

改性黄酮类化合物及其应用

技术领域

本发明涉及医药领域。具体地，本发明涉及改性黄酮类化合物及其应用。

背景技术

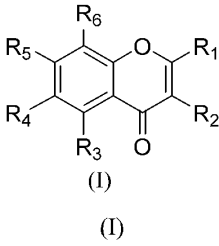
创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是临床上常发生的一种因头部被撞击、突然加速或者突然减速等机械力造成的脑部损伤疾病。TBI 主要表现为平衡和协调能力差、学习认知能力少、记忆能力降低和情感障碍，此外严重的 TBI 患者还可能出现反复呕吐、瞳孔扩张、下肢虚弱等一系列中枢神经受损表现。脑损伤幸存者会出现一系列神经功能障碍以及运动、感觉等其它机体功能失调。更有甚者，脑损伤还提高了这些患者此后对神经退行性病变，如阿尔兹海默病、帕金森病等的易感性。目前，针对重度创伤性脑损伤引起的颅内压增高，药物镇静为首选方案，暂无有效的能减轻创伤性脑损伤以后细胞死亡的治疗药品。

2010 年美国 Emory 大学叶克强教授团队发表在《美国国家科学院院刊》上的一项研究表明，7,8-DHF 可透过血脑屏障，作为原肌球蛋白受体激酶 B (即 TrkB 受体) 的小分子激动剂，有效模拟脑源性神经营养因子 (BDNF) 的作用以保护神经元。7,8-DHF 是首个报道的可模拟 BDNF 效应的药物，并且能够通过血脑屏障进入脑组织，对多种神经退行性疾病及其他的脑功能异常有改善作用。研发出更多的改性黄酮类化合物对于神经性疾病的治疗具有重要意义。

发明内容

本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。为此，本发明的一个目的在于提出一类改性黄酮类化合物，其为一类原肌球蛋白受体激酶 B (即 TrkB 受体) 的小分子激动剂，能够有效模拟脑源性神经营养因子 (BDNF) 的作用以保护神经元，从而有助于治疗神经性疾病、精神性疾病。并且，在动物体内的药代动力学试验中显示出良好的吸收、较高的生物活性和利用度，低毒，尤其是在体内具有较强的稳定性，不易分解，药效时间长，更好地发挥治疗效果，具有很好的应用前景。

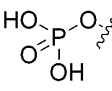
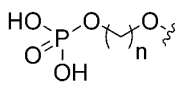
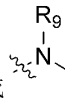
在本发明的一个方面，本发明提出了一种化合物。根据本申请的实施例，所述化合物为如式(I)所示的化合物、药学上可接受的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂合物、共晶化合物、代谢产物、盐或者前药：



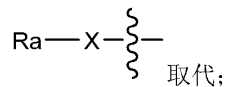
其中，

R₁ 为 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、C₃₋₆ 环烷基或 C₂₋₁₂ 杂环基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、C₃₋₆ 环烷基和 C₂₋₆ 杂环基可任选地被一个或多个 R₇ 取代；

R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢、羟基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆

环烷基、C₁₋₆ 杂环基、糖基、、 或 ；或 R₄ 和 R₅ 及分别与其连接的碳原子形成 3-6 元环；或 R₅ 和 R₆ 及分别与其连接的碳原子形成 3-6 元环；所

述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₁₋₆ 杂环基、糖基、、3-6 元环可任选地被一个或多个氢、羟基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₁₋₆ 杂环基或



取代;

R₈ 和 R₉ 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 杂环基、

卤代 C₁₋₆ 烷基、芳基、C₂₋₅ 杂芳基或  形成 5-10 元环;

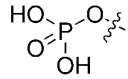
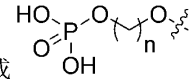
X 为氢、CH₂、S、NH 或 O;

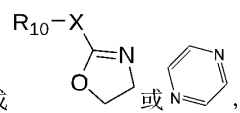
R_a 为氢、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、卤代 C₁₋₃ 烷基、芳基或 C₃₋₆ 杂芳基;

n 为 0-10 的整数;

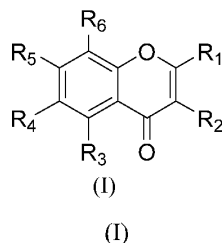
当 R₁ 为芳基时, 所述化合物满足下列条件的至少之一:

(1) R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中至少一个为卤素或羟基;

(2) R₅ 和 R₆ 中至少之一为糖基、 或  ;

(3) R₅ 和 R₆ 及分别与其连接的碳原子形成  或 , X 为键、氢、CH₂、S、NH 或 O, R₁₀ 为氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₁₋₆ 烷基、芳基或 C₂₋₅ 杂芳基。

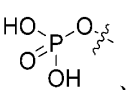
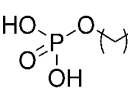
根据本发明的实施例, 所述化合物为如式(I)所示的化合物、药学上可接受的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂合物、共晶化合物、代谢产物、盐或者前药:



其中,

R₁ 为 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、C₃₋₆ 环烷基或 C₂₋₅ 杂环基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、C₃₋₆ 环烷基和 C₂₋₆ 杂环基可任选地被一个或多个 R₇ 取代;

R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢、羟基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、糖基、

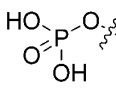
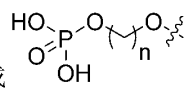
、 或 ; 或 R₅ 和 R₆ 及分别与其连接的碳原子形成 3-6 元环;

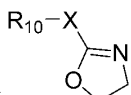
R₈ 和 R₉ 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 杂环基、


 卤代 C₁₋₆ 烷基、芳基、C₂₋₅ 杂芳基或
 n 为 0-10 的整数；

当 R₁ 为芳基，所述化合物满足下列条件的至少之一：

(1) R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中至少一个为卤素；

(2) R₅ 和 R₆ 中至少之一为糖基、
 
 或
 
 ;

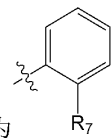
(3) R₅ 和 R₆ 及分别与其连接的碳原子形成
 
 , X 为氢、CH₂、S、NH 或 O,
 R₁₀ 为氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₁₋₆ 烷基、芳基或 C₂₋₅ 杂芳基。

根据本发明的实施例，R₂ 为氢，R₃ 为氢或 OH。

根据本发明的实施例，R₁ 为芳基，R₇ 为邻位取代；

R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、卤素、羟基或 C₁₋₆ 杂环基；

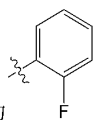
R₇ 为卤素、C₂₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基。



根据本发明的实施例，R₁ 为芳基，R₇ 为邻位取代，优选地，R₁ 为

R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、卤素或羟基；

R₇ 为卤素、C₂₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基。



根据本发明的实施例，R₁ 为

R₄ 为氢；

R₅ 和 R₆ 各自独立地为羟基或卤素；进一步优选，R₅ 和 R₆ 为羟基。

根据本发明的实施例，R₁ 为芳基；

R₄、R₅ 和 R₆ 中至少一个为卤素或羟基，其余为氢、羟基或 C₁₋₆ 杂环基。

根据本发明的实施例，R₁ 为芳基；

R₄、R₅ 和 R₆ 中至少一个为卤素，其余为氢或羟基。

根据本发明的实施例，R₁ 为芳基；

R₄ 为氢或卤素；

R₅ 和 R₆ 各自独立地为羟基、卤素或 C₁₋₆ 杂环基；

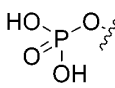
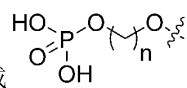
进一步优选，R₄ 为氢；R₅ 为羟基；R₆ 为卤素，优选为氟；

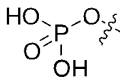
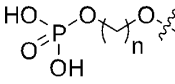
或者，R₄ 为氢；R₅ 为卤素，优选为氟；R₆ 为羟基；

或者，R₄ 为氢；R₅ 为卤素，优选为氟；R₆ 为卤素，优选为氟；

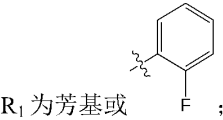
或者，R₄ 为卤素，优选为氟；R₅ 和 R₆ 为羟基；

或者，R₄ 为氢；R₅ 为羟基；R₆ 为哌啶。

根据本发明的实施例，R₅ 和 R₆ 中一个为糖基、
 
 或
 
 , 另一个

为氢、羟基、卤素、糖基、 或  ;

所述糖基为丁糖基、戊糖基或己糖基;

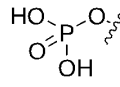
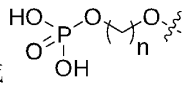


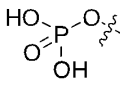
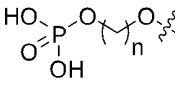
R₁ 为芳基或

R₂ 和 R₃ 为氢;

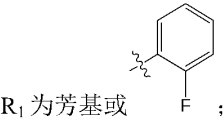
R₄ 为氢或卤素;

R₇ 为氢、氘、卤素或 C₁₋₆ 杂环基。

根据本发明的实施例, R₅ 和 R₆ 中一个为糖基、 或  , 另一个

为氢、羟基、卤素、糖基、 或  ;

所述糖基为丁糖基、戊糖基或己糖基;



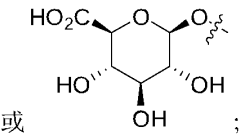
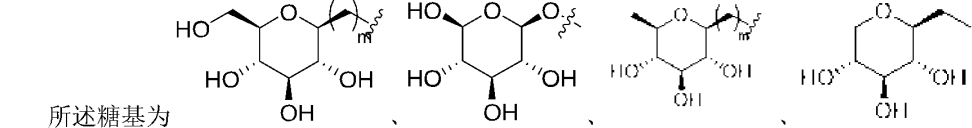
R₁ 为芳基或

R₂ 和 R₃ 为氢;

R₄ 为氢或卤素;

R₇ 为氢或氘。

根据本发明的实施例, R₅ 和 R₆ 中的一个为糖基, 另一个为羟基;



R₁ 为芳基;

R₂、R₃ 和 R₄ 为氢;

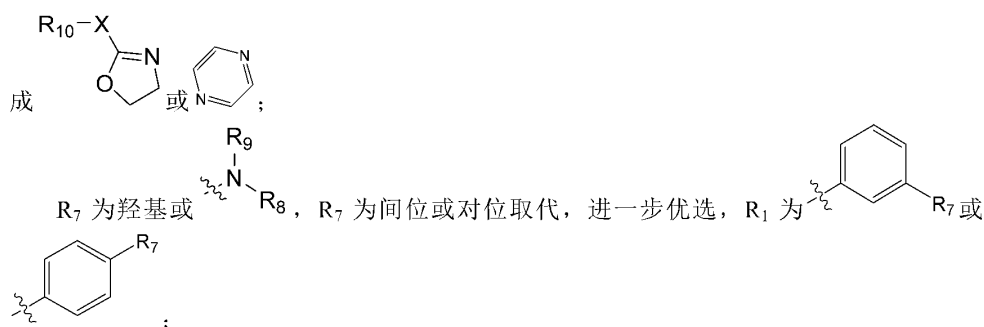
m 为 0-10 的整数, 优选 0、1、2 或 3。

根据本发明的实施例, n 为 0、1、2 或 3。

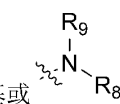
根据本发明的实施例, R₁ 为芳基;

R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地为氢、羟基、C₁₋₃ 烷基或卤素;

R₄ 和 R₅ 及分别与其连接的碳原子形成  ;或者 R₅ 和 R₆ 及分别与其连接的碳原子形



R₈ 和 R₉ 各自独立地为氢、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₄₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 杂环基、

芳基、C₂₋₆ 杂芳基或  形成 5-10 元环；

所述 5-10 元环为 C₄₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 杂环基、C₈₋₁₀ 稠合环基或 C₈₋₁₀ 稠合杂环基；

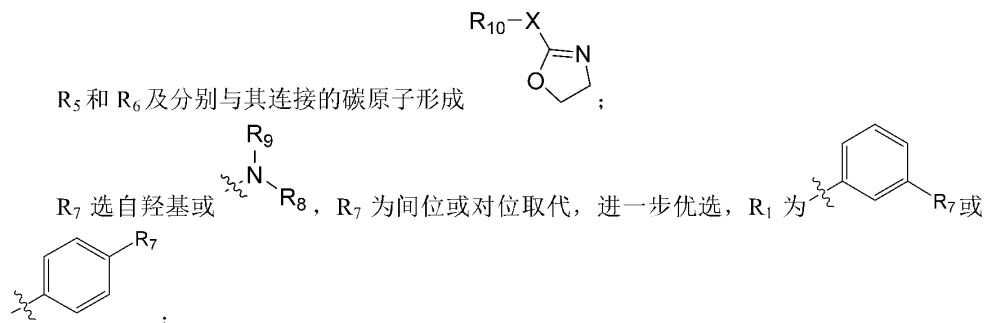
所述 5-10 元环可任选地被 C₄₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基取代，进一步优选，所述 5-10 元环为 C₄₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基，所述 C₄₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基可任选地被 C₄₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基取代；

X 为氢、CH₂、S、NH 或 O；

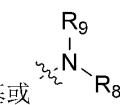
R₁₀ 为氢、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、卤代 C₁₋₃ 烷基、芳基或 C₃₋₅ 杂芳基。

根据本发明的实施例，R₁ 选自芳基；

R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地选自氢、羟基、C₁₋₃ 烷基或卤素；



R₈ 和 R₉ 各自独立地为氢、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₄₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 杂环基、

芳基、C₂₋₅ 杂芳基或  形成 5-10 元环；

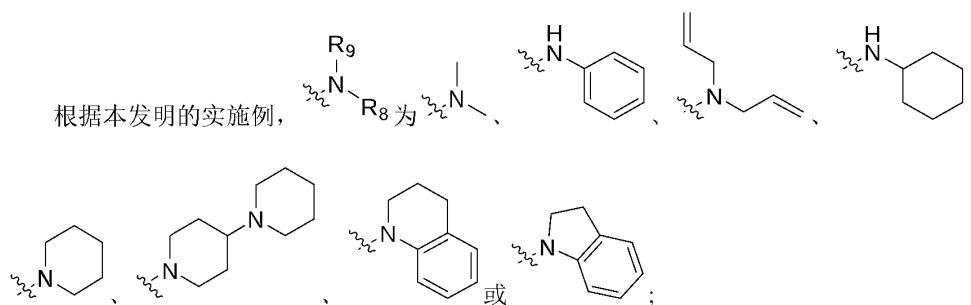
所述 5-10 元环为 C₄₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 杂环基、C₈₋₁₀ 稠合环基或 C₈₋₁₀ 稠合杂环基；

所述 5-10 元环可任选地被 C₄₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基取代，进一步优选，所述 5-10 元环为 C₄₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基，所述 C₄₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基可任选地被 C₄₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基取代；

X 选自氢、CH₂、S、NH 或 O；

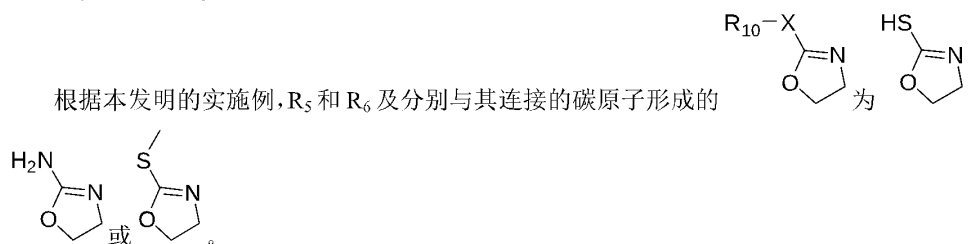
R₁₀ 选自氢、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、卤代 C₁₋₃ 烷基、芳基或 C₃₋₅ 杂芳基。

根据本发明的实施例,



R₁₀ 为氢或 C₁₋₃ 烷基。

根据本发明的实施例, R₅ 和 R₆ 及分别与其连接的碳原子形成的



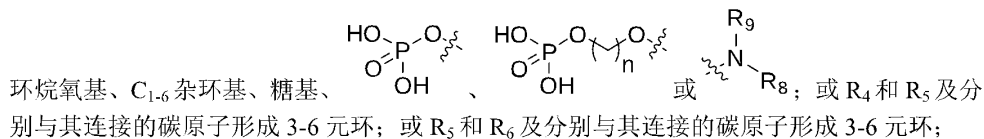
根据本发明的实施例，R₁为C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆环烷基或C₄₋₆杂环基；

R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地为氢、羟基、C₁₋₃ 烷基或卤素；

R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、卤素或羟基。

根据本发明的实施例, R₁ 为 C₂₋₁₂ 杂环基;

R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和R₇各自独立地为氢、羟基、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆



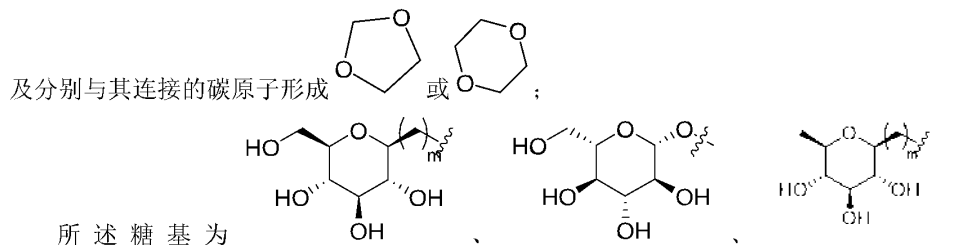
R₈ 和 R₉ 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 杂环基、

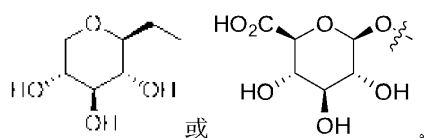
卤代 C₁₋₆ 烷基、芳基、C₂₋₅ 杂芳基或  形成 5-10 元环；
n 为 0-10 的整数。

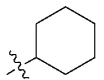
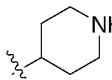
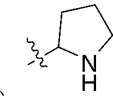
根据本发明的实施例，R₁为C₂₋₆杂环基；

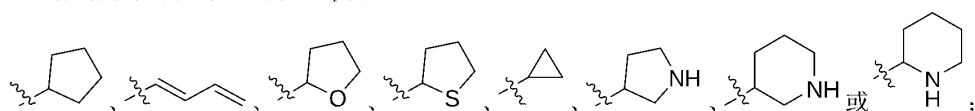
R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地为氢、羟基、C₁₋₃ 烷基或卤素；

R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、羟基、卤素、糖基、C₁₋₆ 杂环基或 C₁₋₆ 烷氧基；或者 R₅ 和 R₆





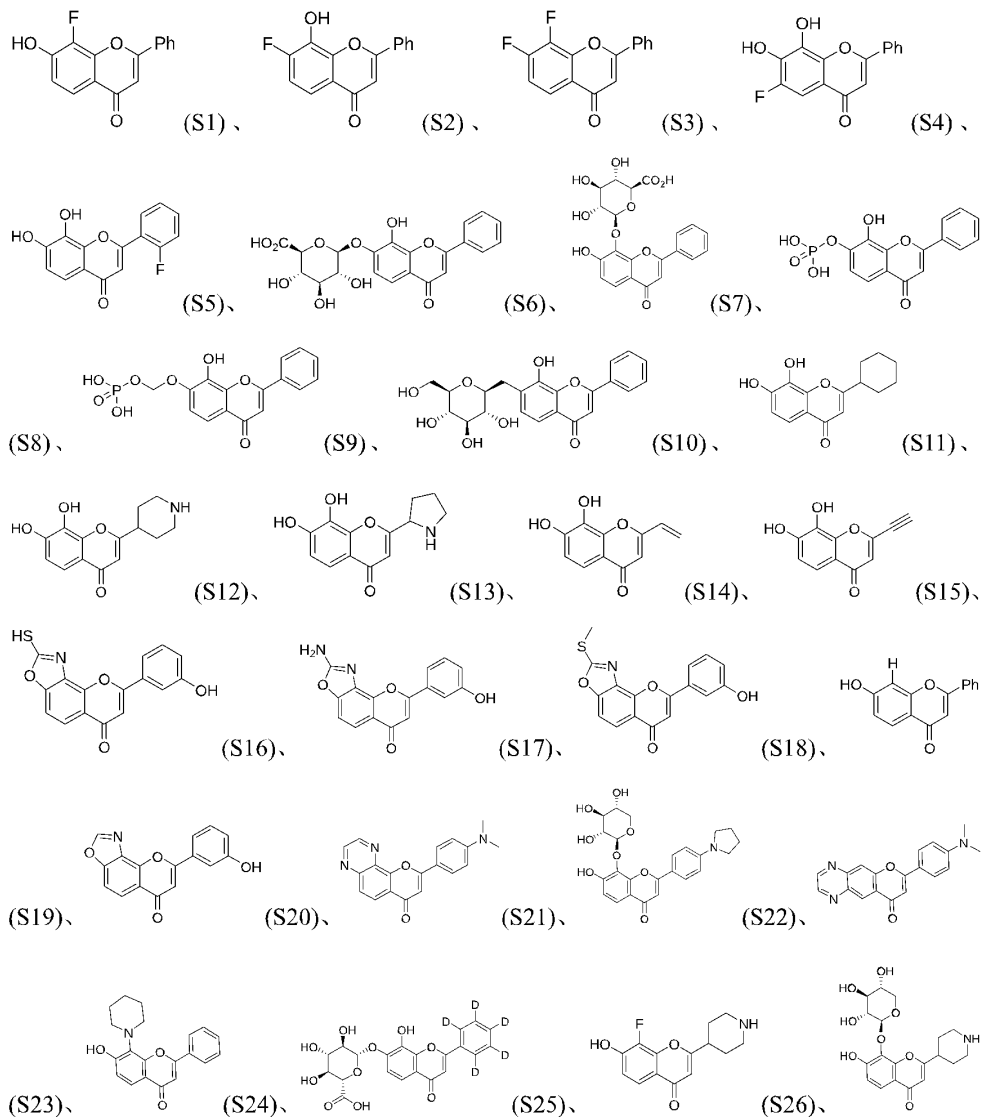
根据本发明的实施例， R_1 为 、、、、、

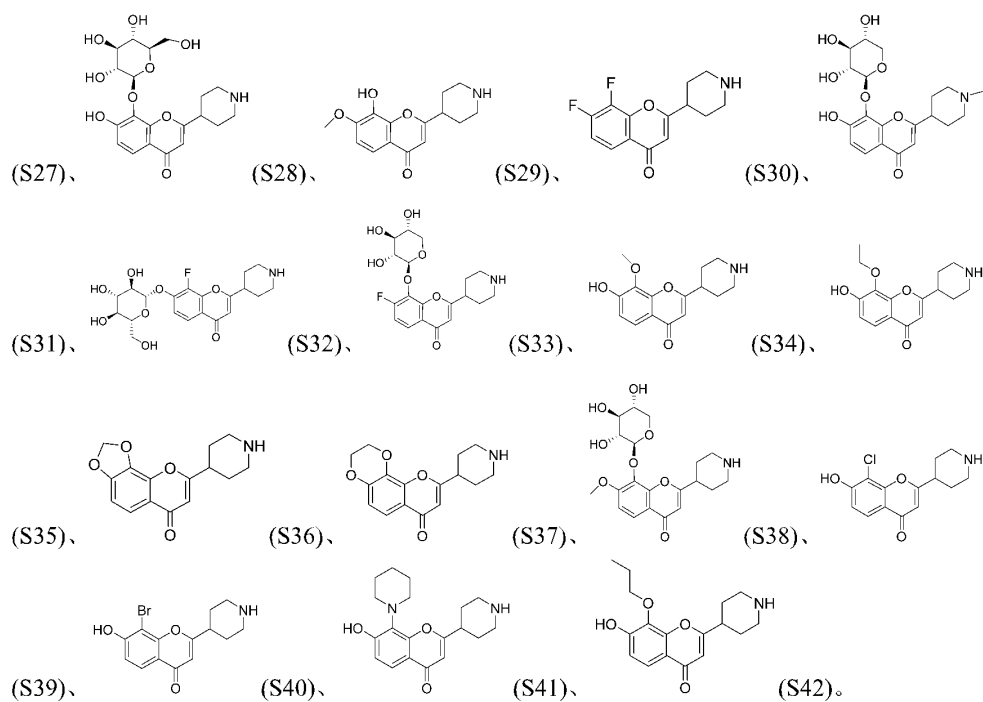


R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、羟基或卤素；

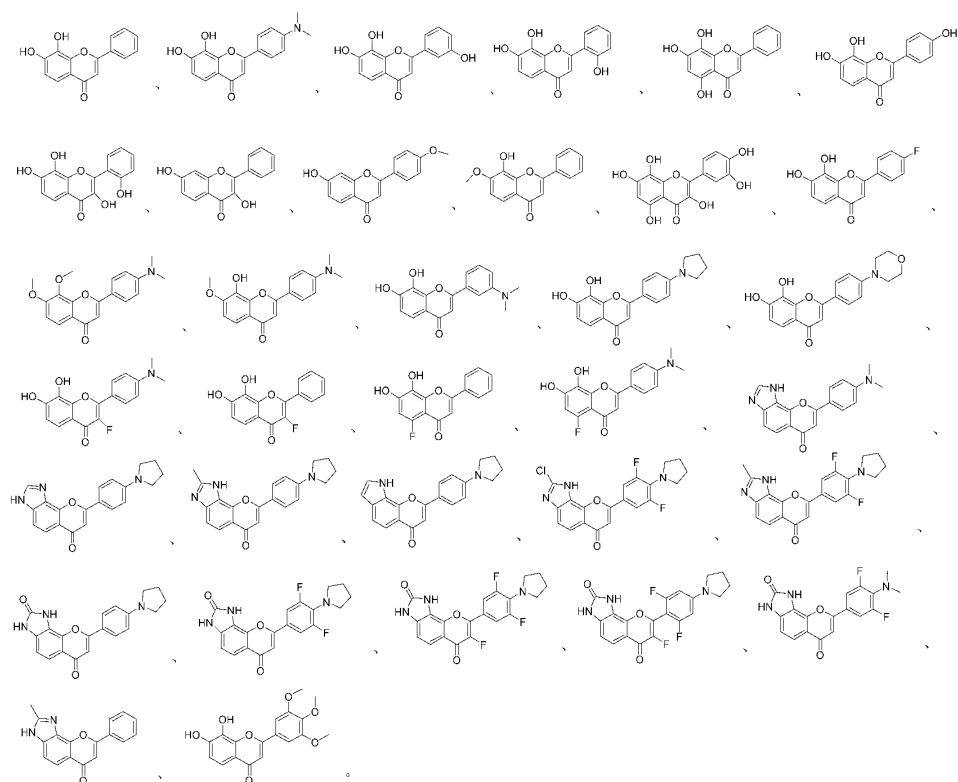
R_5 和 R_6 中至少一个为羟基，另一个为羟基或卤素。

根据本发明的实施例，所述化合物为如式(I)所示的化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂合物、代谢产物、药学上可接受的盐或者前药：





