胞/mL，然后将细胞(50 $\mu$ L/细胞)平板接种到 384 孔白色实底的经过 TC-处理的平板中。将细胞在 37°C 和 5.0% CO<sub>2</sub> 下进一步温育 5-7 小时。制备每种化合物在 DMSO 中的 12 点系列稀释液(3 倍系列稀释)，起始化合物浓度为 10 $\mu$ M。向测定平板中的每孔细胞加入供试化合物(500 $\mu$ L)，将细胞在 37°C 和 5.0% CO<sub>2</sub> 下温育 18-24 小时。向每孔加入细胞溶解产物/荧光素酶测定缓冲液 Bright-Glo<sup>TM</sup> (25%; 25 $\mu$ L; Promega)。进一步于室温温育 5 分钟后，测量荧光素酶活性。

将原始荧光值除以各平板上的 DMSO 对照值，进行标准化。分析标准化数据，采用 Prizm 图形拟合程序拟合剂量-响应曲线。EC<sub>50</sub> 被定义为化合物引起最大与最小值之间的半数响应的浓度。将由化合物引起的响应

与参比PPAR调节剂所得最大值进行比较,计算相对功效(或功效百分比)。

游离或可药用盐形式的式I化合物表现出宝贵的药理性质,例如本申请所述的体外试验所示。本发明化合物优选具有小于1 $\mu$ M、更优选小于500nM、更优选小于100nM的PPAR $\delta$  EC<sub>50</sub>。本发明化合物对PPAR $\delta$ 的选择性比PPAR $\gamma$ 高至少100倍。

不言而喻,本文所述的实施例和实施方案仅供阐述目的,各种鉴于此的修改和变化将对本领域技术人员有所启示,并且包括在本申请的宗旨和范围以及所附权利要求的范围之内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请出于各种目的引入本文作为参考。