根据本发明的实施例，所述化合物不为如下所示的化合物：



在本发明的另一方面，本发明提出了一种药物组合物。根据本发明的实施例，所述药物组合物包括：前面所述化合物。

根据本发明的实施例，所述药物组合物进一步包括：药学上可接受的辅料，所述辅料包括：赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种联合药物。根据本发明的实施例，所述联合药物包括：前面所述药物组合物；一种或多种用于治疗疾病的药物；所述疾病包括：神经性疾病、精神性疾病。

根据本发明的实施例，所述神经性疾病包括：中枢神经损伤、外周神经损伤、神经退行性病变、遗传性神经功能障碍，优选脑损伤，更优选创伤性脑损伤。

根据本发明的实施例，所述治疗疾病的药物包括下列至少之一：神经保护药物、神经营养药物、神经修复药物、B族维生素类药物、抗抑郁药物、抗焦虑药物、作为情感稳定剂的锂盐类药物、抗精神病药物、非典型性抗精神病药物、抗癫痫药物、抗帕金森病类药物、镇静催眠药物、抗组胺药物、作为单胺氧化酶抑制剂的药物、作为褪黑素受体激动剂的药物、非阿片类及阿片类镇痛药物。

根据本发明的实施例，所述治疗疾病的药物包括下列至少之一：依达拉奉、丁苯酞、谷胱甘肽、维生素C、维生素E、右美托咪定、氯胺酮、丙泊酚、咪达唑仑、瑞玛唑仑、西酞普兰、B族维生素、甲钴胺、神经生长因子、神经节苷脂、左乙拉西坦、奥拉西坦、吡拉西坦、茴拉西坦、胞磷胆碱、多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、司来吉兰、美金刚、依匹哌啶、金刚烷胺、左旋多巴、卡比多巴、恩他卡朋、苄丝肼、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗、吡贝地尔、卡麦角林、阿朴吗啡、麦角乙脞、罗替戈汀、沙芬酰胺、雷沙吉兰、伊曲茶碱、匹莫范色林、卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、苯妥英钠、丙戊酸、苯巴比妥、乙琥胺、托吡酯、拉科酰胺、帕罗西汀、文拉法辛、度洛西汀、依他普仑、舍曲林、阿替唑仑、米尔塔扎平、吗啡、可待因、氧可酮、氢可酮、芬太尼、哌替啶、美沙酮、右丙氧芬、脑内肽、强啡肽、氯丙嗪、氟哌啶醇。

在本发明的又一方面，本发明提出了前面所述化合物、药物组合物或联合药物在制备药物中的用途。根据本发明的实施例，所述药物用于治疗神经性疾病、精神性疾病。

根据本发明的实施例，所述神经性疾病包括：中枢神经损伤、外周神经损伤、神经退行性病变、遗传性神经功能障碍，优选脑损伤，更优选创伤性脑损伤。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种治疗神经性疾病、精神性疾病的方法。根据本发明的实施例，所述方法包括：对有需要的患者给予前面所述化合物、所述药物组合物或所述联合药物。

根据本发明的实施例，所述神经性疾病包括：中枢神经损伤、外周神经损伤、神经退行性病变、遗传性神经功能障碍。

根据本发明的实施例，所述神经性疾病包括脑损伤。

根据本发明的实施例，所述神经性疾病包括创伤性脑损伤。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种激活神经元上 TrkB 受体的方法。根据本发明的实施例，所述方法包括：提供具有 TrkB 受体的神经元；将所述神经元与前面所述化合物、前面所述药物组合物或前面所述联合药物接触。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种治疗神经性疾病、精神性疾病的方法。根据本发明的实施例，所述方法包括：对有需要的患者给予前面所述化合物、药物组合物或联合药物。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

具体实施方式

定义和一般术语

现在详细描述本发明的某些实施方案，其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意

图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到，许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下（包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术，等等），以本申请为准。

应进一步认识到，本发明的某些特征，为清楚可见，在多个独立的实施方案中进行了描述，但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之，本发明的各种特征，为简洁起见，在单个实施方案中进行了描述，但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

除非另外说明，本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

除非另外说明，应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表 CAS 版，和《化学和物理手册》，第 75 版，1994 一致。此外，有机化学一般原理可参考 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和 "March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007 中的描述，其全部内容通过引用并入本文。

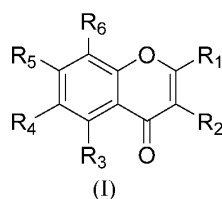
除非另有说明或者上下文中有明显的冲突，本文所使用的冠词“一”、“一个（种）”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此，本文所使用的这些冠词是指一个或多于一个（即至少一个）宾语的冠词。例如，“一组分”指一个或多个组分，即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

术语“包含”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

化合物

本发明提出了一类改性黄酮类化合物、其药学上可接受的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂合物、共晶化合物、代谢产物、盐或者前药，其为一类原肌球蛋白受体激酶 B（即 TrkB 受体）的小分子激动剂，能够有效模拟脑源性神经营养因子（BDNF）的作用以保护神经元，从而有助于治疗神经性疾病、精神性疾病。并且，在动物体内的药代动力学试验中显示出良好的吸收、较高的生物活性和利用度，低毒，尤其是在体内具有较强的稳定性，不易分解，药效时间长，更好地发挥治疗效果，具有很好的应用前景。

一方面，本发明涉及一种化合物，为如式(I)所示的化合物、药学上可接受的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂合物、共晶化合物、代谢产物、盐或者前药：



其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆具有如本发明所述的含义。

“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体（旋转异构体）、几何异构体（顺/反）异构体、阻转异构体，等等。

“手性”是具有与其镜像不能重叠性质的分子；而“非手性”是指与其镜像可以重叠的分子。

“对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

“非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对

映异构体具有不同的物理性质，如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱，例如 HPLC 来分离。

本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循 S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company, New York ; and Eliel, E.and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。

许多有机化合物以光学活性形式存在，即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。在描述光学活性化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀 *d* 和 *l* 或 (+) 和 (−) 是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中 (−) 或 *l* 表示化合物是左旋的。前缀为 (+) 或 *d* 的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体，这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的 50:50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时，可出现这种情况。

本发明公开化合物的任何不对称原子(例如，碳等) 都可以以外消旋或对映体富集的形式存在，例如(R)-、(S)-或(R, S)-构型形式存在。在某些实施方案中，各不对称原子在 (R)-或(S)-构型方面具有至少 50%对映体过量，至少 60%对映体过量，至少 70%对映体过量，至少 80%对映体过量，至少 90%对映体过量，至少 95%对映体过量，或至少 99%对映体过量。

依据起始物料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物，例如外消旋体和非对映异构体混合物（这取决于不对称碳原子的数量）的形式存在。光学活性的 (R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键，取代基可能为 E 或 Z 构型；如果化合物中含有二取代的环烷基，环烷基的取代基可能有顺式或反式构型。

所得的任何立体异构体的混合物可以依据组物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体，对映异构体，非对映异构体，例如，通过色谱法和/或分步结晶法。

可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体，如，通过对获得的其非对映异构的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离，如，使用手性吸附剂的高效液相色谱 (HPLC)。特别地，对映异构体可以通过不对称合成制备，例如，可参考 Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); *Principles of Asymmetric Synthesis* (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)。

术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒 (low energy barrier) 互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的 (如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (protontautomer) (也称为质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。

像本发明所描述的，本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代，如上面的通式化合物，或者像实施例里面特殊的例子，子类，和本发明所包含的一类化合物。

一般而言，术语“被取代”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明，一个被取代的基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不止一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代时，那么取代基可以相同或不同地在各个可取代的位置取代。

另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式“各...独立地为”与“...各自独立地为”和“...独立地为”可以互换，均应做广义理解，其既可以是指在不同基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响，也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

在本说明书的各部分，本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如，术语“C₁₋₆ 烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基和 C₆ 烷基。

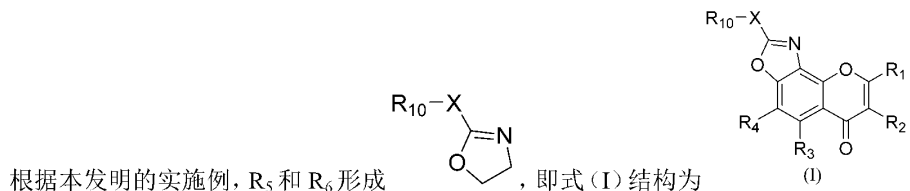
在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

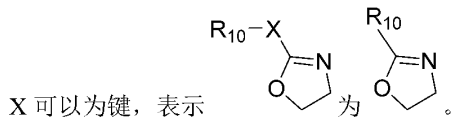
本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”，表示饱和的直链或支链一价烃基基团，其中，所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。烷基基团的实例包含，但并不限于，甲基 (Me、-CH₃)，乙基 (Et、-CH₂CH₃)，正丙基 (*n*-Pr、-CH₂CH₂CH₃)，异丙基 (*i*-Pr、-CH(CH₃)₂)，正丁基 (*n*-Bu、-CH₂CH₂CH₂CH₃)，异丁基 (*i*-Bu、-CH₂CH(CH₃)₂)，仲丁基 (*s*-Bu、-CH(CH₃)CH₂CH₃)，叔丁基 (*t*-Bu、-C(CH₃)₃)，正戊基 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)，2-戊基 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)，3-戊基 (-CH(CH₂CH₃)₂)，2-甲基-2-丁基 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃)，3-甲基-2-丁基 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)，3-甲基-1-丁基 (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃)，2-甲基-1-丁基 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)，正己基 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)，2-己基 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)，3-己基 (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃)，2-甲基-2-戊基 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)，3-甲基-2-戊基 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)，4-甲基-2-戊基 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)，3-甲基-3-戊基 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)，2-甲基-3-戊基 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)，2,3-二甲基-2-丁基 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)，3,3-二甲基-2-丁基 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃)，等等。

术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明，所述烷氧基基团含有 1-6 个碳原子。在另一实施方案中，烷氧基基团含有 1-4 个碳原子；在又一实施方案中，烷氧基基团含有 1-3 个碳原子。

烷氧基基团的实例包括，但并不限于，甲氧基 (MeO、-OCH₃)，乙氧基 (EtO、-OCH₂CH₃)，1-丙氧基 (*n*-PrO、*n*-丙氧基、-OCH₂CH₂CH₃)，2-丙氧基 (*i*-PrO、*i*-丙氧基、-OCH(CH₃)₂)，1-丁氧基 (*n*-BuO、*n*-丁氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₃)，2-甲基-1-丙氧基 (*i*-BuO、*i*-丁氧基、-OCH₂CH(CH₃)₂)，2-丁氧基 (*s*-BuO、*s*-丁氧基、-OCH(CH₃)CH₂CH₃)，2-甲基-2-丙氧基 (*t*-BuO、*t*-丁氧基、-OC(CH₃)₃)，1-戊氧基 (*n*-戊氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)，2-戊氧基 (-OCH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)，3-戊氧基 (-OCH(CH₂CH₃)₂)，2-甲基-2-丁氧基 (-OC(CH₃)₂CH₂CH₃)，3-甲基-2-丁氧基 (-OCH(CH₃)CH(CH₃)₂)，3-甲基-1-丁氧基 (-OCH₂CH₂CH(CH₃)₂)，2-甲基-1-丁氧基 (-OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)，等等。

术语“3-6 元环”表示含有 3-6 个原子组成的环状基团，包括饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基。





术语“环烷基”表示含有 3-6 个环碳原子的，单价或多价的饱和单环，双环或三环体系。在一实施方案中，环烷基包含 3-4 个环碳原子；在又一实施方案中，环烷基包含 3-5 个环碳原子。所述环烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

环烷基的实例进一步包括，环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-1-烯基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己二烯基，等等。

术语“杂环基”在此处可交换使用，都是指包含 3-6 个环原子的饱和或部分不饱和的非芳香性的单价或多价单环、双环或三环，其中至少一个环原子选自氮、硫或氧原子。除非另外说明，杂环基可以是碳基或氮基，且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成 S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成 N-氧化合物。

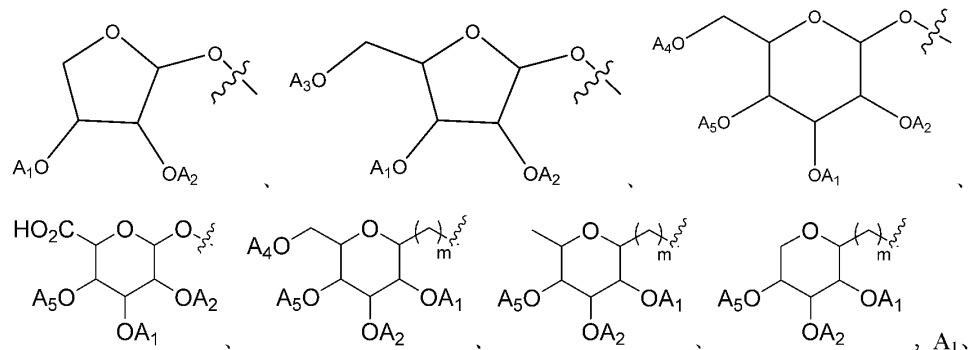
术语“芳基”可以单独使用或作为“芳烷基”“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分，表示共含有 6-14 元环的单环，双环，和三环的碳环体系，其中，至少一个环体系是芳香族的，其中每一个环体系包含 3-7 元环，且只有一个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用，如芳香环可以包括苯基，萘基和蒽。

术语“杂原子”是指 O、S、N、P 和 Si，包括 N、S 和 P 任何氧化态的形式；伯、仲、叔胺和季铵盐的形式；或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式，例如，N（像 3,4-二氢-2H-吡咯基中的 N），NH（像吡咯烷基中的 NH）或 NR（像 N-取代的吡咯烷基中的 NR）。

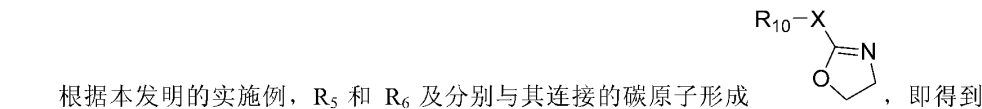
术语“卤素”是指氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）或碘（I）。

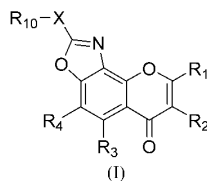
术语“糖基”是指单糖与其他不是糖类结合的分子中单糖的部分，其被称为这个物质的糖基。根据本发明的实施例，糖基选自丁糖基、戊糖基或己糖基。作为丁糖基，可以为赤藓糖基等。作为戊糖基，可以为阿拉伯糖基、来苏糖基、核糖基、木糖基等。作为己糖基，可以为阿洛糖基、果糖基、半乳糖基、葡萄糖基、古洛糖基、甘露糖基、塔格糖基、塔罗糖基、唾液酸基、葡萄糖醛酸基、C-葡萄糖基等。

在一些实施例中，糖基结构式如下：



A₂、A₃、A₄、A₅ 选自氢、羟基、羧基、硝基、磺基、磷酸基或 C₁₋₄ 烷基。m 可以为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或者任意两个值作为端点值形成的范围值。





本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类、脂肪族（ C_1 - C_{24} ）酯类、酰氧基甲基酯类、碳酸酯、氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献：T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio *et al.*, Prodrugs: Design and Clinical Applications, *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker *et al.*, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 2328-2345。

“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献：S. M. Berge *et al.*, describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1-19. 所记载的。

本发明的“溶剂合物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂合物的溶剂包括，但并不限于，水，异丙醇，乙醇，甲醇，二甲亚砜，乙酸乙酯，乙酸和氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

当所述溶剂为水时，可以使用术语“水合物”。在一些实施例中，一个本发明化合物分子可以与一个水分子相结合，比如一水合物；在另外一些实施例中，一个本发明化合物分子可以与多于一个的水分子相结合，比如二水合物，还有一些实施例中，一个本发明化合物分子可以与少于一个的水分子相结合，比如半水合物。应注意，本发明所述的水合物保留有非水合形式的所述化合物的生物有效性。

另一方面，本发明涉及制备式 (I) 所示化合物的中间体。

另一方面，本发明涉及式 (I) 所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

药物组合物和联合药物

本发明提供一种药物组合物，其包含本发明公开化合物，例如实施例中所列化合物。根据本发明的具体示例，该药物组合物还可以进一步包括药学上可接受的辅料，所述辅料包括：赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

另外，本发明提出了一种联合药物，所述联合药物包括本发明的药物组合物以及一种或多种用于治疗疾病的药物。本发明提供治疗、预防或改善疾病或病症的方法，包括给予治疗有效量的包含本发明公开化合物与一种或多种治疗活性剂的联合药物。其中，联合药物包含一种或多种其他的治疗神经性疾病、精神性疾病的药物。

其它神经性疾病、精神性疾病的药物包括但不限于：神经保护药物、神经营养药物、神经修复药物、B 族维生素类药物、抗抑郁药物、抗焦虑药物、作为情感稳定剂的锂盐类药物、抗精神病药物、非典型性抗精神病药物、抗癫痫药物、抗帕金森病类药物、镇静催眠药物、抗组胺药物、作为单胺氧化酶抑制剂的药物、作为褪黑素受体激动剂的药物、非阿片类及阿片类镇痛药物或它们的任意组合。

其他神经性疾病、精神性疾病的药物包括但不限于：依达拉奉、丁苯酞、谷胱甘肽、维生素 C、维生素 E、右美托咪定、氯胺酮、丙泊酚、咪达唑仑、瑞玛唑仑、西酞普兰、B 族维生素、甲钴胺、神经生长因子、神经节苷脂、左乙拉西坦、奥拉西坦、吡拉西坦、茴拉西坦、胞磷胆碱、多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、司来吉兰、美金刚、依匹哌啉、金刚烷胺、左旋多巴、卡比多巴、恩他卡朋、苄丝肼、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗、吡贝地尔、卡麦角林、阿朴吗啡、麦角乙脞、罗替戈汀、沙芬酰胺、雷沙吉兰、伊曲茶碱、匹莫范色林、卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、苯妥英钠、丙戊酸、苯巴比妥、乙琥胺、托吡酯、拉科酰胺、帕罗西汀、文拉法辛、度洛西汀、依他普仑、舍曲林、阿替唑仑、米尔塔扎平、吗啡、可待因、氧可酮、氢可酮、芬太尼、哌替啶、美沙酮、右丙氧芬、脑内肽、强啡肽、氯丙嗪、氟哌啶醇或它们的任意组合。

如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症，是指所有可以减缓、中断、阻止、控制或停止疾病或病症的进展，但不一定表示所有疾病或病症的症状全部消失，其也包括对所述症状的预防性治疗，尤其是在容易患有这样疾病或障碍的患者中。在其中一些实施方案中指改善疾病或病症（即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展）。在另一些实施方案中，“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数，包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中，“治疗”指从身体上（例如稳定可察觉的症状）或生理学上（例如稳定身体的参数）或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中，“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

如本发明所使用的术语“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是指能够引发个体的生物学或医学响应（例如降低或抑制酶或蛋白质活性，或改善症状、缓解病症、减缓或延迟疾病发展，或预防疾病等）的本发明化合物的量。

本发明药物组合物或者联合药物中活性组分的剂量可以改变，但是，活性组分的量必须是可以获得适当剂型的量。活性组分可以以提供最佳药物效力的剂量给药于需要这种治疗的患者（动物和人）。所选择的剂量取决于期望的治疗效果，取决于给药途径和治疗持续时间。剂量将会随患者而异，这取决于疾病的属性和严重程度、病人的重量、病人的具体饮食、同时使用的药物以及本领域技术人员将会认识到的其它因素。剂量范围通常为每个患者每天约 0.5 mg 到 1.0 g，可以单剂或多剂的形式给药。在一个实施方案中，剂量范围为每个患者每天约 0.5 mg 至 500 mg；在另一实施方案中为每个患者每天约 0.5 mg 至 200 mg；在还另一实施方案中为每个患者每天约 5 mg 至 50 mg。

也应认识到，本发明的某些化合物可以以游离形式存在并用于治疗，或者如果适当可以以其药学上可接受的衍生物的形式存在。药学上可接受的衍生物包括药学上可接受的前药、盐、酯、这些酯的盐，或者对有需要的患者给药时能直接或间接提供本发明所述化合物或其代谢产物或残留物的任何另外的加合物或衍生物。

本发明公开的药物组合物或联合药物可制备并包装为散装（bulk）形式，其中可提取安全有效量的式（I）所示的化合物，然后以粉末或糖浆形式给予患者。通常，以每日 0.0001 到 10 mg/kg 体重之间的剂量水平向患者，给药以获得对食欲素受体有效的拮抗作用。或者，本发明公开的药物组合物可制备并包装为单位剂型，其中每个物理上离散的单位含有安全有效量的式（I）所示的化合物。当以单位剂型制备时，本发明公开的药物组合物通常可含，例如，0.5 mg 至 1 g、或 1 mg 至 700 mg、或 5 mg 至 100 mg 的本发明公开的化合物。

当本发明的联合药物中,除含有本发明化合物之外还可以含有一种或多种其它活性组分时,本发明化合物与第二活性组分的化合物重量比可以变化并且取决于每种组分的有效剂量。通常,使用每种的有效剂量。因此,例如,当本发明化合物与另一种药剂混合时,本发明化合物与另一种药剂的重量比范围通常为约 1000:1 至约 1:1000,例如约 200:1 到约 1:200。本发明化合物与其它活性组分的混合物通常也在上述范围内,但是在每种情况下,都应当使用每种活性组分的有效剂量。

本发明所用“赋形剂”意指与给药剂型或药物组合物一致性相关的药学上可接受的材料,混合物或溶媒。每种赋形剂在混合时必须与药物组合物的其它成分相容,以避免对患者给药时会大大降低本发明公开化合物的功效的相互作用和会导致不是药学上可接受的药物组合物的相互作用。此外,每种赋形剂必须是药学上可接受的,例如,具有足够高的纯度。

合适的赋形剂会依所选具体剂型而不同。此外,可根据它们在组合物中的特定功能来选择赋形剂。例如,可选择能有助于生产均一剂型的某些赋形剂,可选择能有助于生产稳定剂型的某些赋形剂,可选择对患者给药时有助于携带或运输本发明公开化合物从身体的一个器官或部分到身体的另一个器官或部分的某些赋形剂,可选择增强患者依从性的某些赋形剂。

合适的赋形剂包括以下类型的赋形剂:稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、塑化剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员可认识到,某些赋形剂可提供不止一种功能,并提供可供选择的功能,这取决于制剂中存在多少该赋形剂和制剂中存在哪些其他赋形剂。

本发明的药物组合物包括适于口服、鼻、局部、口含、舌下、直肠和/或胃肠外施用的那些。通常被配制成适合于通过所需途径对患者给药的剂型。例如,剂型包括注射液、片剂、胶囊剂、囊片剂、丸剂、含片剂、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、香包剂、扁囊剂、透皮贴片剂、栓剂、气雾剂、溶液剂、干粉剂、乳膏剂、油膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂、凝胶剂等。

用途

本发明所公开的化合物、药物组合物或联合药物可以用于制备用于治疗、预防、改善、控制或减轻哺乳动物,特别是人类的神经性疾病、精神性疾病的药品。

本发明所述的化合物或药物组合物可以用于预防、治疗或减轻神经性疾病、精神性疾病;其中,所述神经性疾病包括:脑损伤、中枢神经损伤、外周神经损伤、神经退行性病变、遗传性神经功能障碍,优选脑损伤,更优选创伤性脑损伤。

本发明化合物、药物组合物或联合药物的受试对象是指动物。典型的所述动物是哺乳动物。受试对象,例如也指灵长类动物(例如人类,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,所述受试对象是灵长类动物。在其他实施方案中,所述受试对象是人。

本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中,“患者”是指人。

本发明的化合物、药物组合物或联合药物除了对人类治疗有益以外,还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物中的哺乳动物。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此,本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

方法

在一实施方案中,本发明公开的治疗方法包括对有需要的患者给予本发明化合物、包含本发明化合物的药物组合物或联合药物。本发明公开的各实施方案包括通过对有需要的患者

给予安全有效量的本发明公开化合物、包含本发明公开化合物的药物组合物或联合药物，来治疗上面所提到疾病的方法。

在一实施方案中，本发明公开化合物、包含本发明公开化合物的药物组合物或联合药物可以通过任何适合的给药途径来给药，包括全身给药和局部给药。全身给药包括口服给药、胃肠外给药、透皮给药和直肠给药。典型的胃肠外给药是指通过注射或输注给药，包括静脉内、肌肉和皮下注射或输注给药。局部给药包括施用于皮肤以及眼内、耳、阴道内、吸入和鼻内给药。在一个实施方案中，本发明公开化合物、包含本发明公开化合物的药物组合物或联合药物可以是口服给药。在另一实施方案中，本发明公开化合物、包含本发明公开化合物的药物组合物或联合药物可以是吸入给药。还有一实施例中，本发明公开化合物、包含本发明公开化合物或联合药物可以是经鼻内给药。

在一实施方案中，本发明公开化合物、包含本发明公开化合物的药物组合物或联合药物可以一次性给药，或者根据给药方案，在指定时间段内，在不同的时间间隔给药若干次。例如，每天给药一次、两次、三次或四次。在一实施方案中，每天给药一次。在又一实施方案中，每天给药两次。可以给药直至达到想要的治疗效果或无限期地维持想要的治疗效果。本发明公开化合物、包含本发明公开化合物的药物组合物或联合药物的合适给药方案取决于该化合物的药代动力学性质，例如稀释、分布和半衰期，这些可以由技术人员测定。此外，本发明公开化合物、包含本发明公开化合物的药物组合物或联合药物的合适给药方案，包括实施该方案的持续时间，取决于被治疗的疾病，被治疗疾病的严重程度、被治疗患者的年龄和身体状况、被治疗患者的医疗史、同时疗法的性质、想要的治疗效果等在技术人员知识和经验范围内的因素。这样的技术人员还应该理解，对于个体患者对给药方案的反应，或随着时间推移个体患者需要变化时，可要求调整事宜的给药方案。

本发明公开化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时，或在其之前或之后给药。本发明化合物可以与其他治疗剂通过相同或不同给药途径分别给药。

对于约 50-70 kg 的个体，本发明公开药物组合物和联合药物可以是含有约 1-1000 mg、或约 1-500 mg、或约 1-250 mg、或约 1-150 mg、或约 0.5-100 mg、或约 1-50 mg 活性成分的单位剂量形式。化合物、药物组合物或其联合药物的治疗有效量是取决于个体的物种、体重、年龄及个体情况、被治疗的疾病（disorder）或疾病（disease）或其严重程度。具备常用技能的医师、临床医师或兽医可以容易决定预防、治疗或抑制疾病（disorder）或疾病（disease）发展过程中所需各活性成分的有效量。

在一实施方案中，本发明提出了一种激活神经元上 TrkB 受体的方法，所述方法包括：提供具有 TrkB 受体的神经元；将所述神经元与前面所述化合物、所述药物组合物或所述联合药物接触。本发明公开的化合物为 TrkB 受体的小分子激动剂，可以有效地激活 TrkB 受体，促进神经元的存活、提高神经可塑性、促进神经再生和神经损伤的修复等。

一般合成步骤

为描述本发明，以下列出了实施例。但需要理解，本发明不限于这些实施例，只是提供实践本发明的方法。

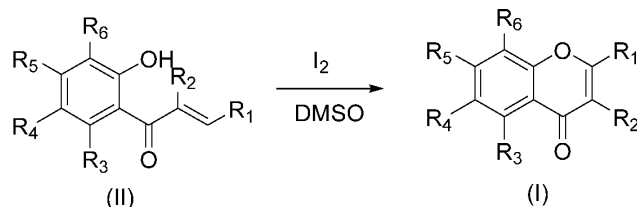
一般地，本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到，除非有进一步的说明，其中取代基的定义如式(I)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

所属领域的专业人员将认识到：本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物，且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如，根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成，如适当的保护干扰基团，通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的，或将反应条件做一些常规的修改。另外，本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发

明其他化合物的制备。

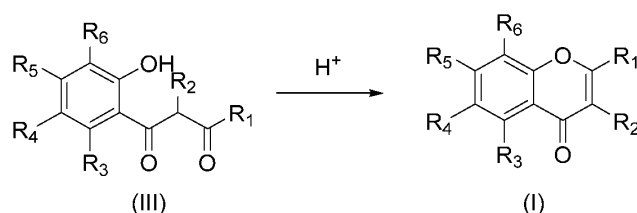
是提供所述通式 I 表示的改性黄酮类化合物的制备方法。

在一个实施方案中,本发明所述通式 I 表示的改性黄酮类化合物可以通过下面反应式所得:



该反应主要是将化合物 II 溶于二甲基亚砷中, 然后经过碘的催化芳构化得到。

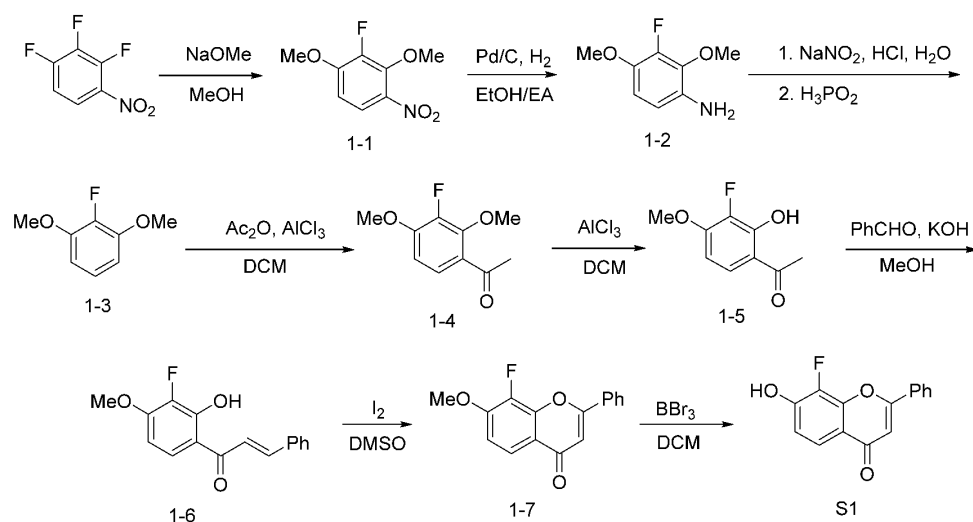
在一个实施方案中,本发明所述通式 I 表示的改性黄酮类化合物也可以通过下面反应式所得:



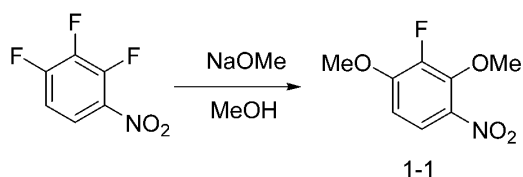
该反应主要是将化合物 III 在酸的作用下进行关环, 其特征在于, 所用酸为有机酸、无机酸或他们的组合; 进一步地, 有机酸选自甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、甲磺酸、乙基磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸, 无机酸选自浓盐酸、浓硫酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、磷酸, 他们的组合酸选自乙酸/浓盐酸、乙酸/浓硫酸、三氟乙酸/浓盐酸、三氟乙酸/浓硫酸组成的混合体系; 更进一步地, 所用酸选自乙酸/浓硫酸组成的混合体系。

下面将结合实施例对本发明的方案进行解释。本领域技术人员将会理解, 下面的实施例仅用于说明本发明, 而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条件的, 按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者, 均为可以通过市购获得的常规产品。

实施例 1 化合物 S1 的合成



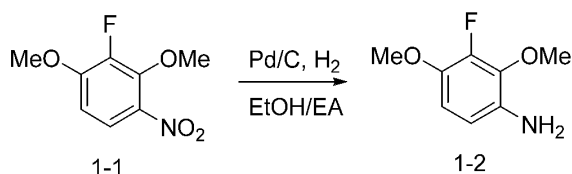
中间体 1-1 的合成:



将 2,3,4-三氟硝基苯 (250g, 1.41mol) 溶解到 1.4L 甲醇中, 搅拌下滴加入 30% 甲醇钠甲醇溶液 (585.22g), 控制滴加温度在 50°C 以下。滴加完甲醇钠甲醇溶液后, 搅拌过夜。将柠檬酸 (320g) 溶解在 2.8L 水中, 配成溶液。经 TLC 检测反应完成后, 将配好的柠檬酸溶液倒入到反应溶液中。搅拌 20 分钟后, 减压抽滤。滤饼用水洗涤后, 干燥即可, 得到 293.90g 浅黄色固体。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 9.4, 7.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。

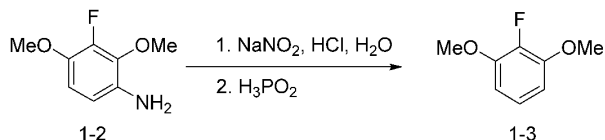
中间体 1-2 的合成:



将中间体 1-1 (9.1g, 42.24mmol) 溶解在乙醇和乙酸乙酯组成的溶液中, 加入 Pd/C (1g), 然后在 1 atm 的氢气氛围中搅拌过夜。经过 TLC 检测反应完成后, 过滤掉 Pd/C。滤液减压下蒸出溶剂, 残留物加入乙酸乙酯。析出固体后, 减压过滤掉固体, 滤液再次减压下蒸出溶剂, 得到 4.1g 黄色液体。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.52 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

中间体 1-3 的合成:



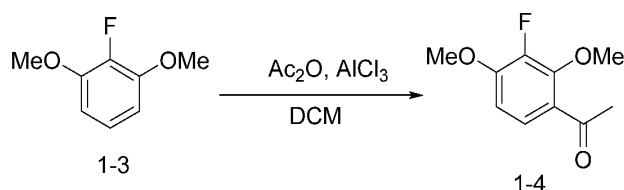
将中间体 1-2 (3.88g, 22.67mmol) 溶解在 60mL 水中, 加入 30mL 浓盐酸, 在 0°C 以下搅拌。将亚硝酸钠 (3.12g, 45.34mmol) 溶解在 20mL 水中, 然后加入到反应溶液中。在 0°C 左右搅拌 30 分钟后, 滴加入 29mL 次磷酸。滴加完次磷酸, 继续搅拌反应过夜。经 TLC 检测反应完成后, 用 10% NaOH 溶液调 pH 至 8 左右。然后用 200mL 二氯乙烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤掉固体。减压下将滤液中溶剂蒸出, 得到 4g 油状物。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 6H)。

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 148.50 (d, *J* = 7.9 Hz), 142.04 (d, *J* = 242.2 Hz), 124.02 (d, *J* = 5.3 Hz), 106.36, 56.53。

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -159.14。

中间体 1-4 的合成:



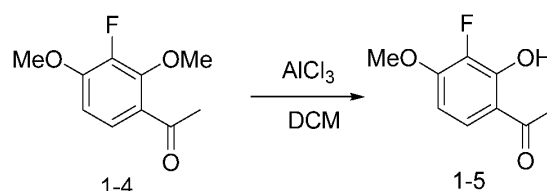
将中间体 1-3 (3.9g, 24.97mmol) 溶解在二氯甲烷中, 在 0°C 左右加入 6.66g 三氯化铝 (49.95mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入 2.8g 乙酸酐 (27.47mmol), 继续搅拌反应。经 TLC 检测反应完成后, 加入水淬灭反应。静置分层后, 有机相用水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥。过滤除掉固体, 然后滤液在减压条件下蒸掉溶剂, 得到 3.65g 白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.9, 7.3$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.12 (d, $J = 2.6$ Hz), 152.51 (d, $J = 9.3$ Hz), 148.81 (d, $J = 8.8$ Hz), 145.43 (d, $J = 246.6$ Hz), 125.16 (d, $J = 4.4$ Hz), 107.06 (d, $J = 1.4$ Hz), 61.62 (d, $J = 7.4$ Hz), 56.42, 31.06。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -152.69。

中间体 1-5 的合成:



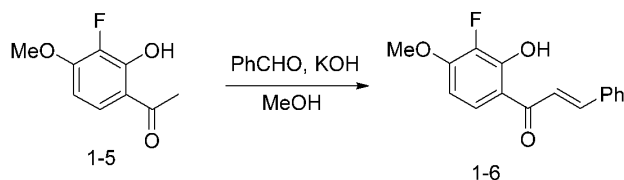
将中间体 1-4 (6.25g, 31.53mmol) 溶解在 150mL 二氯甲烷中, 在 0°C 左右下加入 6.3g 三氯化铝 (47.30mmol), 然后在室温下搅拌反应。经 TLC 检测反应完成后, 加入水和浓盐酸淬灭反应。静置分层后, 有机相用水洗, 再用无水硫酸钠干燥。过滤除掉固体后, 然后滤液在减压条件下蒸掉溶剂, 得到 5.48g 白色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 9.1, 7.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 204.21 (d, $J = 2.2$ Hz), 153.44 (d, $J = 7.4$ Hz), 150.70 (d, $J = 9.8$ Hz), 140.04 (d, $J = 241.7$ Hz), 128.04 (d, $J = 4.1$ Hz), 115.74 (d, $J = 1.8$ Hz), 104.35, 56.99, 27.37。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -161.60。

中间体 1-6 的合成:



将中间体 1-5 (5.48g, 29.76mmol) 溶解在 70mL 甲醇中, 加入 5.84g 氢氧化钾 (104.16mmol) 和 3.16g 苯甲醛 (29.76mmol), 然后在回流下搅拌反应。经 TLC 检测反应完成后, 用浓盐酸调 pH 至 3 左右。然后减压抽滤后, 将滤饼干燥, 得到 10.75g 黄色固体。

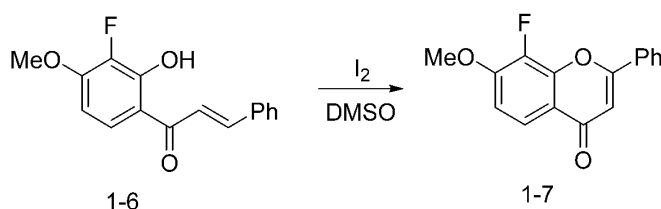
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.07 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J =$

15.5 Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 6.85 (dd, $J = 9.1, 7.5$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 193.05 (d, $J = 2.3$ Hz), 153.75 (d, $J = 7.4$ Hz), 152.03 (d, $J = 9.8$ Hz), 145.36, 140.22 (d, $J = 241.8$ Hz), 134.86, 131.50, 129.72, 129.42, 127.73 (d, $J = 4.1$ Hz), 121.57, 115.99 (d, $J = 2.0$ Hz), 104.45, 57.13。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -161.20。

中间体 1-7 的合成:



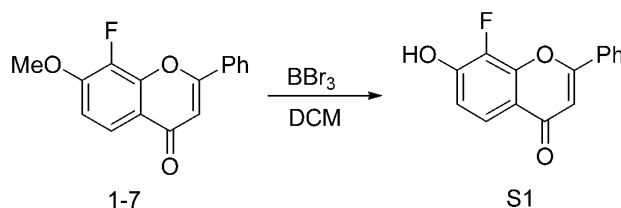
将中间体 1-6 (10.75g, 39.48mmol) 溶解在 70mL 二甲基亚砜中, 加入 1.5g 碘单质 (5.92mmol), 然后在 110°C 下搅拌反应。经 TLC 检测反应完成后, 加入饱和硫代硫酸钠溶液, 析出固体。然后减压抽滤后, 将滤饼干燥, 得到 2.8g 黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.43 – 7.16 (m, 7H), 6.99 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 176.31, 162.50, 151.55, 145.38, 140.10 (d, $J = 248.8$ Hz), 132.32, 131.32, 129.63, 126.64, 120.73, 118.23, 111.58, 107.20, 57.36。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -157.47。

化合物 S1 的合成:



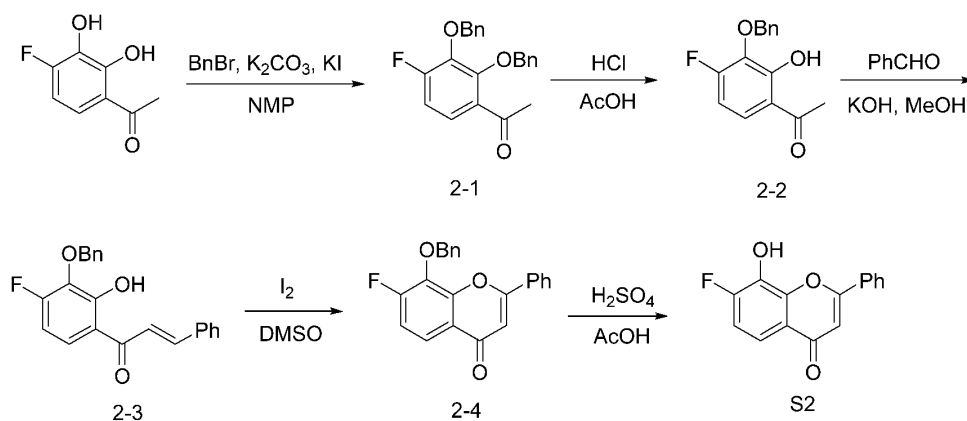
将中间体 1-7 (1.64g, 6.1mmol) 溶解在 100mL 二氯甲烷中, 加入 5.2g 三溴化硼 (20.76g), 然后在室温下搅拌反应。经 TLC 检测反应完成后, 加入水淬灭反应, 析出固体。然后减压抽滤后, 将滤饼干燥, 得到 1.16g 白色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.26 (s, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 3H), 7.11 (dd, $J = 8.9, 7.4$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H)。

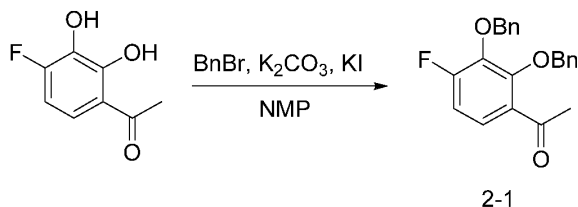
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 176.32 (d, $J = 2.6$ Hz), 162.21, 150.32 (d, $J = 8.4$ Hz), 146.18 (d, $J = 8.3$ Hz), 139.42 (d, $J = 245.4$ Hz), 132.20, 131.46, 129.61, 126.58, 120.61 (d, $J = 4.1$ Hz), 117.18, 115.83 (d, $J = 2.1$ Hz), 107.23。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -159.34。

实施例 2 化合物 S2 的合成

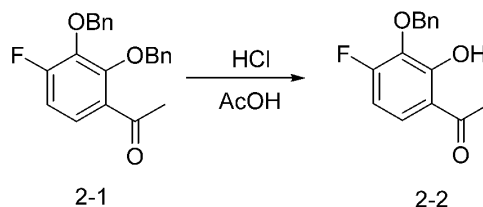


中间体 2-1 的合成:



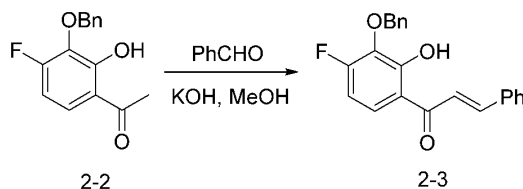
将原料 1-(4-氟-2,3-二羟基苯基)乙基-1-酮 (85.07g, 500mmol) 溶解在溶解在 500mL N-甲基吡咯烷酮中, 加入 241.86g 碳酸钾、12.45g 碘化钾、120mL 水, 最后加入 299.31g 溴化苄, 反应在 30°C 下进行。经 TLC 检测反应结束后, 加入 2.5L 水淬灭反应, 有固体析出。然后减压抽滤后, 滤饼用乙醇洗涤, 最后干燥得 148.80g 黄色固体。

中间体 2-2 的合成



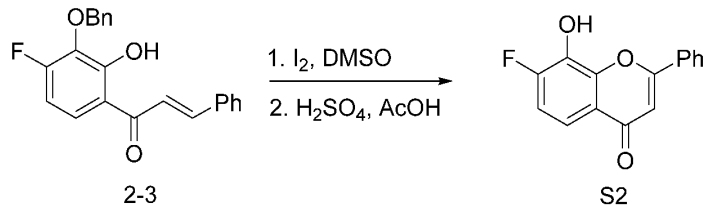
将中间体 2-1 (148.80g, 425mmol) 溶解在 420mL 乙酸中, 加入 42mL 浓盐酸, 然后室温下搅拌反应。经 TLC 检测反应结束后, 直接减压条件下过滤。滤饼用乙醇洗涤后, 干燥得到 99.48g 白色固体。

中间体 2-3 的合成



将中间体 2-2 (99.48g, 382.5mmol) 溶解在 2.4L 甲醇中, 加入 145.55g 氢氧化钾和 64.40g 苯甲醛, 然后在回流下反应。经 TLC 检测反应结束后, 冷却反应液到室温, 加入 196mL 乙酸淬灭反应, 有固体析出。减压条件下过滤, 滤饼用甲醇洗涤后干燥, 得 123.83g 黄色固体。

中间体 S2 的合成

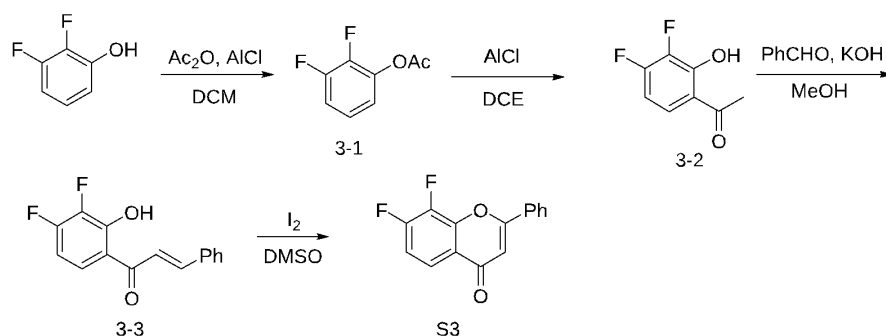


将中间体 2-3 (123.83g, 355.7mmol) 溶解在 500mL 二甲基亚砷中, 加入 9.86g 碘单质, 然后在 110°C 下搅拌反应。经 TLC 检测反应结束后, 冷却反应液到室温, 用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 有固体析出。然后减压抽滤后, 将滤饼干燥, 得到 102.19g 白色固体。

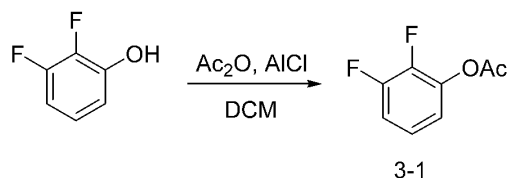
将上述得到的固体溶解在 1.03L 乙酸中, 加入 45.13mL 浓硫酸, 然后在 80°C 下搅拌反应。经 TLC 检测反应结束后, 冷却反应液到室温, 直接减压条件下过滤。滤饼依次用乙酸和水洗涤, 然后用甲醇/四氢呋喃/乙腈体系重结晶。固体过滤后干燥, 得 45.36g 黄色固体。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 257.1。

实施例 3 化合物 S3 的合成



中间体 3-1 的合成:



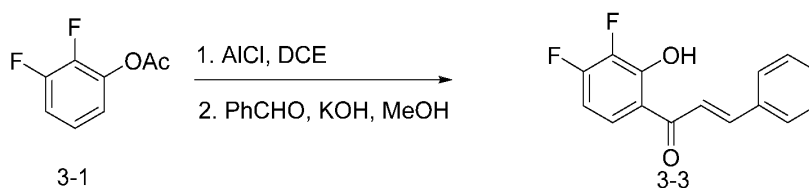
将原料 2,3-二氟苯酚 (26g, 199.86mmol) 溶解在 200mL 二氯甲烷中, 在 0°C 左右下加入 53.3g 三氯化铝, 再加入 22.44g 乙酸酐, 然后继续在 0°C 下搅拌反应。经 TLC 检测反应结束后, 加入 200mL 水淬灭反应。静置分层后, 有机相用水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥。滤液在减压条件下浓缩, 得 33.86g 液体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.30 (dddd, $J = 10.3, 8.7, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.22 (tdd, $J = 8.3, 5.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.12 (ddt, $J = 8.2, 6.5, 1.8$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.25, 150.82 (dd, $J = 246.8, 10.7$ Hz), 143.01 (dd, $J = 249.2, 14.2$ Hz), 139.53 (dd, $J = 9.9, 2.3$ Hz), 124.58 (dd, $J = 8.2, 4.9$ Hz), 119.91 (d, $J = 3.3$ Hz), 115.13 (d, $J = 17.1$ Hz), 20.18。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.56 (d, $J = 21.1$ Hz), -153.00 (d, $J = 21.1$ Hz)。

中间体 3-3 的合成:



将中间体 3-1 (33.86g, 196.70mmol) 溶解在 170mL 1,2-二氯乙烷中, 室温下加入 26.3g 三氯化铝, 然后升温回流反应。经 TLC 检测反应结束后, 加入 170mL 水淬灭反应, 再加入 170mL 2M 盐酸。静置分层后, 有机相用水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥。滤液在减压条件下浓缩, 得 25g 固体。

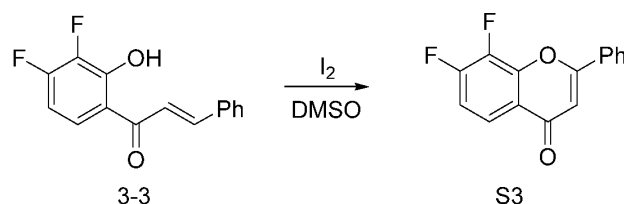
将上述固体 (25g, 145.2mmol) 溶解在 250mL 甲醇中, 加入 28.5g 氢氧化钾和 15.4g 苯甲醛, 然后升温回流。经 TLC 检测反应结束后, 冷却反应液到室温, 用 45mL 浓盐酸淬灭反应, 在加入 80mL 水, 有固体析出。然后减压抽滤后, 将滤饼干燥, 得到 35.3g 黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.94 (s, 1H), 8.19 (ddd, $J = 9.2, 6.0, 2.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.16 – 7.03 (m, 1H)。

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 193.10 (d, $J = 2.0$ Hz), 154.27 (dd, $J = 254.0, 9.5$ Hz), 152.28 (dd, $J = 7.8, 3.7$ Hz), 146.16, 139.66 (dd, $J = 244.8, 14.1$ Hz), 134.71, 131.71, 129.80, 129.45, 127.39 (dd, $J = 10.1, 4.1$ Hz), 122.03, 120.02, 107.83 (d, $J = 18.1$ Hz)。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127.07 (d, $J = 20.9$ Hz), -161.51 (d, $J = 20.8$ Hz)。

化合物 S3 的合成:



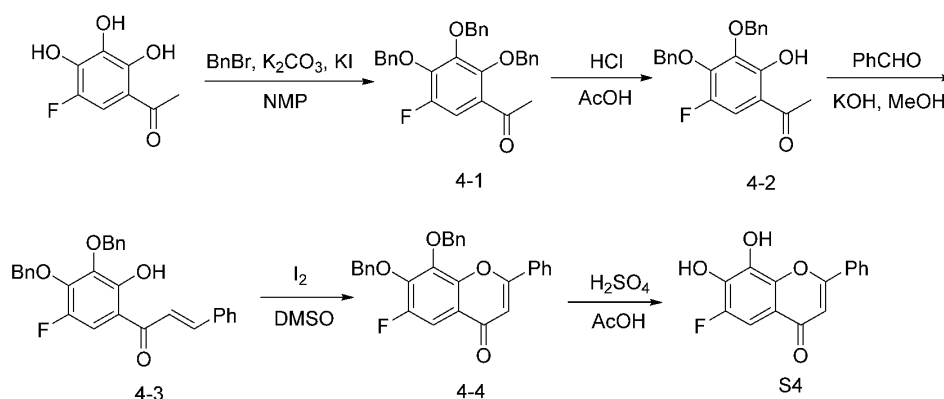
将中间体 3-3 (35.3g, 135.6mmol) 溶解在 300mL 二甲基亚砜中, 加入 5.2g 碘单质, 然后在 110°C 下搅拌反应。经 TLC 检测反应结束后, 冷却反应液到室温, 用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 有固体析出。然后减压抽滤后, 将滤饼干燥, 得到 23g 白色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.88 (ddd, $J = 9.1, 5.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.70 – 7.53 (m, 4H), 7.13 (s, 1H)。

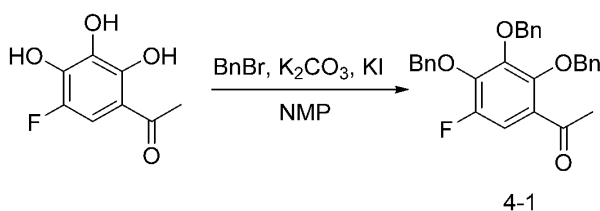
^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 176.00 (d, $J = 2.2$ Hz), 163.05, 152.95 (dd, $J = 252.1, 9.2$ Hz), 145.94 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz), 139.61 (dd, $J = 253.2, 15.3$ Hz), 132.61, 130.92, 129.69, 126.73, 121.69 (d, $J = 2.0$ Hz), 121.16 (dd, $J = 9.3, 4.5$ Hz), 114.78 (d, $J = 18.8$ Hz), 107.62。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129.89 (d, $J = 20.5$ Hz), -157.60 (d, $J = 20.5$ Hz)。

实施例 4 化合物 S4 的合成

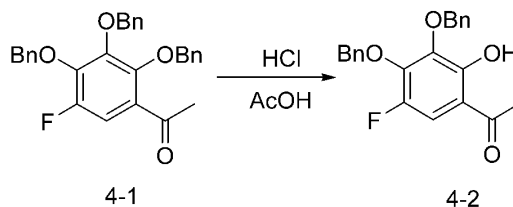


中间体 4-1 的合成:



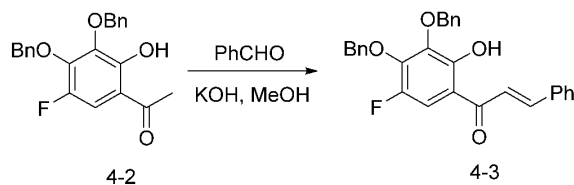
将原料 1-(5-氟-2,3,4-三羟基芳基)乙基-1-酮 (93.01, 500mmol) 溶解在溶解在 500mL N-甲基吡咯烷酮中, 加入 241.86g 碳酸钾、12.45g 碘化钾、120mL 水, 最后加入 299.31g 溴化苄, 反应在 30°C 下进行。经 TLC 检测反应结束后, 加入 2.5L 水淬灭反应, 有固体析出。然后减压抽滤后, 滤饼用乙醇洗涤, 最后干燥得 196.15g 黄色固体。

中间体 4-2 的合成



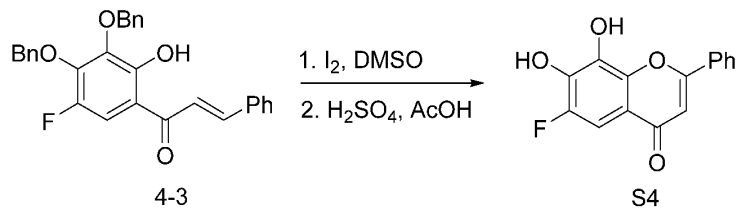
将中间体 4-1 (196.15, 430mmol) 溶解在 420mL 乙酸中, 加入 42mL 浓盐酸, 然后室温下搅拌反应。经 TLC 检测反应结束后, 直接减压条件下过滤。滤饼用乙醇洗涤后, 干燥得到 133.82g 白色固体。

中间体 4-3 的合成



将中间体 4-2 (133.82g, 365.5mmol) 溶解在 2.4L 甲醇中, 加入 145.55g 氢氧化钾和 64.40g 苯甲醛, 然后在回流下反应。经 TLC 检测反应结束后, 冷却反应液到室温, 加入 196mL 乙酸淬灭反应, 有固体析出。减压条件下过滤, 滤饼用甲醇洗涤后干燥, 得 149.39g 黄色固体。

中间体 S4 的合成

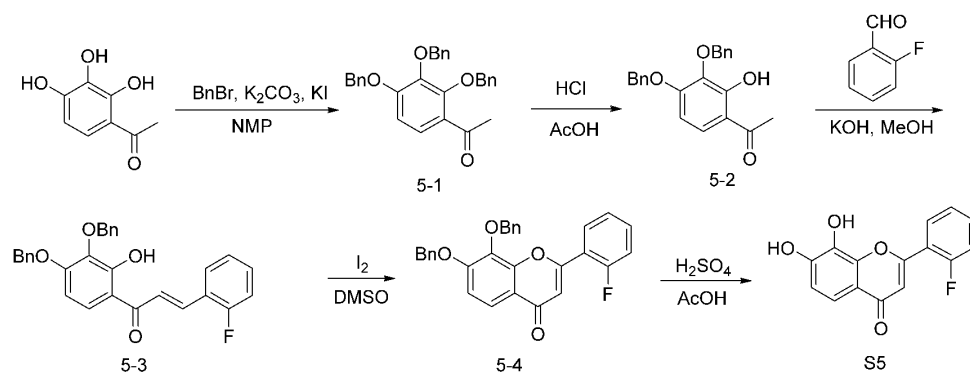


将中间体 4-3 (149.39g, 328.9mmol) 溶解在 500mL 二甲基亚砷中, 加入 9.86g 碘单质, 然后在 110°C 下搅拌反应。经 TLC 检测反应结束后, 冷却反应液到室温, 用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 有固体析出。然后减压抽滤后, 将滤饼干燥, 得到 123.43g 白色固体。

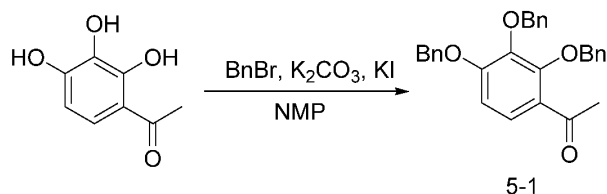
将上述得到的固体溶解在 1.03L 乙酸中, 加入 45.13mL 浓硫酸, 然后在 80°C 下搅拌反应。经 TLC 检测反应结束后, 冷却反应液到室温, 直接减压条件下过滤。滤饼依次用乙酸和水洗涤, 然后用甲醇/四氢呋喃/乙腈体系重结晶。固体过滤后干燥, 得 48.27g 黄色固体。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 273.1。

实施例 5 化合物 S5 的合成



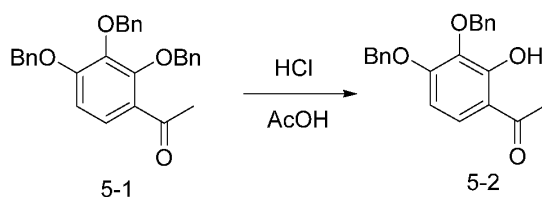
中间体 5-1 的合成:



将 2,3,4-三羟基苯乙酮 (84.07g, 500mmol) 溶解在 500mL N-甲基吡咯烷酮中, 加入 241.86g 碳酸钾、12.45g 碘化钾、120mL 水, 最后加入 299.31g 溴化苄, 反应在 30°C 下进行。经 TLC 检测反应结束后, 加入 2.5L 水淬灭反应, 有固体析出。然后减压抽滤后, 滤饼用乙醇洗涤, 最后干燥得 184.58g 黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 12H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.15 (s, 4H), 5.05 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)。

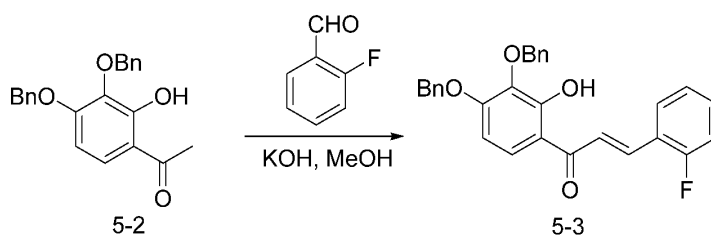
中间体 5-2 的合成:



将中间体 5-1 (184.58g, 420.91mmol) 溶解在 420mL 乙酸中, 加入 42mL 浓盐酸, 然后室温下搅拌反应。经 TLC 检测反应结束后, 直接减压条件下过滤。滤饼用乙醇洗涤后, 干燥得到 129.12g 白色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.57 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 6H), 7.38 – 7.28 (m, 4H), 6.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.58 (s, 3H)。

中间体 5-3 的合成:



将中间体 5-2 (129.12g, 370.61mmol) 溶解在 2.4L 甲醇中, 加入 145.55g 氢氧化钾和 64.40g 邻氟苯甲醛, 然后在回流下反应。经 TLC 检测反应结束后, 冷却反应液到室温, 加入 196mL 乙酸淬灭反应, 有固体析出。减压条件下过滤, 滤饼用甲醇洗涤后干燥, 得 122.76g 黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.19 (s, 1H), 8.20 – 8.12 (m, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.57 – 7.28 (m, 13H), 6.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.02 (s, 2H)。

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 192.56, 161.43 (d, $J = 251.6$ Hz), 158.38, 138.05, 136.86, 135.57, 133.33 (d, $J = 8.8$ Hz), 129.64 (d, $J = 2.2$ Hz), 128.93, 128.75, 128.64, 128.53, 128.44, 128.28, 128.18, 127.89, 125.38 (d, $J = 3.3$ Hz), 123.87, 122.68 (d, $J = 11.2$ Hz), 121.14, 116.54 (d, $J = 21.7$ Hz), 115.76, 105.35, 74.39, 70.65。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -116.02。

化合物 S5 的合成:



将中间体 5-3 (117.26g, 259.10mmol) 溶解在 500mL 二甲基亚砜中, 加入 9.86g 碘单质, 然后在 110°C 下搅拌反应。经 TLC 检测反应结束后, 冷却反应液到室温, 用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 有固体析出。然后减压抽滤后, 将滤饼干燥, 得到 98.07g 白色固体。

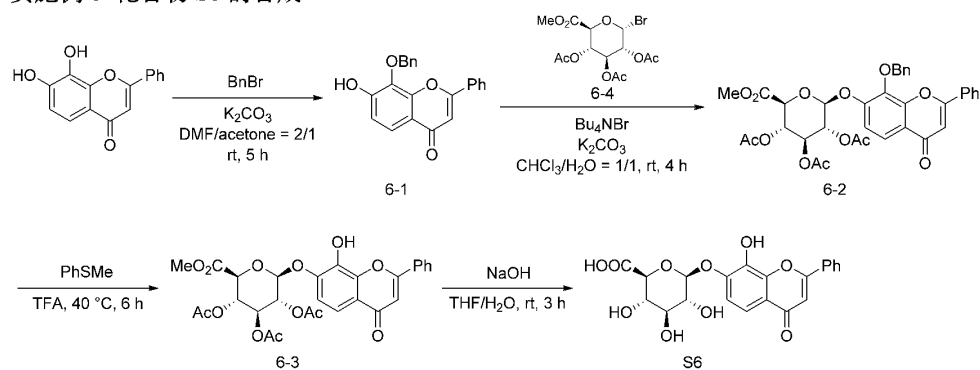
将上述得到的固体溶解在 1.03L 乙酸中, 加入 45.13mL 浓硫酸, 然后在 80°C 下搅拌反应。经 TLC 检测反应结束后, 冷却反应液到室温, 直接减压条件下过滤。滤饼依次用乙酸和水洗涤, 然后用甲醇/四氢呋喃/乙腈体系重结晶。固体过滤后干燥, 得 27.02g 黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.15 (m, 4H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H).

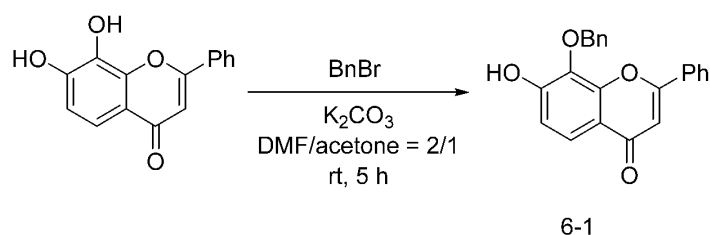
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 177.13, 160.16 (d, $J = 253.1$ Hz), 157.88 (d, $J = 3.6$ Hz), 151.14, 147.29, 133.59, 130.06, 125.47 (d, $J = 3.4$ Hz), 121.08, 117.26 (d, $J = 4.6$ Hz), 117.21, 115.66, 114.72, 112.78, 111.32.

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -112.04.

实施例 6 化合物 S6 的合成

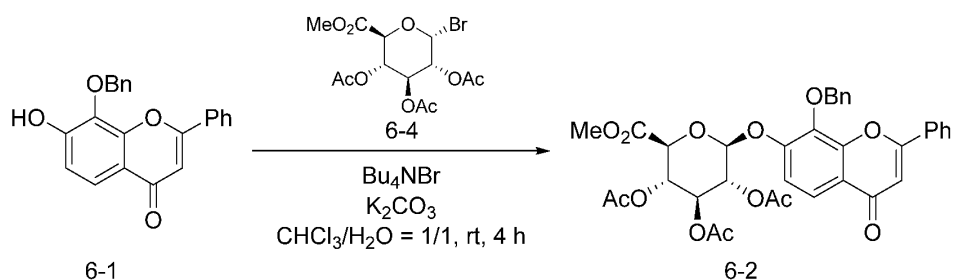


中间体 6-1 的合成



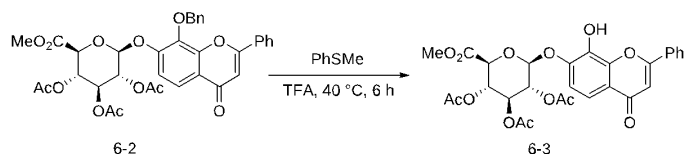
将原料 7,8-DHF 溶于 DMF 和丙酮 (2:1) 的混合溶剂中, 加入 3 当量的 K_2CO_3 , 随后在室温和搅拌状态下逐滴加入 1.1 当量的 BnBr, 反应进程通过 TLC 监测。该反应原料不能完全反应, 大部分副产物为双苄基保护的产物。5 h 后反应结束, 通过萃取、干燥、过滤、浓缩得到粗产物, 最后通过柱层析分离纯化产物, 得到白色固体产物 6-1, 产率为 39%。

中间体 6-2 的合成



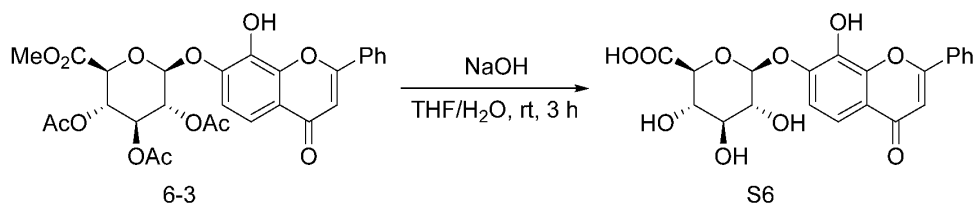
将 1 当量的原料 6-1、1.2 当量的 Bu_4NBr 、5 当量的 K_2CO_3 和 3 当量的 6-4 溶于 CHCl_3 和 H_2O (1:1) 的混合溶剂中, 随后在 rt 下反应 4 h, 反应进程通过 TLC 监测。反应结束后, 通过萃取、干燥、过滤、浓缩得到粗产物, 最后通过柱层析分离纯化产物, 得到白色固体产物 6-2, 产率为 93%。

中间体 6-3 的合成



将 1 当量的原料 6-2 溶于 PhSMe (5 equiv)、TFA (5 equiv) 和 DCM 的混合液中, 随后在 40 °C 下反应 6 h, 反应进程通过 TLC 监测。反应结束后, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 至弱碱性, 随后通过萃取、干燥、过滤、浓缩得到粗产物, 最后通过柱层析分离纯化产物, 得到白色固体产物 6-3, 产率为 71%。

化合物 S6 的合成

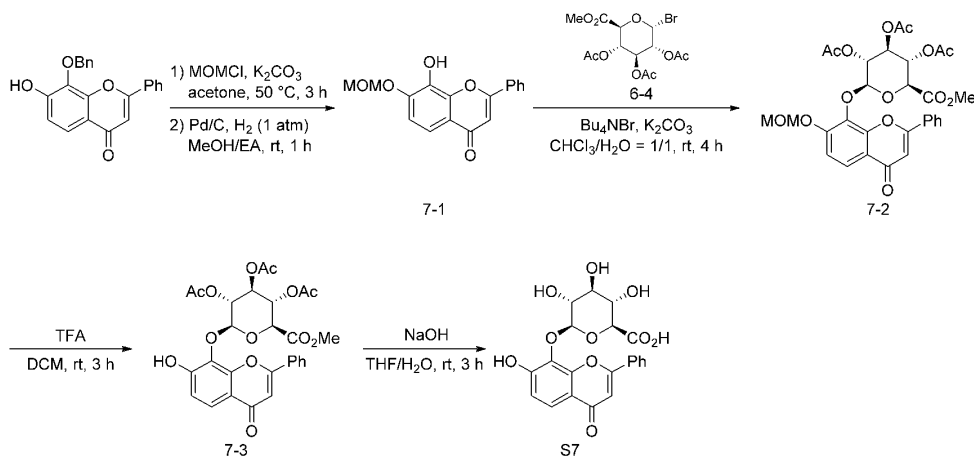


将 1 当量的原料 6-3 溶于 THF 和 H₂O (2:1) 的混合溶剂中, 随后加入 6 当量的 NaOH, 在室温下反应 3 h, 反应进程通过 TLC 监测。反应结束后, 加入过量的醋酸调节 pH 至酸性, 随后通过浓缩得到粗产物, 最后通过制备柱分离纯化产物以得到最终产物 S6, 收率 80%。

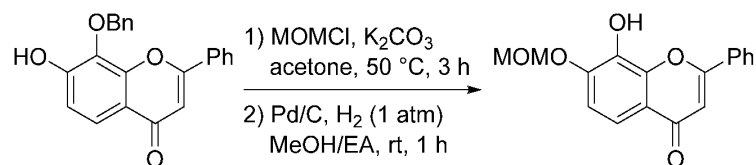
¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.52 - 3.68 (m, 3H) 4.05 (d, *J*=9.63 Hz, 1H) 5.11 (d, *J*=7.75 Hz, 1H) 6.88 (s, 1H) 7.34 (d, *J*=9.01 Hz, 1H) 7.54 - 7.67 (m, 4H) 8.11 (dd, *J*=7.63, 2.00 Hz, 2H)。

¹³C NMR (100 MHz, MeOH-*d*₄) δ 177.97, 170.02, 163.34, 146.97, 145.91, 136.78, 131.57, 131.50, 128.94, 126.33, 121.26, 116.11, 114.27, 105.88, 100.66, 72.52, 71.10, 68.83, 53.17。

实施例 7 化合物 S7 的合成



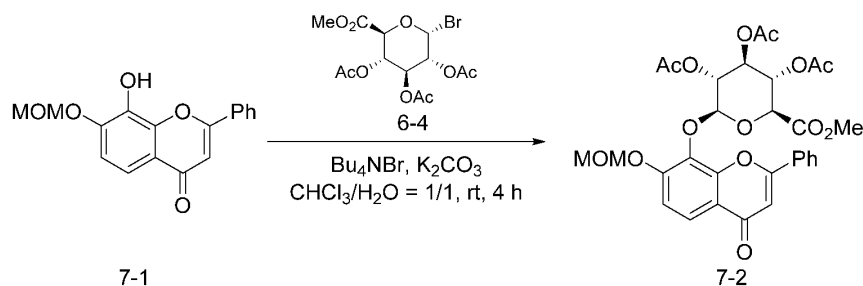
中间体 7-1 的合成



7-1

将初始原料 6-1 溶于丙酮中，加入 2 当量的 K_2CO_3 ，随后在室温和搅拌状态下加入 1.2 当量的 MOMCl，反应进程通过 TLC 监测。反应完全后用稀盐酸酸化，然后用 EA 萃取三次，取有机相旋干，再通过柱层析纯化。将上述纯化的产物和 10 mol % 的钯碳置于反应瓶中，在氢气氛围下抽换气三次，随后加入 MeOH/EA (10/1) 的混合溶液，反应在室温下搅拌 1 h，过程通过 TLC 监测。反应完成后直接过滤、浓缩，随后通过柱层析纯化，得到白色固体产物 7-1，两步总产率为 90%。

中间体 7-2 的合成



7-1

7-2

将 1 当量的原料 7-1、1.2 当量的 Bu_4NBr 、5 当量的 K_2CO_3 和 3 当量的 6-4 溶于 $CHCl_3$ 和 H_2O (1:1) 的混合溶剂中，随后在 rt 下反应 4 h，反应进程通过 TLC 监测。反应结束后，通过萃取、干燥、过滤、浓缩得到粗产物，最后通过柱层析分离纯化产物，得到白色固体产物 7-2，产率为 95%。

中间体 7-3 的合成

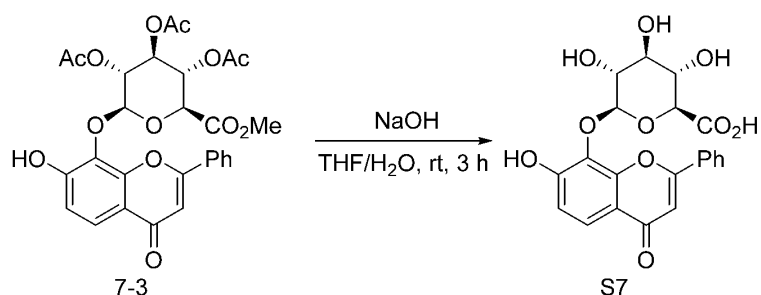


7-2

7-3

将 1 当量的原料 7-2 溶于 DCM 中，加入 10 当量的 TFA，随后在室温下反应 3 h，反应进程通过 TLC 监测。反应结束后，加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调节 pH 至弱碱性，随后通过萃取、干燥、过滤、浓缩得到粗产物，最后通过柱层析分离纯化产物，得到白色固体产物 7-3，产率为 70%。

化合物 S7 的合成

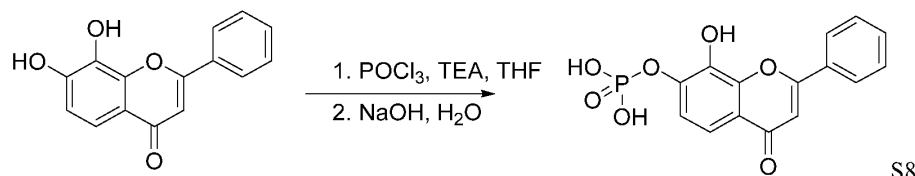


将 1 当量的原料 7-3 溶于 THF 和 H₂O(2:1)的混合溶剂中,随后加入 6 equiv 的 NaOH,在室温下反应 3 h,反应进程通过 TLC 监测。反应结束后,加入过量的醋酸调节 pH 至酸性,随后通过浓缩得到粗产物,最后通过制备柱分离纯化产物以得到最终产物,收率 83%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 5.51-5.46 (m, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 10.0Hz, 1H)。

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176.81, 170.06, 162.61, 155.70, 150.82, 132.06, 131.73, 131.34, 129.41, 127.04, 122.06, 117.19, 115.37, 106.75, 101.17, 71.71, 71.68, 71.65, 69.57, 5282。

实施例 8 化合物 S8 的合成

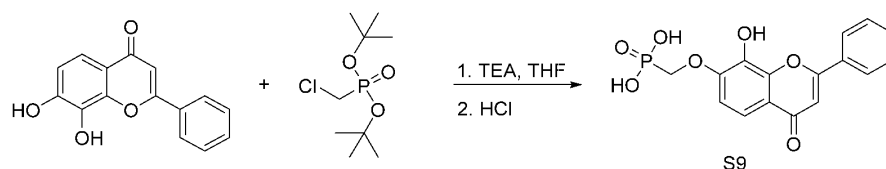


化合物 S8 的合成

将 1 当量 7,8-二羟基黄酮溶于 THF 中,加入 1 当量三乙胺,再加入 1 当量三氯氧磷。室温加搅拌反应 1h 后,加入水和 2 当量 NaOH。继续反应 1h 后,用 1M 盐酸调 pH 至 1-2。随后过滤,固体用少量水洗涤后干燥,收率 73%。

ES-MS *m/z* [M+1]⁺: 335.0。

实施例 9 化合物 S9 的合成

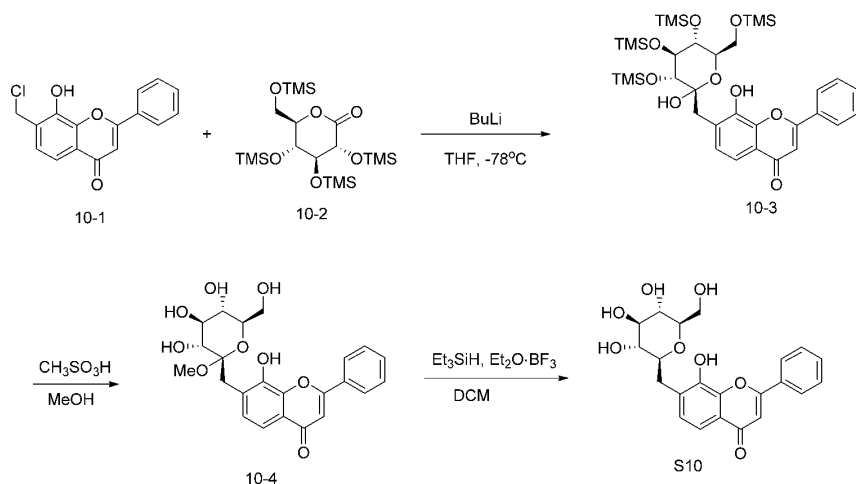


化合物 S9 的合成

将 1 当量 7,8-二羟基黄酮溶于 THF 中,加入 1 当量三乙胺,再加入 1 当量氯甲基磷酸叔丁酯,室温下搅拌反应 2h。反应结束后,用浓盐酸调节溶液 pH 小于 1。继续搅拌副反应 6h 后,过滤。固体用少量水洗涤后干燥,收率 67%。

ES-MS *m/z* [M+1]⁺: 365.0。

实施例 10 化合物 S10 的合成



化合物 10-3 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 10-1，用 THF 溶解，氮气保护下搅拌并冷却到 -78°C 。缓慢加入 2.5 当量正丁基锂的 THF 溶液，加完后在 -78°C 下搅拌 0.5h。然后滴加入当量 10-2 的 THF 溶液，搅拌反应 1h 后升至室温。缓慢滴加入 3 当量乙酸的水溶液淬灭反应。用 EA 萃取反应液后，有机相用无水硫酸钠干燥，然后浓缩得到 S10-3。

化合物 10-4 的合成

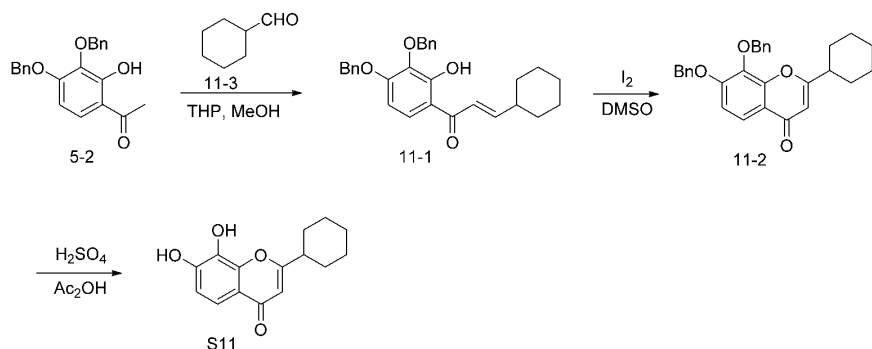
将上述得到的 10-3 溶于甲醇中，加入 8 当量甲磺酸，在 40°C 下搅拌反应 2h。然后减压蒸馏除掉甲醇，浓缩物用乙酸乙酯溶解。依次用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤。滤液减压蒸出溶剂，剩余棕色固体中加入甲苯和环己烷，打浆 2h 后抽滤。滤饼干燥后得白色固体，收率 53%。

化合物 S10 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 10-4，用二氯甲烷溶解，搅拌下加入 3 当量三乙基硅烷，氮气保护下冷却至 -78°C 。缓慢加入 3 当量三氟化硼乙醚后，升至 0°C 反应 2h。将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液中，依次用饱和氯化钠溶液、5% 盐酸和饱和氯化钠溶液洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤浓缩。浓缩物用甲醇重结晶后，过滤干燥得白色固体，收率 65%。

ES-MS m/z $[\text{M}+1]^+$: 415.1。

实施例 11 化合物 S11 的合成



化合物 11-1 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 5-2，溶于甲醇中，加入 1 当量四氢吡咯，室温下搅拌反应 1h。然后加入 1.2 当量 11-3，升温至回流。搅拌反应 8h 后，冷却到室温，加入 2 当量乙

酸淬灭反应。继续搅拌 0.5h 后，抽滤。固体用甲醇洗涤后干燥，得黄色固体，收率 85%。

化合物 11-2 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 11-1，溶于二甲基亚砜中，加入 0.15 当量碘，在 110°C 下搅拌反应 24h。反应结束后，冷却到室温，用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应。继续搅拌 0.5h 后，抽滤。固体用甲醇洗涤后干燥，得白色固体，收率 75%。

化合物 S11 的合成

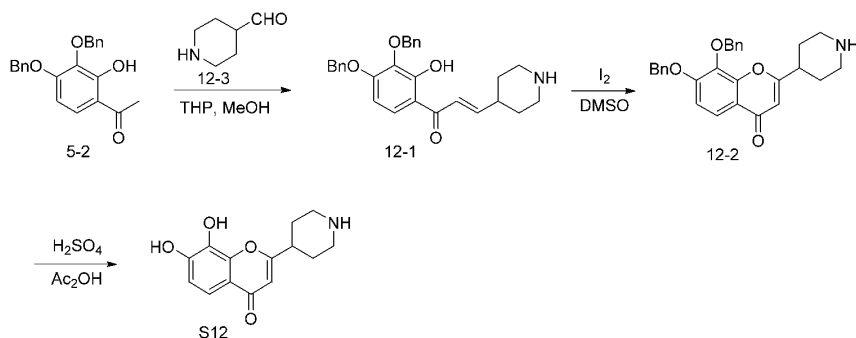
向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 11-2，溶于乙酸中，加入 4 当量浓硫酸，在 80°C 下搅拌反应 24h。反应结束后，冷却到室温，抽滤。固体依次用水和甲醇洗涤，得黄色固体，收率 87%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.20 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.55 (tt, $J = 11.6, 8.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.40-1.14 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 182.13, 177.40, 155.11, 151.92, 138.12, 121.96, 120.05, 118.88, 111.45, 47.07, 35.06, 30.59, 30.51.

ES-MS m/z $[\text{M}-1]^+$: 259.30.

实施例 12 化合物 S12 的合成



化合物 12-1 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 5-2，溶于甲醇中，加入 1 当量四氢吡咯，室温下搅拌反应 1h。然后加入 1.2 当量 12-3，升温至回流。搅拌反应 8h 后，冷却到室温，加入 2 当量乙酸淬灭反应。继续搅拌 0.5h 后，抽滤。固体用甲醇洗涤后干燥，得黄色固体，收率 80%。

化合物 12-2 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 12-1，溶于二甲基亚砜中，加入 0.15 当量碘，在 110°C 下搅拌反应 24h。反应结束后，冷却到室温，用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应。继续搅拌 0.5h 后，抽滤。固体用甲醇洗涤后干燥，得白色固体，收率 77%。

化合物 S12 的合成

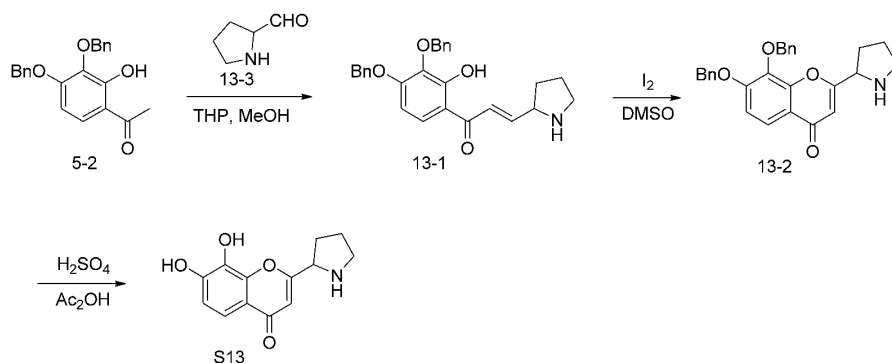
向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 12-2，溶于乙酸中，加入 4 当量浓硫酸，在 80°C 下搅拌反应 24h。反应结束后，冷却到室温，抽滤。固体依次用水和甲醇洗涤，得黄色固体，收率 84%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.12-2.93 (m, 3H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.01-1.81 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 177.2, 169.6, 150.5, 147.1, 133.4, 117.2, 115.3, 114.3, 107.4, 43.3, 37.7, 26.2.

ES-MS m/z $[\text{M}+1]^+$: 261.90.

实施例 13 化合物 S13 的合成



化合物 13-1 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 5-2，溶于甲醇中，加入 1 当量四氢吡咯，室温下搅拌反应 1h。然后加入 1.2 当量 13-3，升温至回流。搅拌反应 8h 后，冷却到室温，加入 2 当量乙酸淬灭反应。继续搅拌 0.5h 后，抽滤。固体用甲醇洗涤后干燥，得黄色固体，收率 83%。

化合物 13-2 的合成

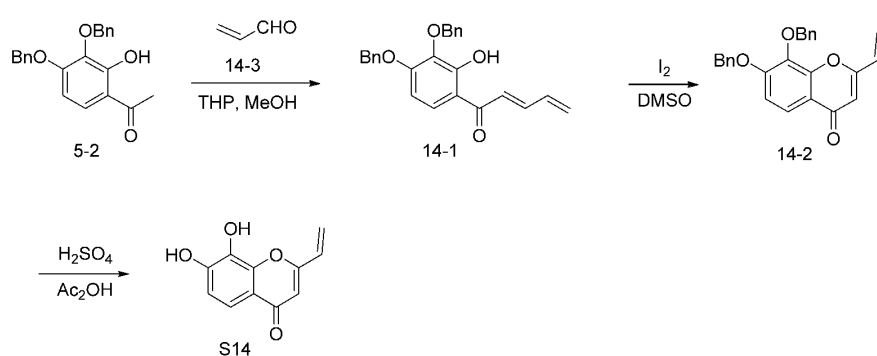
向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 13-1，溶于二甲基亚砜中，加入 0.15 当量碘，在 $110^\circ C$ 下搅拌反应 24h。反应结束后，冷却到室温，用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应。继续搅拌 0.5h 后，抽滤。固体用甲醇洗涤后干燥，得白色固体，收率 76%。

化合物 S13 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 13-2，溶于乙酸中，加入 4 当量浓硫酸，在 $80^\circ C$ 下搅拌反应 24h。反应结束后，冷却到室温，抽滤。固体依次用水和甲醇洗涤，得黄色固体，收率 82%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 248.1。

实施例 14 化合物 S14 的合成



化合物 14-1 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 5-2，溶于甲醇中，加入 1 当量四氢吡咯，室温下搅拌反应 1h。然后加入 1.2 当量 14-3，升温至回流。搅拌反应 8h 后，冷却到室温，加入 2 当量乙酸淬灭反应。继续搅拌 0.5h 后，抽滤。固体用甲醇洗涤后干燥，得黄色固体，收率 78%。

化合物 14-2 的合成

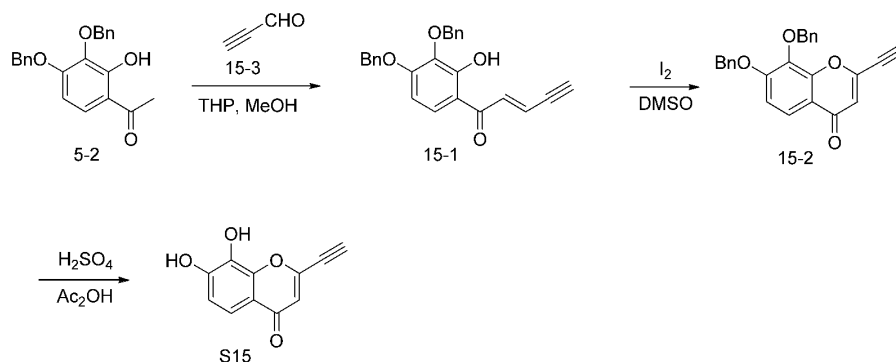
向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 14-1，溶于二甲基亚砜中，加入 0.15 当量碘，在 $110^\circ C$ 下搅拌反应 24h。反应结束后，冷却到室温，用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应。继续搅拌 0.5h 后，抽滤。固体用甲醇洗涤后干燥，得白色固体，收率 83%。

化合物 S14 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 14-2，溶于乙酸中，加入 4 当量浓硫酸，在 80°C 下搅拌反应 24h。反应结束后，冷却到室温，抽滤。固体依次用水和甲醇洗涤，得黄色固体，收率 86%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 205.0。

实施例 15 化合物 S15 的合成



化合物 15-1 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 5-2，溶于甲醇中，加入 1 当量四氢吡咯，室温下搅拌反应 1h。然后加入 1.2 当量 15-3，升温至回流。搅拌反应 8h 后，冷却到室温，加入 2 当量乙酸淬灭反应。继续搅拌 0.5h 后，抽滤。固体用甲醇洗涤后干燥，得黄色固体，收率 85%。

化合物 15-2 的合成

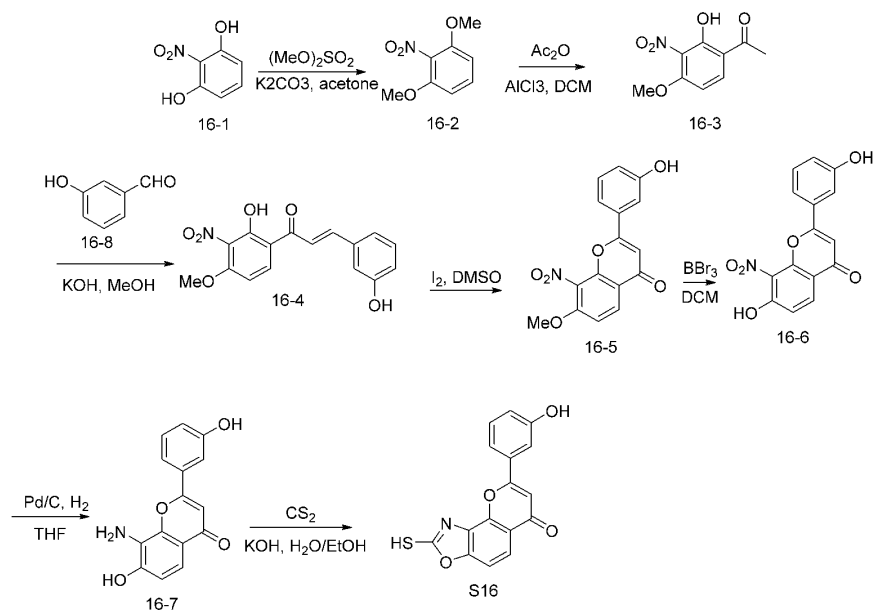
向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 15-1，溶于二甲基亚砜中，加入 0.15 当量碘，在 110°C 下搅拌反应 24h。反应结束后，冷却到室温，用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应。继续搅拌 0.5h 后，抽滤。固体用甲醇洗涤后干燥，得白色固体，收率 80%。

化合物 S15 的合成

向 3L 三口烧瓶中加入 1 当量 15-2，溶于乙酸中，加入 4 当量浓硫酸，在 80°C 下搅拌反应 24h。反应结束后，冷却到室温，抽滤。固体依次用水和甲醇洗涤，得黄色固体，收率 81%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 203.0。

实施例 16 化合物 S16 的合成



化合物 16-2 的合成

向 500mL 双口烧瓶中加入 23.27g 化合物 16-1，用 150mL 丙酮溶解，加入 103.65g 碳酸钾和 56.76g 硫酸二甲酯，升温回流。反应 18h 后，将反应液倒入 1L 水中，继续搅拌 0.5h 再抽滤。固体干燥后得白色固体，收率 88%。

化合物 16-3 的合成

向 1L 双口烧瓶中加入 24g 化合物 16-2，用 300mL 二氯甲烷溶解，冷却至 0°C 后，搅拌下加入 34.94g 三氯化铝。然后缓慢滴加入 14.71g 乙酸酐，加完后回流反应过夜。反应结束后，冷却到 0°C ，用 65mL 浓盐酸淬灭反应，再加入 300mL 水和 200mL 二氯甲烷，继续搅拌 0.5h。将有机相和水相分离，有机相在用水洗涤后浓缩，得棕色固体，收率 61%。

化合物 16-4 的合成

向 500mL 双口烧瓶中加入 9g 化合物 16-3，用 150mL 甲醇溶解，加入 16.74g 氢氧化钾和 7.29g 化合物 16-8，升温回流反应 7h。冷却到室温后，用 20mL 乙酸淬灭反应。将反应液加入到 400mL 异丙醚中，室温搅拌 0.5h 后抽滤。固体干燥后得黄色固体，收率 69%。

化合物 16-5 的合成

向 500mL 双口烧瓶中加入 9.2g 化合物 16-4，用 60mL 二甲基亚砜溶解，加入 1.11g 碘，升温到 110°C 搅拌反应过夜。反应结束后，冷却到室温，用 60mL 饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应。抽滤后，固体干燥后得黄色固体，收率 61%。

化合物 16-6 的合成

向 100mL 双口烧瓶中加入 2.0g 化合物 16-5，用 20mL 二氯甲烷溶解，加入 6.4g 三溴化硼，升温回流反应 4h。反应结束后，用 50mL 水淬灭反应，然后抽滤。固体干燥后得黄色固体，收率 72%。

化合物 16-7 的合成

向 100mL 双口烧瓶中加入 1.30g 化合物 16-6，用 20mL 四氢呋喃溶解，加入 200mg 10% Pd/C ，室温下在 1atm 氢气中搅拌反应过夜。抽滤后，滤液浓缩得黄色固体，收率 92%。

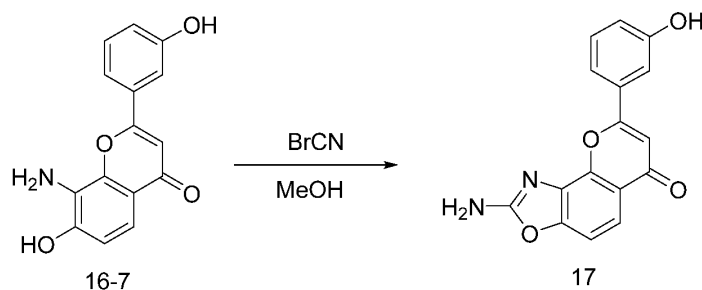
化合物 16 的合成

向 50mL 双口烧瓶中加入 1g 化合物 16-7，用 15mL 乙醇溶解，依次加入 3mL 水、760mg 二硫化碳和 560mg 氢氧化钾，升温回流反应 3h。反应结束后，将反应液倒入到 $60-70^\circ\text{C}$ 的

温水中，加入 2mL 乙酸，然后冷却到 0°C。静置冷却过夜后，抽滤。固体干燥后得白色固体，收率 81%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 312.0。

实施例 17 化合物 S17 的合成

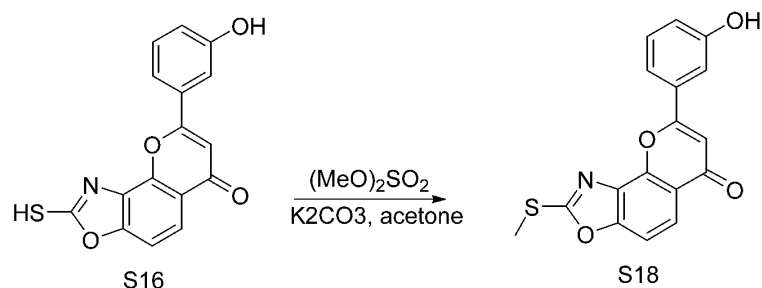


化合物 17 的合成

向 100mL 双口烧瓶中加入 1 当量化合物 16-7，用甲醇溶解，加入 1.1 当量溴化氰，室温下搅拌反应过夜。反应结束后，用饱和碳酸钠溶液调 pH 至 7。然后减压整除甲醇，浓缩物用乙酸乙酯溶解。依次用水和饱和氯化钠溶液洗涤后，无水硫酸钠干燥。过滤后，减压蒸除有机溶剂，得到白色固体，收率 83%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 295.1。

实施例 18 化合物 S18 的合成

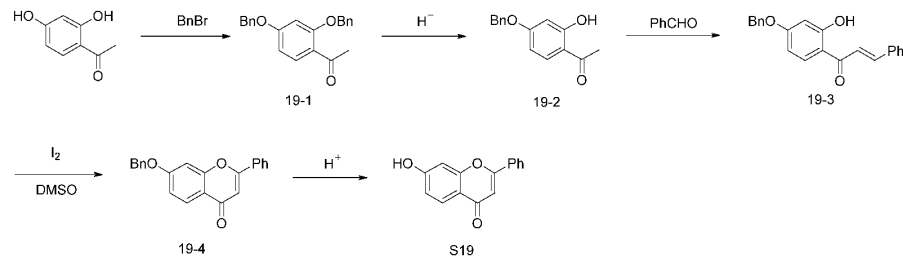


化合物 18 的合成

向 500mL 双口烧瓶中加入 1 当量化合物 16，用 150mL 丙酮溶解，加入 1.5 当量碳酸钾和 1 当量硫酸二甲酯，升温回流。反应 18h 后，将反应液倒入 1L 水中，继续搅拌 0.5h 再抽滤。固体干燥后得白色固体，收率 89%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 326.0。

实施例 19 化合物 S19 的合成



中间体 19-1 的合成

向装有 2,4-二羟基苯乙酮 (50g, 328.63mmol) 的 2L 双口烧瓶中加入 NMP330mL，室

温磁力搅拌下依次加入 K_2CO_3 (99.92g, 722.98mmol, 2.2eq.)、KI (8.18g, 49.29mmol, 0.15eq.)、水 80mL 和溴化苄 (123.66g, 722.98mmol, 2.2eq.)，在 $30^\circ C$ 下反应。通过 TLC (展开剂: EA:PE=1:3) 监控反应，搅拌反应 2h。反应结束后，往体系中加入 1.3L 水，继续搅拌 20 分钟后，有大量固体析出。通过减压抽滤，滤饼用 330mL 乙醇洗涤一次。固体在室温下干燥，得到中间体 19-1: 100.72g，黄色固体，收率 92%。

中间体 19-2 的合成

向装有 19-1 (100.72g, 303.01mmol) 的 500mL 双口烧瓶中加入醋酸 300mL，室温磁力搅拌下加入浓盐酸 30mL，在 $45^\circ C$ 下反应。通过 TLC (展开剂: DCM:PE=2:1) 监控反应，搅拌反应 18h。反应结束后，冷却到室温。将反应液继续冷却到 $15^\circ C$ ，并在该温度下搅拌 30 分钟。经过减压抽滤，滤饼用 100mL 乙醇洗涤一次，固体在 $60^\circ C$ 烘箱中干燥，得到中间体 19-2: 43.23g，白色固体，收率 59%。

中间体 19-3 的合成

向装有 19-2 (43.23g, 178.43mmol) 的 3L 双口烧瓶中加入甲醇 900mL，室温磁力搅拌下加入 KOH (70.08g, 1.25mol, 7.0eq.) 和苯甲醛 (26.51g, 249.81mmol, 1.4eq.)，在回流下反应。通过 TLC (展开剂: DCM:PE=1:1) 监控反应，搅拌反应 18h。反应结束后，冷却到室温。往体系中加入醋酸 100mL，淬灭反应。经过减压抽滤，滤饼用 100mL 甲醇洗涤一次。固体在 $80^\circ C$ 烘箱中干燥后，得到中间体 19-3: 47.97g，黄色固体，收率 81%。

中间体 19-4 的合成

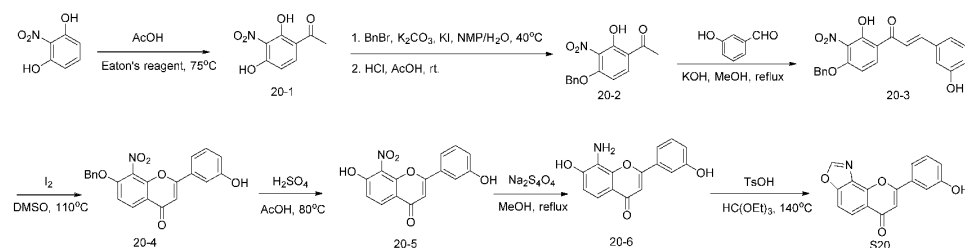
向装有 19-3 (47.97g, 145.20mmol) 的 2L 双口烧瓶中加入二甲基亚砜 300mL，室温磁力搅拌下加入单质碘 (5.53g, 21.78mmol, 0.15eq.)，在 $110^\circ C$ 下反应。通过 TLC (展开剂: EA:PE=1:3) 监控反应，搅拌反应 24h。反应结束后，冷却到室温。将 22g 五水合硫代硫酸钠固体溶于 600mL 水中，配成溶液备用。配好的硫代硫酸钠溶液，加入到反应体系中，然后继续在室温下搅拌 1h。经过减压抽滤，滤饼置于 $80^\circ C$ 烘箱中干燥得到中间体 19-4: 47.66g，黄色固体，收率 99%。

化合物 S19 的合成

向装有 19-4 (46.02g, 140.15mmol) 的 1L 双口烧瓶中加入醋酸 500mL，室温磁力搅拌下加入 54.98g 浓硫酸，在 $80^\circ C$ 下反应。通过 TLC (展开剂: EA:PE=1:3) 监控反应，搅拌反应 17h。反应结束后，冷却到室温。减压抽滤，滤饼用 300mL 水洗涤后，置于 $80^\circ C$ 烘箱中干燥得到化合物 S19: 25.14g，黄色固体，收率 75%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.11-7.98 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65-7.48 (m, 3H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H).

实施例 20 化合物 S20 的合成



中间体 20-1 的合成

向装有 2-硝基间苯二酚 (20g, 118.94mmol) 的 500mL 双口烧瓶中加入 Eaton's 试剂 (245.18g, 1.03mol, 8.0eq.)，在室温搅拌的条件下往体系中加入醋酸 (11.61g, 193.41mmol, 1.5eq.)， $75^\circ C$ 下搅拌反应。通过 TLC (展开剂: EA:PE = 1:3, V/V) 监控反应。搅拌反应 3h 后，降温至 rt。量取 500mL 水加入 2L 烧杯中，置于 $0^\circ C$ 冷井中。然后将反应液倒入水

中，用 250mL 乙酸乙酯萃取，然后有机相减压浓缩，得到中间体 20-1：23.23g，黑色油状物，收率 91%。

中间体 20-2 的合成

向装有 20-1 (23.23g, 118mmol) 的 500mL 单口烧瓶中，加入 NMP 140mL，在 40°C 下搅拌的条件下往体系中加入 K_2CO_3 (56.94g, 412mmol, 3.5eq.)、KI (2.94g, 17mmol, 0.15eq.) 和水 30mL。在 40°C 下加入溴化苄 (70.54g, 412mmol, 3.5eq.)，然后维持在 40°C 下搅拌反应。搅拌反应 2h 后，降温至 rt。量取 600mL 水加入 2L 烧杯中，然后将反应液倒入水中，用乙酸乙酯 250mL 萃取两次后，合并有机相减压浓缩，得到 63.83g 黑色油状物。往上述得到的黑色油状物中，加入 100mL 醋酸，在室温下搅拌，然后往体系中加入 20mL 浓盐酸，继续在室温下搅拌反应 21h 后，直接减压过滤。滤饼置于 80°C 烘箱中干燥 4h 后，得到中间体 20-2：14.08g，红棕色固体，收率 42%。

中间体 20-3 的合成

向装有甲醇 220mL 的双口烧瓶中，加入 KOH (16.5g, 294mmol, 7.0eq.)，在 rt. 搅拌下往体系中加入 20-3 (12g, 42mmol) 和 3-羟基苯甲醛 (7.1g, 58mmol, 1.4eq.)，然后加热到回流。通过 TLC (展开剂：DCM:PE = 5:1, V/V) 监控反应。搅拌反应 21h 后，降温至 rt。量取 30mL 异丙醚加入到反应体系中，然后用 21.2g 乙酸淬灭反应。继续室温下搅拌 30 分钟，减压过滤。滤饼用 20mL 甲醇淋洗一次，置于 80°C 烘箱中干燥 2h，得到中间体 20-3：8.18g，黄色固体，收率 50%。

中间体 20-4 的合成

向装有中间体 20-3 (8.18g, 21mmol) 的 250mL 双口烧瓶中，加入 70mL DMSO，在 rt. 下搅拌。往体系中加入单质碘 (0.80g, 3.14mmol, 0.15eq.)，然后加热到 110°C。搅拌反应 17h 后，降温至 rt。称取 1.56g 五水合硫代硫酸钠置于 250mL 烧杯中，用 150mL 水溶解，配成硫代硫酸钠溶液。往反应体系中加入 35mL 异丙醚后，再加入配好的硫代硫酸钠溶液淬灭反应。继续室温下搅拌 30 分钟，减压过滤。滤饼置于 80°C 烘箱中干燥 4h，得到中间体 20-4：5.45g，黄色固体，收率 67%。

中间体 20-5 的合成

向装有 20-4 (5g, 13mmol) 的双口烧瓶中，加入 60mL 冰乙酸，在 rt. 下搅拌。往体系中加入浓硫酸 (5.03g, 51mmol, 4.0eq.)，然后加热到 80°C。搅拌反应 24h 后，降温至 rt，然后减压过滤。滤饼用 40mL 水淋洗一次，然后置于 80°C 烘箱中干燥 4h，得到中间体 20-5：2.50g，黄色固体，收率 65%。

中间体 20-6 的合成

向装有 20-5 (2.5g, 8.35mmol) 的三口烧瓶中，加入 40mL 甲醇，在 rt. 下搅拌。往体系中加入保险粉 (8.72g, 50mmol, 6.0eq.)，然后加热回流。通过 TLC (展开剂：EA) 监控反应。搅拌反应 2h 后，降温至 rt，减压浓缩。往浓缩物中加入 50mL 水，打浆 20 分钟后，减压抽滤。将得到的固体置于 80°C 烘箱中干燥 2h，得到中间体 20-6：270mg，黄色固体。

化合物 S20 的合成

向装有 3.5g 20-6 (12.9mmol) 的双口烧瓶中，加入 30mL 原甲酸三乙酯，在 rt. 下搅拌。往体系中加入 67.0mg 对甲苯磺酸 (0.39mmol, 0.03eq.)，然后加热到 140°C 搅拌反应。通过 TLC (展开剂：EA:TEA = 10:1, V/V) 监控反应。搅拌反应 19h 后，降温至 rt，然后减压浓缩。浓缩物经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂：EA:TEA=10:1)，得到化合物 S20：170mg，黄色固体，收率 5%。

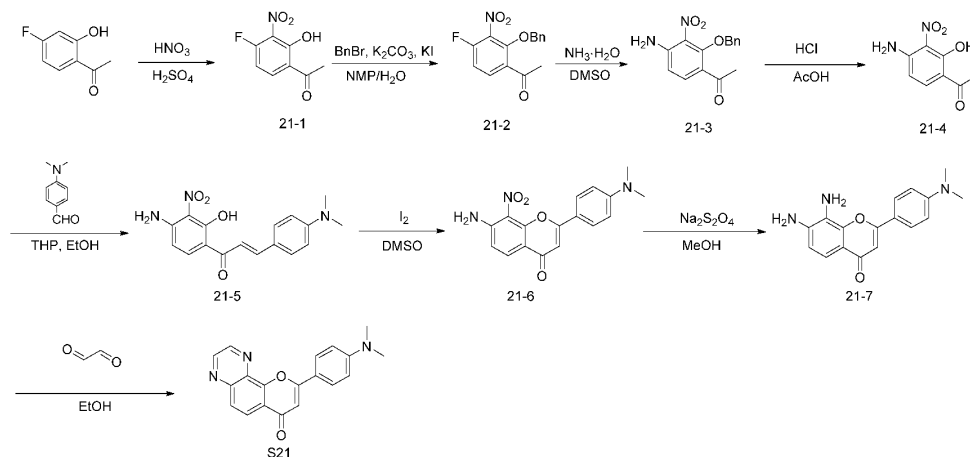
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H)。

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 176.9, 162.5, 158.4, 155.9, 154.0, 148.2, 132.5, 130.8,

129.5, 122.8, 120.8, 119.4, 117.6, 113.1, 110.0, 107.9。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 280.0。

实施例 21 化合物 S21 的合成



中间体 21-1 的合成

向装有 50g 4-氟-2-羟基苯乙酮 (324mmol) 的双口烧瓶中, 加入 200mL 浓硫酸, 冷却到 -10°C , 缓慢滴加 35mL 浓硝酸, 约滴加 1h, 滴加浓硝酸完成后, 反应液缓慢滴加入 1L 水中, 约滴加 1h, 加完水后, 用乙酸乙酯萃取, 有机相经减压浓缩后, 浓缩物经过硅胶柱层析分离 (EA: PE=1:5), 得到中间体 21-1: 33g, 黄色固体, 收率 51%。

中间体 21-2 的合成

向装有 33g 21-1 (165.71mmol) 的双口烧瓶中, 加入 200mL NMP, 室温搅拌下加入 45.80g K_2CO_3 (331.43mmol, 2.0eq.), 1.38g KI (8.29mmol, 0.05eq.) 和 50mL 水, 然后升温至 45°C , 加入 42.52g 溴化苄 (248.57mmol, 1.5eq.), 继续在 45°C 下搅拌反应, 搅拌反应 4h 后, 用 800mL 水淬灭反应。经乙酸乙酯萃取两次后, 合并有机相, 并用水洗涤两次, 将有机相减压浓缩, 得到中间体 21-2: 45.44g, 红棕色液体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (dd, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 197.4, 156.5, 153.9, 150.5, 150.5, 143.0, 135.5, 134.5, 134.4, 131.0, 131.0, 129.3, 129.0, 129.0, 128.5, 126.9, 113.3, 113.1, 79.2, 63.3, 30.5。

中间体 21-3 的合成

向装有 45.44g 21-2 (157.10mmol) 的双口烧瓶中, 加入 450mL DMSO, 室温搅拌下加入 75mL 氨水, 然后在 50°C 下搅拌反应 16h 后, 用 450mL 水淬灭反应, 经乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 浓缩物通过硅胶柱层析分离 (EA:PE=2:1), 得到中间体 21-3: 6.6g, 红棕色固体, 收率 15%。

中间体 21-4 的合成

向装有 9g 21-3 (31.40mmol) 的双口烧瓶中, 加入 20mL 冰乙酸, 室温搅拌下加入 4mL 浓盐酸, 然后在室温下搅拌反应 24h, 用饱和 Na_2CO_3 溶液调 pH 至 7-8。用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相后减压浓缩, 得到中间体 21-4: 6.95g, 白棕色固体。

中间体 21-5 的合成

向装有 6.17g 21-4 (31.45mmol) 的双口烧瓶中, 加入 60mL 乙醇, 室温搅拌下加入 3.36g 吡咯烷 (47.18mmol, 1.5 eq.) 和 5.16g 4-(二甲氨基)苯甲醛 (34.59mmol, 1.1 eq.), 然后在回流下搅拌反应 19h, 反应结束后降至室温, 减压浓缩除去溶剂乙醇, 浓缩物进行通过硅胶

柱层析分离 (PE:EA=4:1), 得到中间体 21-5: 2.5g, 红色固体, 收率 24%。

中间体 21-6 的合成

向装有 2.5g 21-5 (7.64mmol) 的双口烧瓶中, 加入 25mL DMSO, 室温搅拌下加入 291mg 单质碘 (1.15mmol, 0.15 eq.), 然后在 110°C 下搅拌反应 14h, 降至室温。将 1g 五水合硫代硫酸钠固体溶于 70mL 水中, 配成溶液。将反应液倒入配好的硫代硫酸钠溶液中, 继续搅拌 10 分钟后, 减压抽滤, 滤饼置于 80°C 烘箱中干燥得到中间体 21-6: 3.87g, 棕色固体。

中间体 21-7 的合成

向装有 2.48g 21-6 (7.63mmol) 的双口烧瓶中, 加入 250mL 甲醇, 室温搅拌下加入 10.62g 保险粉 (61mmol, 8.0 eq.), 然后在加热回流反应 16h, 降至室温。减压浓缩除掉溶剂甲醇, 加入 100mL 水进行打浆, 通过减压过滤, 将滤饼置于 80°C 下干燥得到中间体 21-7: 4.67g, 红棕色固体。

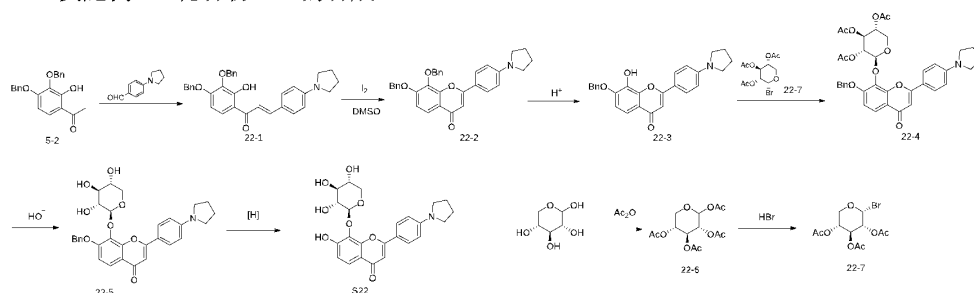
化合物 S21 的合成

向装有 2g 21-7 (3.4mmol) 的 100mL 双口烧瓶中, 加入 20mL 乙醇, 室温搅拌下加入 2mL 40% 乙二醛水溶液, 然后在 80°C 下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 18h 后, 降至室温。用 40mL 水淬灭反应, 减压抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相再减压浓缩, 将得到的浓缩物经硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:1) 得到化合物 S21: 110mg, 红棕色固体, 收率 5%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz, 2H), 8.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.12 – 8.00 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.06 (s, 6H)。

ESI-MS m/z $[\text{M}+1]^+$: 318.0。

实施例 22 化合物 S22 的合成



中间体 22-1 的合成

向装有 30g 5-2 (86mmol, 1eq) 的 500mL 三口烧瓶中, 加入 300mL 乙醇, 室温搅拌下加入 9.17g 四氢吡咯 (129mmol, 1.5eq.) 和 16.60g 4-(吡咯烷-1-基)苯甲醛 (95mmol, 1.1eq.), 然后回流下磁力搅拌反应。通过 TLC 监控反应, 搅拌反应 22h。待反应液降到室温时, 加入 45mL 异丙醚和 15.5g 冰乙酸, 淬灭反应。继续搅拌 20min 后, 减压抽滤, 滤饼置于 80°C 烘箱中干燥, 得中间体 22-1: 39.84g, 黄色固体, 收率 92%。

中间体 22-2 的合成

向装有 23.56g 中间体 22-1 (46.60mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 100mL DMSO, 再加入 1.77g 单质碘 (6.99mmol, 0.15eq.), 然后在 110°C 下磁力搅拌反应。通过 TLC 监控反应, 搅拌反应 5h。将 6.94g 五水合硫代硫酸钠固体溶于 300mL 水中, 配成溶液备用, 反应体系中加入 200mL DCM, 稀释反应液, 稀释后的反应液倒入到配好的硫代硫酸钠溶液中淬灭反应。分液后, 有机相用 200mL 水洗涤一次, 有机相经过减压浓缩后进行硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:3) 得到中间体 22-2: 5.21g, 黄色固体, 收率 22%。

中间体 22-3 的合成

向装有 7.40g 中间体 22-2 (14.69mmol) 的 250mL 单口烧瓶中, 加入 20mL 三氟乙酸,

在 40°C 下磁力搅拌反应 3h, 加入 100mL 水淬灭反应, 析出黑色油状物, 沉淀, 然后将黑色油状物进行硅胶柱层析分离(洗脱剂: EA:PE =1:3)得到中间体 22-3: 1.07g, 黄色固体, 收率 18%。

中间体 22-4 的合成

向装有 1.07g 中间体 22-3 的 100mL 单口烧瓶中, 加入 30mL 氯仿和 30mL 水, 再依次加入 1.0g TBAB (3.11mmol, 1.2eq.), 1.79g K₂CO₃ (12.95mmol, 5.0eq.) 和 2.64g 中间体 22-7 (7.77mmol, 3.0eq.), 室温下磁力搅拌反应 20h, 分液, 有机相减压浓缩, 得到的浓缩物经硅胶柱层析分离(洗脱剂: EA:PE =1:3), 得到中间体 22-4: 1.05g, 黄色固体, 收率 60.3%。

中间体 22-5 的合成

向装有 1.05g 中间体 22-4 (1.56mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 30mL 甲醇和 15mL 水, 再加入 499.32mg NaOH (12.48mmol, 8.0eq.), 室温下磁力搅拌反应 2h。往体系中加入 60mL 水和 4mL 冰乙酸淬灭反应, 然后用 30mL 乙酸乙酯萃取, 水相再用 30mL 乙酸乙酯萃取一次, 然后合并两次有机相。有机相减压浓缩得到中间体 22-5: 1.11g, 黄色固体。

中间体 22-6 的合成

向装有 10g (3*R*,4*S*,5*R*)-氧杂环己烷-2,3,4,5-四醇 (66.60mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 50mL 吡啶, 置于 0°C 冷井中磁力搅拌, 缓慢滴加入 50mL 乙酸酐到反应体系中, 约滴加 2h, 然后继续在 0°C 下搅拌反应 19h。将反应液缓慢倒入 200mL 水中, 淬灭反应, 然后用 200mL MTBE 萃取。经过分液后, 有机相用 200mL 水洗涤一次, 再用 100mL 50%乙酸溶液洗涤一次, 然后用饱和硫酸铜溶液洗涤至水相颜色不再变为深蓝色。最后有机相用 50mL 水洗涤一次, 再经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 通过将滤液减压浓缩得到中间体 22-6: 21.58g, 白色固体, 收率 100%。

中间体 22-7 的合成

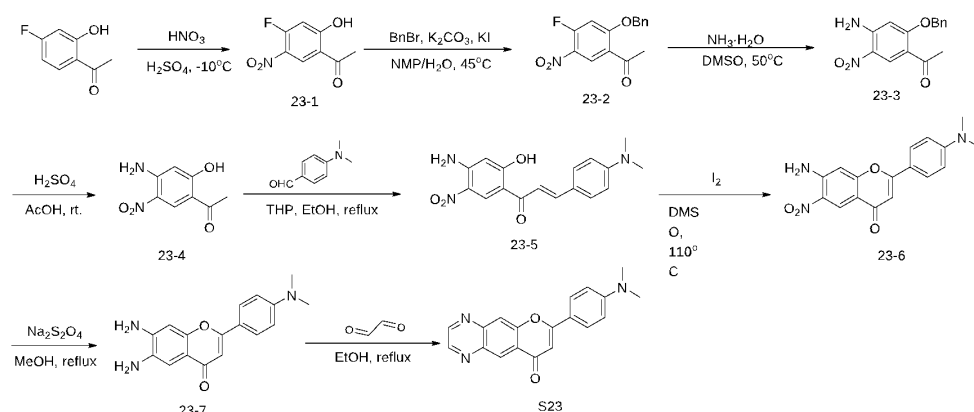
向装有 10g 中间体 22-6 (31.42mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 100mL DCM, 再加入 60mL 33% HBr 乙酸溶液 (248mmol, 8.0eq.), 室温下磁力搅拌反应 2h。量取 500mL 水置于 1L 烧杯中, 然后在 0°C 冷井中磁力搅拌, 将反应液缓慢倒入水中, 淬灭反应。经过分液后, 有机相用 100mL 水洗涤一次, 再用 50mL 饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次, 最后用 100mL 水洗涤一次, 分液后, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到中间体 22-7: 7.03g, 白色固体, 收率 66%。

化合物 S22 的合成

向装有 1.11g 中间体 22-5 (2.03mmol) 的 100mL 双口烧瓶中, 加入 550mg 10% Pd/C, 然后抽真空, 氢气置换三次。用注射器量取 50mL THF, 加入到体系中, 室温下磁力搅拌反应 23h。减压抽滤, 滤液减压浓缩。得到的浓缩物经硅胶柱层析分离(洗脱剂: DCM:MeOH=30:1)得到化合物 S22: 160mg, 黄色固体, 收率 17%。

ES-MS m/z [M+1]⁺: 456.1。

实施例 23 化合物 S23 的合成



中间体 23-1 的合成

向装有 50.88g 1-(4-氟-2-羟基苯基)乙烯-1-酮 (330.09mmol) 的 2L 双口烧瓶中, 加入 205mL 浓硫酸, 在-10°C 搅拌下滴加入 34mL 浓硝酸, 滴加 1h, 通过 TLC(展开剂: EA:PE=1:3) 监控反应, 滴加完浓硝酸后继续搅拌 10 分钟, 缓慢滴加入 1L 水淬灭反应, 加入 500mL 乙酸乙酯, 萃取, 分液, 有机相减压浓缩得到中间体 23-1: 60g, 黑色液体。

中间体 23-2 的合成

向装有 60g 中间体 23-1 (300mmol) 的 2L 双口烧瓶中, 加入 360mL NMP, 在 45°C 搅拌下依次加入 82.92g K_2CO_3 (600mmol, 2.0eq.), 7.47g KI (45mmol, 0.15eq.), 80mL 水和 76.91g 溴化苄 (450mmol, 1.5eq.), 然后在 45°C 下搅拌反应 17h, 取 1.5L 水置于 5L 烧杯中, 机械搅拌下将反应液倒入水中。用 EA 萃取两次, 每次 500mL, 合并有机相, 水洗三次, 每次 500mL, 减压浓缩, 浓缩物中加入 100mL 甲醇, 在室温下打浆, 抽滤, 滤饼置于 80°C 烘箱中干燥 2h, 得到中间体 23-2: 18.0g, 黄色固体, 收率 21%。

中间体 23-3 的合成

向装有 10g 中间体 23-2 (34.57mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 100mL DMSO, 室温搅拌下加入 10mL 氨水, 然后在 50°C 下搅拌反应 2h, 用 100mL 水淬灭反应, 有大量黄色固体析出, 过滤, 滤饼置于 80°C 烘箱中干燥 4h, 得到中间体 23-3: 9.43g, 黄色固体, 收率 95%。

中间体 23-4 的合成

向装有 9.43g 中间体 23-3 (32.94mmol) 的 100mL 单口烧瓶中, 加入 40mL 乙酸, 室温搅拌下加入 10mL 浓硫酸, 然后在室温下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 21h 后, 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液调反应液 pH 至 6-7, 过滤, 滤饼置于 80°C 烘箱中干燥 3h, 得到中间体 23-4: 5.69g, 黄色固体, 收率 88%。

中间体 23-5 的合成

向装有 4.45g 中间体 23-4 (22.69mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 45mL 乙醇, 室温搅拌下依次加入 2.42g 四氢吡咯 (34.03mmol, 1.5eq.) 和 3.72g 4-(二甲氨基)苯甲醛 (24.95mmol, 1.1eq.), 然后在回流下搅拌反应 18h, 降至室温, 往体系中加入 10mL 异丙醚稀释反应液后, 用 3g 乙酸淬灭反应, 过滤, 滤饼置于 80°C 烘箱中干燥 5h, 得到中间体 23-5: 5.92g, 红棕色固体, 收率 65%。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.81 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 3H), 7.68 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.03 (s, 6H)。

中间体 23-6 的合成

向装有 4.63g 中间体 23-5 (14.14mmol) 的 200mL 双口烧瓶中, 加入 40mL DMSO, 室

温搅拌下加入 538.33mg 碘 (2.12mmol, 0.15eq.)，然后在 110°C 下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 7h 后，降至室温，将 2g 五水合硫代硫酸钠固体溶于 100mL 水中，配成溶液，反应液倒入到硫代硫酸钠溶液中淬灭，在室温下搅拌 1h，过滤，滤饼用 20mL 甲醇洗涤一次后，置于 80°C 烘箱中干燥 5h，得到中间体 23-6: 5.12g，棕色固体，收率 100%。

中间体 23-7 的合成

向装有 4g 中间体 23-6 (12.29mmol) 的 1L 双口烧瓶中，加入 400mL 甲醇，室温搅拌下加入 17.13g 保险粉 (98.39mmol, 8.0eq.)，然后在回流下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 20h 后，降至室温。减压浓缩后，加入 100mL 水，在室温下打浆，经过加压抽滤后，滤饼置于 80°C 烘箱中干燥 2h，得到中间体 23-7: 3.46g，黑色固体，收率 93%。

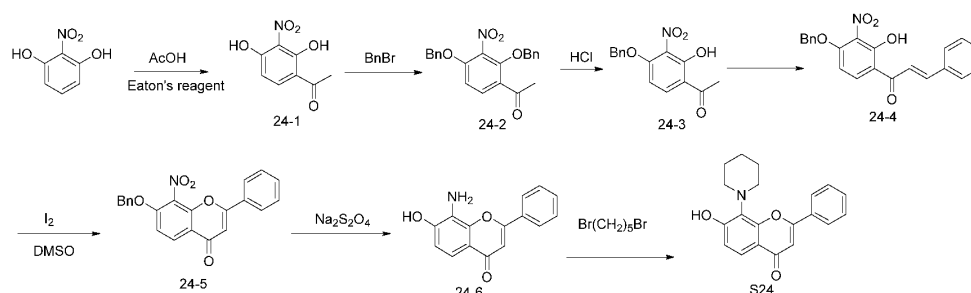
化合物 S23 的合成

向装有 1g 中间体 23-7 (3.4mmol) 的 100mL 双口烧瓶中，加入 10mL 乙醇，室温搅拌下加入 1mL 40% 乙二醛水溶液，然后在 80°C 下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 17h 后，降至室温，用 20mL 水淬灭反应后，有黑色固体析出，抽滤，滤液用乙酸乙酯萃取三次后，合并有机相再减压浓缩，将得到的浓缩物和物体混合，经硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:1)，得到化合物 S23: 90mg，红棕色固体，收率 8%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.07 (s, 7H)。

ES-MS m/z $[\text{M}+1]^+$: 318.0。

实施例 24 化合物 S24 的合成



中间体 24-1 的合成

向装有 20g 2-硝基苯-1,3-二醇 (128.94mmol) 的 500mL 双口烧瓶中，加入 245.18g 伊顿试剂，室温搅拌下加入 11.61g 冰乙酸 (193.41mmol, 1.5eq.)。然后在 80°C 下搅拌反应 1.5h，降至室温，在 0°C 下，将反应液缓慢加入到 500mL 水中，然后加入 500mL DCM，减压抽滤，滤液分液，有机相用 300mL 水洗涤一次，有机相减压浓缩得到中间体 24-1: 27.43g。该浓缩物不用纯化，直接用于下一步。

中间体 24-2 的合成

将中间体 24-1 (128.94mmol) 转移到 1L 双口烧瓶中，加入 130mL NMP，室温搅拌下加入 53.46g K_2CO_3 (386.82mmol, 3.0eq.)、3.21g KI (19.34mmol, 0.15eq.) 和 30mL 水，最后再加入 55.13g 溴化苄 (322.35mmol, 2.5eq.)。然后在 40°C 下搅拌反应 1h，降至室温，加入 500mL 水淬灭反应，用 250mL 乙酸乙酯萃取，分液，水相再用 250mL 乙酸乙酯萃取一次，分液，合并两次有机相。减压浓缩得到中间体 24-2: 69.94g，黑色油状物。该油状物不用纯化，直接用于下一步反应。

中间体 24-3 的合成

将中间体 24-2 (128.94mmol) 转移到 500mL 双口烧瓶中，加入 150mL 冰乙酸，室温搅拌下加入 30mL 浓盐酸，然后在室温下搅拌反应 20h，减压抽滤得到粘稠状的固体。将该

固体溶于 500mL DCM 中，然后用 300mL 水洗涤，有机相再用水 200mL*3 洗涤三次，减压浓缩得到中间体 24-3: 60.97g，黄色油状物。该油状物不用纯化，直接用于下一步反应。

中间体 24-4 的合成

将中间体 24-3 (128.94mmol) 转移到 1L 双口烧瓶中，加入 500mL 甲醇，室温搅拌下加入 50.64g KOH (902.58mmol, 7.0eq.) 和 15.05g 苯甲醛 (141.83mmol, 1.1eq.)，回流下搅拌反应 20h，冷却到室温，加入 65g 冰乙酸淬灭反应，继续在室温下搅拌 30min，减压抽滤，将固体置于 80°C 下干燥得到中间体 24-4: 11.90g，黄色固体，四步总收率 24%。

中间体 24-5 的合成

向装有 6.0g 中间体 24-4 (15.98mmol) 的 250mL 双口烧瓶中，加入 40mL DMSO，室温搅拌下加入 608.38mg 单质碘 (2.4mmol, 0.15eq.)。然后在 110°C 下搅拌反应 1.5h，降至室温。称取 2g 五水合硫代硫酸钠固体，用 150mL 水配成溶液。将配好的硫代硫酸钠溶液，加入到反应液中，淬灭反应。继续搅拌 20min，减压抽滤。固体在 80°C 下干燥得到中间体 24-5: 3.97g，黄色固体，收率 66%。

中间体 24-6 的合成

向装有 3.97g 中间体 24-5 (3.97mmol) 的 250mL 双口烧瓶中，加入 50mL 甲醇，室温搅拌下加入 11.10g 保险粉 (63.78mmol, 6.0eq.)。然后在回流下搅拌反应 2h，降至室温，减压浓缩，用 100mL 水打浆，减压抽滤，固体在 80°C 下干燥得到中间体 24-6: 2.79g，黄色固体，收率 74%。

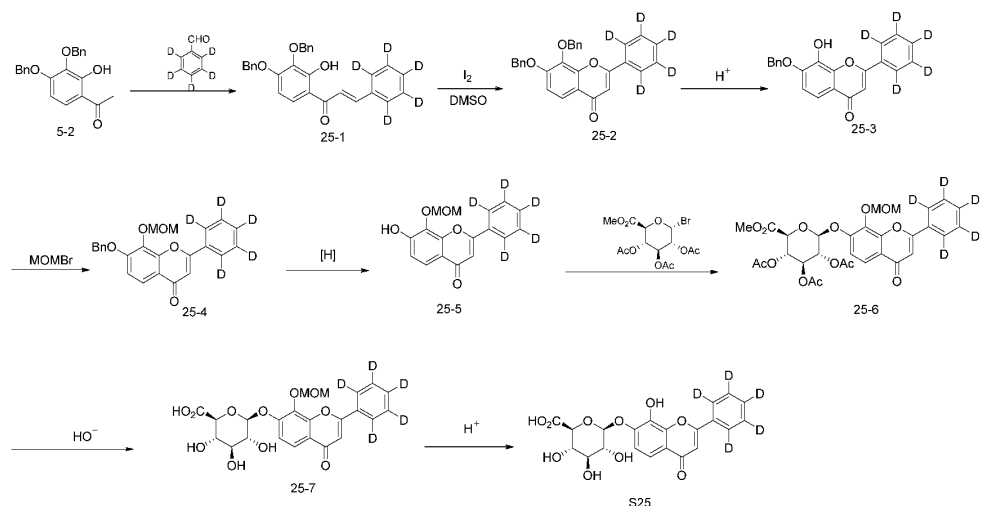
化合物 S24 的合成

向装有 1g 中间体 24-6 (3.95mmol) 的 100mL 双口烧瓶中，加入 30mL 乙腈，室温搅拌下加入 1.99g K_2CO_3 (7.90mmol, 2.0eq.)，1.31g KI (7.90mmol, 2.0eq.) 和 907.94mg GRK-022-003-4 (3.95mmol, 1.0eq.)。然后在回流下搅拌反应 17h，降至室温，减压浓缩，用 100mL 水和 50mL 乙酸乙酯溶解浓缩物，分液，有机相减压浓缩。将得到的浓缩物进行硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:4)，得到化合物 S24: 120mg，白色固体，收率 9%。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.79 (s, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 4H), 1.85 – 1.61 (m, 6H)。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 322.12。

实施例 25 化合物 S25 的合成



中间体 25-1 的合成

向装有 14.10g 中间体 5-2 (40.18mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 180mL 甲醇, 室温搅拌下加入 15.78g KOH (281.29mmol, 7.0eq) 和 4.91g 5-氟代苯甲醛 (44.20mmol, 1.1eq), 回流反应 17h。反应结束后, 将反应液冷却到室温。加入 27mL 冰乙酸淬灭反应, 继续搅拌 1h。减压抽滤, 固体置于 50°C 烘箱中干燥得到中间体 25-1: 16.15g, 黄色固体, 收率 91%。

中间体 25-2 的合成

向装有 16.15g 中间体 25-1 (36.58mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 80mL DMSO 和 1.39g 单质碘 (5.49mmol, 0.15eq), 然后在 110°C 下磁力搅拌反应 18h, 反应结束后, 将反应液冷却到室温, 将 6.0g 五水合硫代硫酸钠固体溶于 160mL 水中, 配成溶液备用, 待反应液冷却到室温后, 将配好的硫代硫酸钠溶液加入到反应液中, 淬灭反应。继续搅拌 30min 后, 减压抽滤。滤饼用 20mL 甲醇淋洗一次, 然后在 50°C 烘箱中干燥得到中间体 25-2: 14.84g, 浅黄色固体, 收率 92%。

中间体 25-3 的合成

向装有 14.84g 中间体 25-2 (33.76mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 60mL TFA, 然后在 40°C 下磁力搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 3h。反应结束后, 加入 150mL 水淬灭反应, 继续搅拌过夜, 有大量固体析出。经减压抽滤, 固体转移到 250mL 双口烧瓶中, 加入 60mL 甲醇, 然后回流下搅拌打浆 30min。打浆结束后, 冷却到室温。经减压抽滤, 固体置于 50°C 烘箱中干燥得到中间体 25-3: 7.02g, 黄色固体, 收率 59%。

中间体 25-4 的合成

向装有 7.02g 中间体 25-3 (20.09mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 30mL DMF, 室温搅拌下, 依次加入 1.61g NaH (40.18mmol, 2.0eq) 和 3.01g MOMBr (24.11mmol, 1.2eq), 然后在室温下磁力搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 17h。反应结束后, 加入 7.2g 冰乙酸淬灭反应。加入 100mL 水, 继续搅拌 10min, 有大量固体析出。经减压抽滤, 固体在 80°C 下干燥得到中间体 25-4: 7.02g, 黄色固体, 收率 89%。

中间体 25-5 的合成

向装有 7.02g 中间体 25-4 (17.84mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 2.8g 10% Pd/C, 抽真空后, 氢气置换三次, 再加入 40mL 四氢呋喃, 然后在室温下磁力搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 18h。减压抽滤, 滤液减压浓缩。得到的浓缩物经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂 EA:PE=1:1), 得到中间体 25-5: 4.41g, 白色固体, 收率 81%。

中间体 25-6 的合成

向装有 2.0g 中间体 25-5 (6.59mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 50mL 氯仿, 室温搅拌下, 依次加入 7.85g (2R, 3R, 4S, 5S, 6S)-2-溴-6-(甲氧羰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三乙酸酯 (19.77mmol, 3.0eq)、2.55g TBAB (7.91mmol, 1.2eq)、50mL 水和 4.55g K₂CO₃ (32.95mmol, 5.0eq), 然后继续在室温下磁力搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 22h。直接分液, 有机相减压浓缩, 得到的浓缩物硅胶柱层析分离得到中间体 25-6: 3.2g, 黄色固体, 收率 80%。

中间体 25-7 的合成

向装有 3.20g 中间体 25-6 (5.16mmol) 的 200mL 双口烧瓶中, 加入 30mL 甲醇和 15mL 水, 再加入 1.65g NaOH (41.28mmol, 4.0eq), 然后在室温下磁力搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1h。往体系中加入 45mL 水, 再加入 5.0g 冰乙酸淬灭反应。用 60mL EA 萃取, 分液后水相减压浓缩。得到的浓缩物中间体 25-7, 直接用于下一步反应。

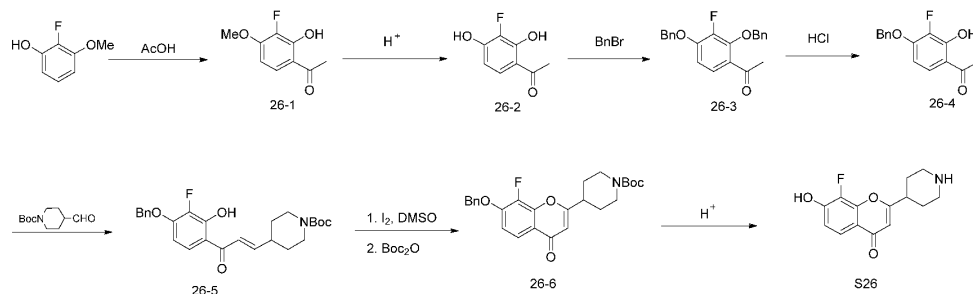
化合物 S25 的合成

向装有 2.47g 中间体 25-7 (5.16mmol) 的 100mL 单口烧瓶中, 加入 10mL TFA, 然后在室温下磁力搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1h。往体系中加入 70mL MTBE, 有白色固体析出。通过减压抽滤, 滤液减压浓缩, 滤饼置于 50°C 烘箱中干燥, 将得到的浓

缩物和干燥后的固体进行硅胶柱层析分离得到化合物 S25: 1.46g, 白色固体, 收率 65%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 436.02。

实施例 26 化合物 S26 的合成



中间体 26-1 的合成

向装有 20g 2-氟-3-甲氧基苯酚 (141mmol) 的 1L 双口烧瓶中, 加入 400mL 冰乙酸, 在室温下磁力搅拌, 缓慢加入 191g $ZnCl_2$ (1.41mol, 10eq.), 然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 23h。反应结束后, 将温度降到室温, 然后减压浓缩, 除掉溶剂乙酸。往得到的浓缩物中加入 400mL 水, 淬灭反应。用 400mL 乙酸乙酯萃取, 分液后的有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次。有机相经过减压浓缩后得到中间体 26-1: 21.54g, 红棕色固体, 收率 83%。

中间体 26-2 的合成

向装有 20g 中间体 26-1 (110mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 200mL 二氯乙烷, 在 0°C 下磁力搅拌, 缓慢加入 85.2g $AlCl_3$ (640mmol, 6.0eq.), 再加入 50.2g 1,2-乙二硫醇 (530mmol, 5.0eq.), 然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1h。反应结束后, 将温度降到 -10°C, 然后缓慢滴加入 100mL 浓盐酸。加完浓盐酸后, 减压抽滤。滤液经过分液后, 水相再用 200mL 二氯甲烷萃取一次, 合并两次有机相; 滤饼用 300mL 甲醇打浆 1h 后, 经过减压抽滤, 得到滤液。将得到的有机相和滤液合并, 减压浓缩, 浓缩物经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:5), 得到中间体 26-2: 9.45g, 黄色固体, 收率 51%。

中间体 26-3 的合成

向装有 9.45g 中间体 26-2 (55.5mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 60mL NMP, 在室温下磁力搅拌, 依次加入 19.2g K_2CO_3 (140mmol, 2.5eq.), 1.38g KI (8.33mmol, 0.15eq.), 15mL 水和 23.7g 溴化苄 (140mmol, 2.5eq.), 然后在 40°C 下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1h。反应结束后, 用 300mL 水淬灭反应。然后用乙酸乙酯萃取两次, 每次用量 150mL。合并两次有机相后, 用水洗涤两次。有机相经过减压浓缩后, 硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PA=1:5), 得到中间体 26-3: 7.42g, 黄色固体, 收率 38%。

中间体 26-4 的合成

向装有 7.32g 中间体 26-3 (20.90mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 200mL 冰乙酸, 在室温下磁力搅拌, 加入 20mL 浓盐酸, 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 22h。反应结束后, 直接将反应液减压过滤。滤饼置于 80°C 烘箱中干燥, 得到中间体 26-4: 3.01g, 白色固体, 收率 55%。

中间体 26-5 的合成

向装有 2.9g 中间体 26-4 (11.1mmol) 的 100mL 双口烧瓶中, 加入 30mL 乙醇, 在室温下磁力搅拌, 加入 1.98g 四氢吡咯 (27.9mmol, 2.5eq.) 和 3.56g 1-叔丁氧羰基哌啶-4-甲醛 (16.7mmol, 1.5eq.), 然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 20h 后, 停止加热。待温度降到室温时, 直接将反应液减压浓缩。得到的浓缩物经过硅胶柱层析分离 (洗

脱剂: EA:PE=5:1) 得到中间体 26-5: 4.91g, 黄色油状物, 收率 97%。

中间体 26-6 的合成

向装有 2.5g 中间体 26-5 (5.49mmol) 的 100mL 单口烧瓶中, 加入 25mL DMSO 和 2.79g 碘单质 (10.98mmol, 2.0eq.), 然后在 110°C 下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1h 后, 停止加热。待温度降到室温时, 往体系中加入 2.39g Boc_2O (10.98mmol, 2.0eq.) 和 1.11g TEA (10.98mmol, 2.0eq.), 继续在室温下搅拌反应 17h。反应结束后, 往体系中加入 50mL 饱和硫代硫酸钠溶液和 50mL EA。经过分液后, 有机相减压浓缩。得到的浓缩物硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:3) 得到中间体 26-6: 570mg, 黄色固体, 收率 23%。

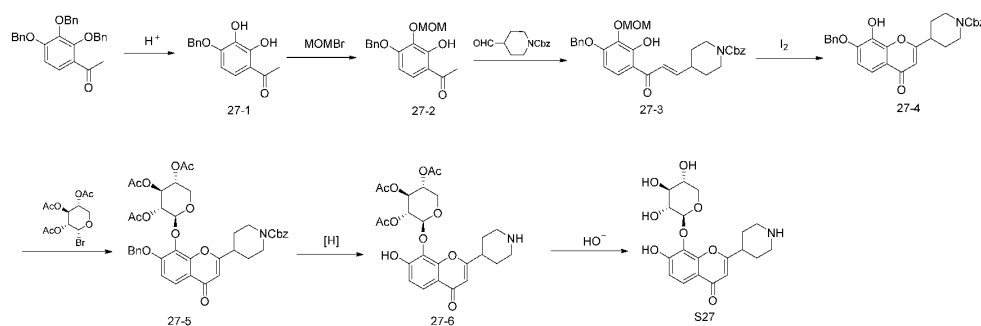
化合物 S26 的合成

向装有 50mg 中间体 26-6 (0.11mmol) 的 50mL 单口烧瓶中, 加入 2mL TFA, 然后在 80°C 下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 2h 后, 停止加热。待温度降到室温时, 直接将反应液减压浓缩。得到的浓缩物用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7-8, 减压浓缩, 经过 Pre-TLC 纯化 (展开剂: 甲醇) 得到化合物 S26: 20mg, 黄色固体, 收率 69%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.45 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.14 – 2.94 (m, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 3H), 1.83 (dd, $J = 13.2, 3.4$ Hz, 2H), 1.51 (qd, $J = 12.3, 4.0$ Hz, 2H)。

ES-MS m/z $[\text{M}+1]^+$: 264.20。

实施例 27 化合物 S27 的合成



中间体 27-1 的合成

向装有 41.35g 1-(2,3,4-三(苄氧基)苯基)乙烯-1-酮 (94.30mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 100mL 二氯甲烷, 在室温下磁力搅拌, 加入 118.58g 三氟乙酸 (1.04mol, 11eq.), 然后在 30°C 下反应。搅拌反应 3h, 加入 300mL 水淬灭反应, 分液, 有机相用 200mL 水洗涤一次, 分液, 有机相减压浓缩。浓缩物中加入 100mL 异丙醚, 室温下打浆 17h。减压抽滤, 固体在 50°C 下干燥得到中间体 27-1: 11.42g, 黄色固体, 收率 47%。

中间体 27-2 的合成

向装有 11.42g 中间体 27-1 (44.22mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 100mL 二氯甲烷, 在 -10°C 下磁力搅拌, 加入 9.33g *N,N*-二异丙基乙胺 (75.18mmol, 1.7eq.), 控制温度在 0°C 以下, 缓慢滴加入 9.39g MOMBr (75.18mmol, 1.7eq.), 滴加完后, 保持在 10°C 以下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 2h。反应结束后, 往体系中加入 200mL 水淬灭反应。分液去掉水相后, 有机相再用 200mL 水洗涤一次, 分液, 有机相减压浓缩得到中间体 27-2: 14.32g, 黄色固体。

中间体 27-3 的合成

向装有 2.0g 中间体 27-2 (6.6mmol) 的 50mL 双口烧瓶中, 加入 20mL 乙醇, 室温下磁力搅拌, 加入 1.17g 四氢吡咯 (16.5mmol, 2.5eq.) 和 2.45g 4-甲酰基哌啶-1-羧酸苄酯 (9.9mmol,

1.5eq.), 然后在回流下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 3h。反应结束后, 冷却到室温。将反应液减压浓缩后, 经过柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:2) 得到中间体 27-3: 2.61g, 黄色油状物, 收率 74%。

中间体 27-4 的合成

向装有 2.61g 中间体 27-3 (4.91mmol) 的 100mL 双口烧瓶中, 加入 40mL DMSO, 室温下磁力搅拌, 加入 373.86mg 碘单质 (1.47mmol, 0.3eq.), 然后在 110°C 下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1h。反应结束后冷却到室温, 往体系中加入 120mL 水淬灭反应, 用 60mL EA 萃取, 分液, 有机相用 20mL 饱和硫代硫酸钠溶液洗涤一次, 分液, 有机相减压浓缩。经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:3) 得到中间体 27-4: 1.50g, 黄色固体, 收率 63%。

中间体 27-5 的合成

向装有 1g 中间体 27-4 (2.18mmol) 的 100mL 双口烧瓶中, 加入 20mL 氯仿, 室温下磁力搅拌, 依次加入 2.22g 中间体 22-7 (6.54mmol, 3.0eq.), 843.35mg TBAB (2.62mmol, 1.2eq.), 20mL 水和 1.30g K_2CO_3 (10.9mmol, 5.0eq.), 然后继续在室温下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 18h。将反应液分液后, 有机相减压浓缩。得到的浓缩物, 经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:1) 得到中间体 27-5: 1.25g, 黄色固体, 收率 82%。

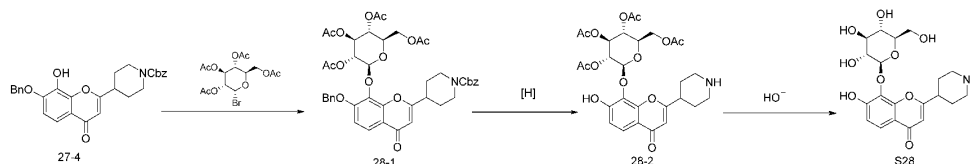
化合物 S27 的合成

向装有 160mg 中间体 27-5 (0.22mmol) 的 50mL 双口烧瓶中, 加入 16mg Pd/C, 体系用氢气置换三次。加入 15mL THF, 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 24h。反应结束后, 减压抽滤除催化剂。往滤液中加入 10mL 水和 10mL 甲醇, 室温搅拌下, 加入 35.2mg NaOH (0.88mmol, 4.0eq.), 继续在室温下搅拌反应 6h。反应结束后, 加入 52.8mg AcOH 淬灭反应。将淬灭后的溶液减压浓缩, 经过 Pre-TLC 纯化 (展开剂: MeOH:DCM=10:1), 得到化合物 S27: 31mg, 白色固体, 收率 37%。

1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.5, 10.1 Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.83-2.66 (m, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H)。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 394.10。

实施例 28 化合物 S28 的合成



中间体 28-1 的合成

向装有 500mg 中间体 27-4 (1.03mmol) 的 50mL 双口烧瓶中, 加入 10mL 氯仿, 室温下磁力搅拌, 依次加入 1.27g (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-(乙酰氧甲基)-6-溴四氢-2H-吡喃-3,4,5-三乙酸酯 (3.09mmol, 3.0eq.), 399.75mg TBAB (1.24mmol, 1.2eq.), 10mL 水和 711.73mg K_2CO_3 (5.15mmol, 5.0eq.), 然后继续在室温下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 27h, 分液, 有机相减压浓缩得到的浓缩物, 经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:1) 得到中间体 28-1: 750mg, 黄色固体, 收率 89%。

中间体 28-2 的合成

向装有 750mg 中间体 28-1 (0.92mmol) 的 100mL 单口烧瓶中, 加入 10mL 甲醇和 75mg 10%Pd/C。套上氢气球, 体系用氢气置换三次, 然后在室温下磁力搅拌反应。通过 LC-MS

监控反应, 搅拌反应 23h。反应结束后, 反应液直接减压过滤, 滤液减压浓缩得到中间体 28-2: 380mg, 黄色固体, 收率 70%。

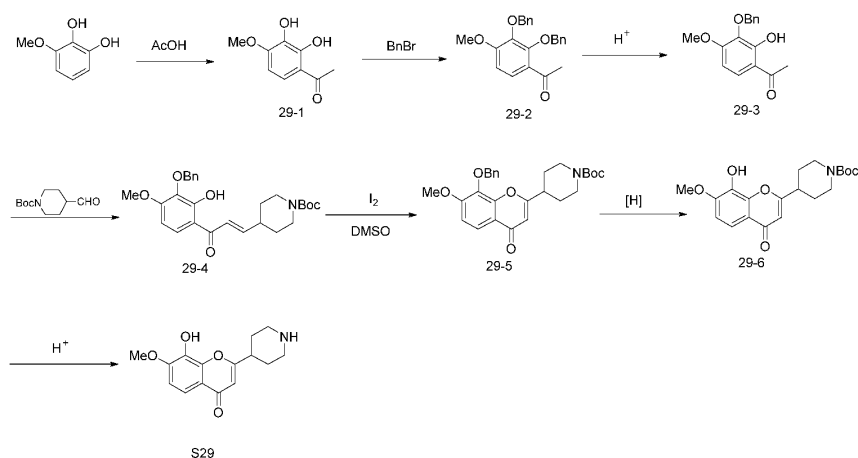
化合物 S28 的合成

向装有 380mg 中间体 28-2 (0.75mmol) 的 100mL 单口烧瓶中, 加入 10mL 甲醇和 5mL 水, 在室温下磁力搅拌, 加入 120mg NaOH (3.0mmol, 4.0eq.), 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 2h。反应结束后, 往体系中加入 180mg 冰醋酸, 淬灭反应, 反应液直接减压浓缩, 得到的浓缩物经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: 甲醇) 得到化合物 S28: 290mg, 黄色固体, 收率 91%。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 12.0, 4.7 Hz, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 4H), 2.93 (td, J = 12.0, 3.7 Hz, 3H), 2.21-1.92 (m, 4H)。

ES-MS m/z $[\text{M}+1]^+$: 424.20。

实施例 29 化合物 S29 的合成



中间体 29-1 的合成

向装有 20g 3-甲氧基苯-1,2-二醇 (142.71mmol) 的 1L 双口烧瓶中, 加入 400mL 冰乙酸, 室温搅拌下, 加入 194.88g ZnCl_2 (1.43mol, 10eq.), 然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 20h。反应结束后, 冷却到室温。将反应液减压浓缩, 除掉溶剂乙酸。往浓缩物中加入 500mL 水后, 用 500mL EA 萃取。分液后, 有机相依次用 500mL 水、200mL 饱和碳酸氢钠溶液和 200mL 水洗涤。分液, 有机相减压浓缩得到中间体 29-1: 23.83g, 黄色固体, 收率 91%。

中间体 29-2 的合成

向装有 23.83g 中间体 29-1 (130.80mmol) 的 1L 双口烧瓶中, 加入 150mL NMP, 室温搅拌下, 依次加入 54.23g K_2CO_3 (329.4mmol, 3.0eq.)、3.26g KI (19.62mmol, 0.15eq.)、36mL 水和 45.27g BnBr (274.68mmol, 2.1eq.), 然后在 40°C 下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1.5h。反应结束后, 冷却到室温。往体系中加入 600mL 水淬灭反应, 然后用 200mL EA 萃取。分液后, 水相再用 200mL EA 萃取一次。合并两次有机相, 用 200mL 水洗涤一次。分液后, 有机相减压浓缩得到中间体 29-2: 42.25g, 黄色油状物, 收率 95%。

中间体 29-3 的合成

向装有 45.5g 中间体 29-2 (124.85mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 150mL 冰乙酸和 15mL 浓盐酸, 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 19h。反应结束后, 加入 400mL 水淬灭反应, 在用 200mL 乙酸乙酯萃取, 分液, 有机相用 100mL 饱和碳酸氢钠

溶液洗涤一次，分液，有机相减压浓缩。经过硅胶柱层析分离（洗脱剂：EA:PE=1:3）得到中间体 29-3：17.03g，黄色油状物，收率 50%。

中间体 29-4 的合成

向装有 7.0g 中间体 29-3 (25.71mmol) 的 250mL 双口烧瓶中，加入 60mL 乙醇，室温搅拌下，加入 8.22g 1-叔丁氧羰基哌啶-4-甲醛 (38.56mmol, 1.5eq.) 和 4.57g 四氢吡咯 (64.27mmol, 2.5eq.)，然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 18h。反应结束后，冷却到室温。直接将反应液浓缩，然后用 100mL 乙酸乙酯溶解。用水洗涤两次，每次 100mL。去掉水相后，有机相减压浓缩。经过硅胶柱层析分离（洗脱剂：EA:PE=1:5）得到中间体 29-4：10.45g，黄色油状物，收率 87%。

中间体 29-5 的合成

向装有 3.0g 中间体 29-4 (6.42mmol) 的 100mL 双口烧瓶中，加入 20mL DMSO，室温搅拌下，加入 324.88mg 碘单质 (1.28mmol, 0.2eq.)，然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 20h。反应结束后，冷却到室温。往体系中加入 1.66g DIEA 和 2.10g Boc₂O，继续在室温下搅拌反应 40min。将 1g 五水合硫代硫酸钠固体溶于 80mL 水中，配成溶液。加入 50mL 乙酸乙酯和配好的硫代硫酸钠溶液，淬灭反应。分液后，有机相减压浓缩。经过硅胶柱层析分离（洗脱剂：EA:PE=1:3），得到中间体 29-5：650mg，黄色油状物，收率 22%。

中间体 29-6 的合成

向装有 650mg 中间体 29-5 (1.40mmol) 的 50mL 双口烧瓶中，加入 65mg 10%Pd/C，然后体系用氢气置换三次。加入 10mL THF 后，在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 17h。反应结束后，减压过滤除掉 Pd/C。滤液减压浓缩得到中间体 29-6：530mg，白色泡沫状固体。

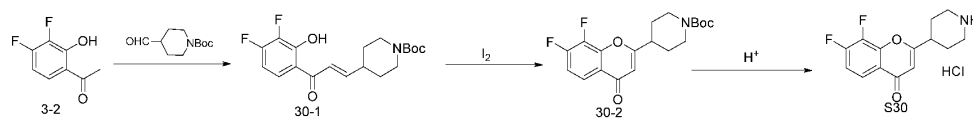
化合物 S29 的合成

向装有 530mg 中间体 29-6 (1.41mmol) 的 100mL 双口烧瓶中，加入 5mL THF 和 13mL TFA，然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 24h。反应结束后，直接减压浓缩。往浓缩物中，加入 5mL 水和 5mL THF，再加入 250mg NaOH 后，室温下搅拌反应 18h，用 375mg 冰乙酸淬灭反应后，将反应液减压浓缩。浓缩物经过制备液相纯化得到化合物 S29：60.9mg，白色固体，收率 47%。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.22-3.04 (m, 3H), 2.31 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.14-1.97 (m, 2H)。

ES-MS *m/z* [M+1]⁺: 276.10。

实施例 30 化合物 S30 的合成



中间体 30-1 的合成

向装有 2g 中间体 3-2 (11.62mmol) 的 100mL 双口烧瓶中，加入 20mL 乙醇，室温搅拌下，加入 1.24g 四氢吡咯 (17.43mmol, 1.5eq.) 和 2.73g 1-叔丁氧羰基哌啶-4-甲醛 (12.78mmol, 1.1eq.)，然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 2h。反应结束后，冷却到室温，减压浓缩，粗品进行硅胶柱层析分离（洗脱剂：EA:PE=1:3）得到中间体 30-1：800mg，黄色油状物，收率 19%。

中间体 30-2 的合成

向装有 400mg 中间体 30-1 (1.09mmol) 的 50mL 双口烧瓶中, 加入 20mL DMSO, 室温搅拌下, 加入 553.30mg 碘单质 (2.18mmol, 2eq.), 然后在 110°C 下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 2h。反应结束后, 冷却到室温。往体系中加入 330.89mg 三乙胺 (3.27mmol, 3eq.) 和 475.79mg Boc_2O (2.18mmol, 2eq.), 继续在室温下搅拌反应 40 分钟。反应结束后, 往体系中加入 40mL 水, 淬灭反应。用 20mL EA 萃取后, 分液去掉水相。有机相依次用 10mL 饱和硫代硫酸钠溶液、50mL 饱和食盐水洗涤, 分液, 有机相减压浓缩。经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PA=1:3) 得到中间体 30-2: 40mg, 黄色油状物。

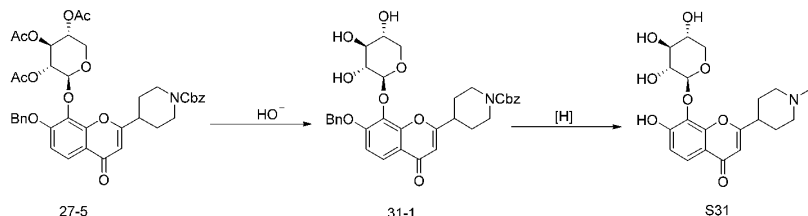
化合物 S30 的合成

向装有 40mg 中间体 30-2 (0.11mmol) 的 10mL 单口烧瓶中, 加入 2mL 4M 氯化氢乙酸乙酯溶液, 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 5min。反应结束, 将反应液减压浓缩。浓缩物用 5mL 乙酸乙酯打浆, 抽滤得到化合物 S30: 30mg, 黄色固体, 收率 91%。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.93 (ddd, $J = 9.1, 5.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 9.9, 9.1, 6.7$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 3H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H)。

ES-MS m/z $[\text{M}+1]^+$: 266.10。

实施例 31 化合物 S31 的合成



中间体 31-1 的合成

装有 500mg 中间体 27-5 (0.67mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 50mL 甲醇和 25mL 水。在 0°C 下磁力搅拌, 加入 107.2mg NaOH (2.68mmol, 4.0eq.), 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1.5h。反应结束后, 加入 160mg 醋酸淬灭反应, 往体系中加入 150mL 水, 然后减压抽滤。滤饼置于 50°C 烘箱中干燥得到中间体 31-1: 330mg, 白色固体, 收率 79%。

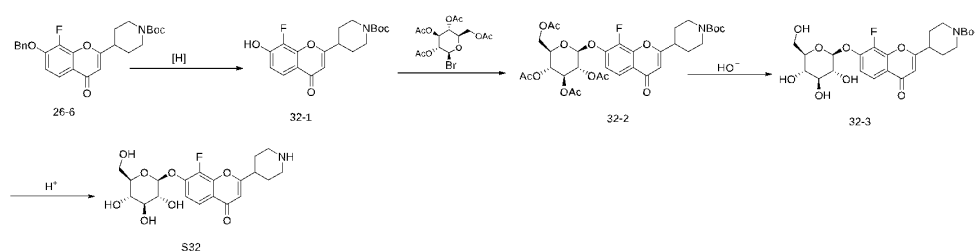
化合物 S31 的合成

向装有 330mg 中间体 31-1 (0.53mmol) 的 50mL 双口烧瓶中, 加入 33mg 10%Pd/C, 然后体系用氢气置换三次。加入 10mL THF 和 10mL 甲醇后, 在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 25h。反应结束后抽滤掉催化剂 Pd/C, 滤液减压浓缩, 用 Pre-TLC 纯化分离 (展开剂: 甲醇) 得到化合物 S31: 10mg, 白色固体。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.56 (ddd, $J = 10.1, 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 11.4, 10.2$ Hz, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.94 (td, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H)。

ES-MS m/z $[\text{M}+1]^+$: 408.10。

实施例 32 化合物 S32 的合成



中间体 32-1 的合成

向装有 500mg 中间体 26-6 (1.10mmol) 的 100mL 双口烧瓶中, 加入 500mg 10%Pd/C, 然后体系用氢气置换三次。加入 5mL THF 后, 在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 4h, 反应结束后, 减压过滤除掉 Pd/C。滤液减压浓缩得到中间体 32-1: 460mg, 黄色油状物。

中间体 32-2 的合成

向装有中间体 32-1 (1.27mmol) 的 100mL 双口烧瓶中, 加入 20mL 氯仿, 室温搅拌下, 依次加入(2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-(乙酰氧甲基)-6-溴四氢-2H-吡喃-3,4,5-三乙酸酯 (3.80mmol, 3.0eq.)、TBAB (1.52mmol, 1.2eq.)、20mL 水和 K_2CO_3 (6.33mmol, 5.0eq.), 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 16h, 反应结束后, 分液, 有机相经过减压浓缩后, 硅胶柱层析分离 (洗脱剂 EA:PE=1:1) 得到中间体 32-2: 317mg, 黄色油状物, 收率 36%。

中间体 32-3 的合成

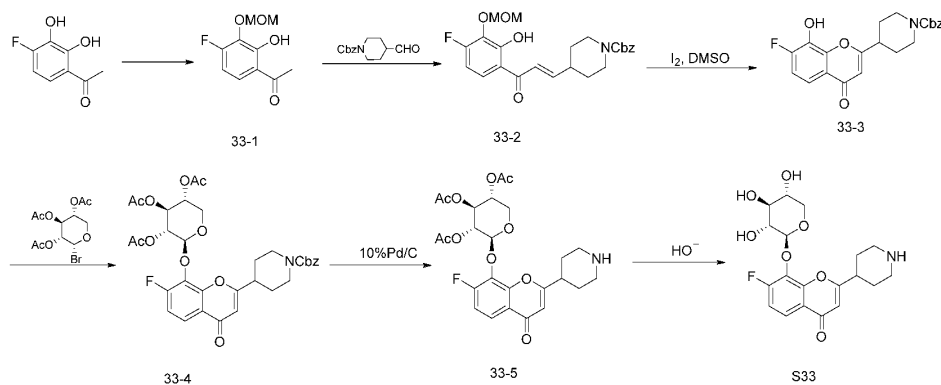
向装有中间体 32-2 (0.46mmol) 的 50mL 单口烧瓶中, 加入 2mL THF 和 2mL 水, 室温搅拌下, 加入 NaOH (1.84mmol, 4.0eq.), 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 2h, 反应结束, 加入 77mg 冰醋酸淬灭反应。将反应液减压浓缩后, 经过硅胶柱层析分离得到中间体 32-3: 181.2mg, 白色固体, 收率 75%。

化合物 S32 的合成

向装有中间体 32-3 (0.35mmol) 的 10mL 单口烧瓶中, 加入 2mL 4M 氯化氢乙酸乙酯溶液, 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 10min。反应结束, 将反应液减压浓缩。浓缩物用 5mL 乙酸乙酯打浆, 抽滤得到化合物 S32: 77mg, 黄色固体, 收率 52%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 426.10。

实施例 33 化合物 S33 的合成



中间体 33-1 的合成

向装有 1-(4-氟-2,3-二羟基苯基)乙烯-1-酮 (40.00mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 100mL 二氯甲烷, 在 $-10^\circ C$ 下磁力搅拌, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (68.00mmol, 1.7eq.) 控制温度在 $0^\circ C$ 以下, 缓慢滴加入 MOMBr (68.00mmol, 1.7eq.), 滴加完后, 保持在 $10^\circ C$ 以

下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 2h。反应结束后，往体系中加入 200mL 水淬灭反应，分液，有机相再用 200mL 水洗涤一次，分液，有机相减压浓缩得到中间体 33-1：7.28g，黄色固体，产率 85%。

中间体 33-2 的合成

向装有中间体 33-1 (6.6mmol) 的 50mL 双口烧瓶中，加入 20mL 乙醇，室温下磁力搅拌，加入四氢吡咯 (16.5mmol, 2.5eq.) 和 4-甲酰基哌啶 -1-羧酸苄酯 (9.9mmol, 1.5eq.)，然后在回流下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 3h。反应结束后，冷却到室温。将反应液减压浓缩后，经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:3) 得到中间体 33-2: 2.28g，黄色油状物，收率 78%。

中间体 33-3 的合成

向装有中间体 33-2 (5.15mmol) 的 100mL 双口烧瓶中，加入 40mL DMSO，室温下磁力搅拌，加入单质碘 (1.545mmol, 0.3eq.)，然后在 110°C 下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 1h。反应结束后冷却到室温，往体系中加入 120mL 水淬灭反应，用 60mL EA 萃取，分液，有机相用 20mL 饱和硫代硫酸钠溶液洗涤一次，分液，有机相减压浓缩，经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:3) 得到中间体 33-3: 1.45g，黄色固体，收率 71%。

中间体 33-4 的合成

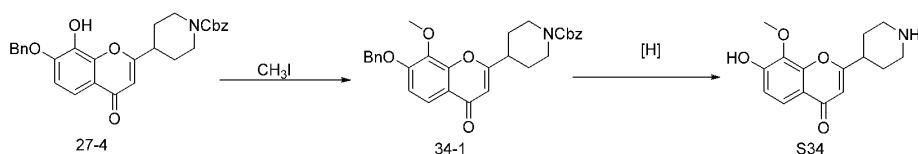
向装有中间体 33-3 (3.66mmol) 的 100mL 双口烧瓶中，加入 20mL 氯仿，室温下磁力搅拌，依次加入中间体 22-7 (10.98mmol, 3.0eq.)、TBAB (4.392mmol, 1.2eq.)、20mL 水和 K_2CO_3 (18.3mmol, 5.0eq.)，然后继续在室温下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 18h。将反应液分液后，有机相减压浓缩。得到的浓缩物，经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:1) 得到中间体 33-4: 1.92g，黄色固体，收率 80%。

化合物 S33 的合成

向装有中间体 33-4 (0.22mmol) 的 50mL 双口烧瓶中，加入 16mg Pd/C，体系用氢气置换三次。加入 15mL THF，然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 24h。反应结束后，减压抽滤除掉催化剂得到中间体 33-5 的溶液。往中间体 33-5 的滤液中加入 10mL 水和 10mL 甲醇，室温搅拌下，加入 NaOH (0.88mmol, 4.0eq.)，继续在室温下搅拌反应 6h。反应结束后，加入 52.8mg 醋酸淬灭反应。将淬灭后的溶液减压浓缩，经过 Pre-TLC 纯化 (展开剂: MeOH:DCM=10:1)，得到化合物 S33: 30mg，白色固体，收率 35%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 396.10。

实施例 34 化合物 S34 的合成



中间体 34-1 的合成

向装有 500mg 中间体 27-4 (1.03mmol) 的 50mL 双口烧瓶中，加入 10mL DMF，室温下磁力搅拌，依次加入 711.73mg K_2CO_3 (5.15mmol, 5.0eq.) 和碘甲烷 (10.3mmol, 10.0eq.)，然后继续在室温下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 6h，加入 30mL 乙酸乙酯和 40mL 水，分液，有机相减压浓缩得到浓缩物，经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:1) 得到中间体 34-1: 468mg，黄色固体，收率 91%。

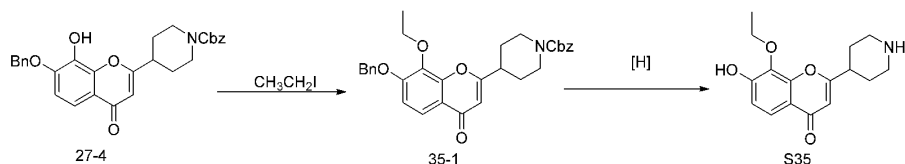
化合物 S34 的合成

向装有 468mg 中间体 34-1 (0.94mmol) 的 100mL 单口烧瓶中，加入 10mL 甲醇和 75mg 10%Pd/C。套上氢气球，体系用氢气置换三次，然后在室温下磁力搅拌反应。通过 LC-MS

监控反应，搅拌反应 23h。反应结束后，反应液直接减压过滤，滤液减压浓缩得到浓缩物，经过硅胶柱层析分离（洗脱剂：EA:PE=1:1）得到化合物 S34：168mg，黄色固体，收率 65%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$ ：276.1。

实施例 35 化合物 S35 的合成



中间体 35-1 的合成

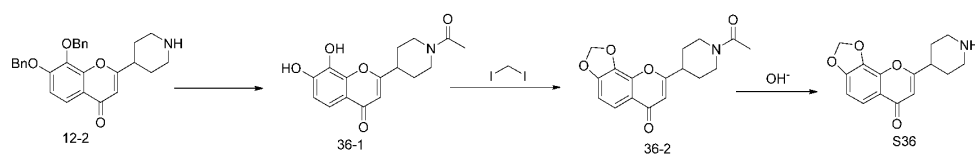
向装有 500mg 中间体 27-4 (1.03mmol) 的 50mL 双口烧瓶中，加入 10mL DMF，室温下磁力搅拌，依次加入 711.73mg K_2CO_3 (5.15mmol, 5.0eq.) 和碘乙烷 (10.3mmol, 10.0eq.)，然后继续在室温下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 6h，加入 30mL 乙酸乙酯和 40mL 水，分液，有机相减压浓缩得到浓缩物，经过硅胶柱层析分离（洗脱剂：EA:PE=1:1）得到中间体 35-1：449mg，黄色固体，收率 85%。

化合物 S35 的合成

向装有 449mg 中间体 35-1 (0.88mmol) 的 100mL 单口烧瓶中，加入 10mL 甲醇和 75mg 10%Pd/C。套上氢气球，体系用氢气置换三次，然后在室温下磁力搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 23h。反应结束后，反应液直接减压过滤，滤液减压浓缩得到浓缩物，经过硅胶柱层析分离（洗脱剂：EA:PE=1:1）得到化合物 S35：151mg，黄色固体，收率 60%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$ ：290.1。

实施例 36 化合物 S36 的合成



中间体 36-1 的合成

向装有中间体 12-2 (5mmol) 的 100mL 单口烧瓶中，加入四氢呋喃 20mL，加入 Ac_2O (10mmol, 2.0eq.) 和 TEA (10mmol, 2.0eq.)，通过 LC-MS 监控反应，继续在室温下搅拌反应 1h。反应结束后，往体系中加入 50mL EA 和 30mL 水，分液，有机相减压浓缩，将得到的浓缩物，经过硅胶柱层析分离（洗脱剂：EA:PE=1:3）得到中间体 36-1：1.29g，黄色固体，收率 85%。

中间体 36-2 的合成

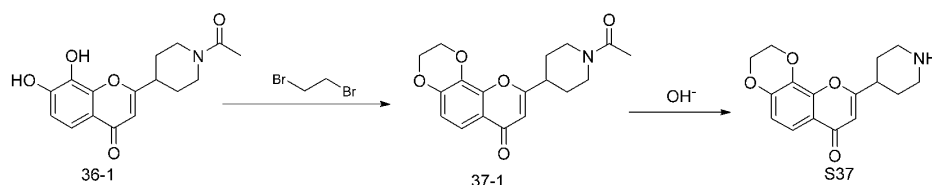
向装有中间体 36-1 (4.25mmol) 的 100mL 单口烧瓶中，加入 DMF 15mL，依次加入碳酸氢钠 (8.5mmol, 2.0eq.) 和二碘甲烷 (8.5mmol, 2.0eq.)，通过 LC-MS 监控反应，在 80°C 下搅拌反应 15h。反应结束后，往体系中加入 30mL EA 和 30mL 水，分液，有机相减压浓缩，将得到的浓缩物，经过硅胶柱层析分离（洗脱剂：EA:PE=1:5）得到中间体 36-2：0.63g，黄色固体，收率 45%。

化合物 S36 的合成

向装有中间体 36-2 (1.91mmol) 的 50mL 单口烧瓶中，加入甲醇 5mL，再加入 4M 氢氧化钠溶液 3mL，通过 LC-MS 监控反应，继续在室温下搅拌反应 2h，反应结束后，往体系中加入 20mL EA 和 20mL 水，分液，有机相减压浓缩，将得到的浓缩物，经过硅胶柱层析分离（洗脱剂：EA:PE=1:3）得到化合物 S36：0.34g，黄色固体，收率 65%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 274.1。

实施例 37 化合物 S37 的合成



中间体 37-1 的合成

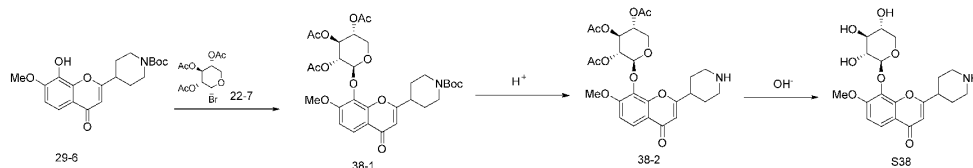
向装有中间体 36-1 (4.25mmol) 的 100mL 单口烧瓶中, 加入 DMF 15mL, 依次加入碳酸钾 (8.5mmol, 2.0eq.) 和 1,2-二溴乙烷 (8.5mmol, 2.0eq.), 通过 LC-MS 监控反应, 在 80°C 下搅拌反应 3h。反应结束后, 往体系中加入 30mL EA 和 30mL 水, 分液, 有机相减压浓缩, 将得到的浓缩物, 经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:5) 得到中间体 37-1: 1.23g, 黄色固体, 收率 88%。

化合物 S37 的合成

向装有中间体 37-1 (3.74mmol) 的 50mL 单口烧瓶中, 加入甲醇 10mL, 再加入 4M 氢氧化钠溶液 8mL, 通过 LC-MS 监控反应, 继续在室温下搅拌反应 2h, 反应结束后, 往体系中加入 30mL EA 和 25mL 水, 分液, 有机相减压浓缩, 将得到的浓缩物, 经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:3) 得到化合物 S37: 0.79g, 黄色固体, 收率 74%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 288.1。

实施例 38 化合物 S38 的合成



中间体 38-1 的合成

向装有中间体 29-6 (1.27mmol) 的 100mL 双口烧瓶中, 加入 20mL 氯仿, 室温搅拌下, 依次加入 (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-(乙酰氧甲基)-6-溴四氢-2H-吡喃-3,4,5-三乙酸酯 (3.80mmol, 3.0eq.)、TBAB (1.52mmol, 1.2eq.)、20mL 水和 K_2CO_3 (6.33mmol, 5.0eq.), 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 16h, 反应结束后, 分液, 有机相经过减压浓缩后, 硅胶柱层析分离 (洗脱剂 EA:PE=1:1) 得到中间体 38-1: 0.69mg, 黄色油状物, 收率 86%。

中间体 38-2 的合成

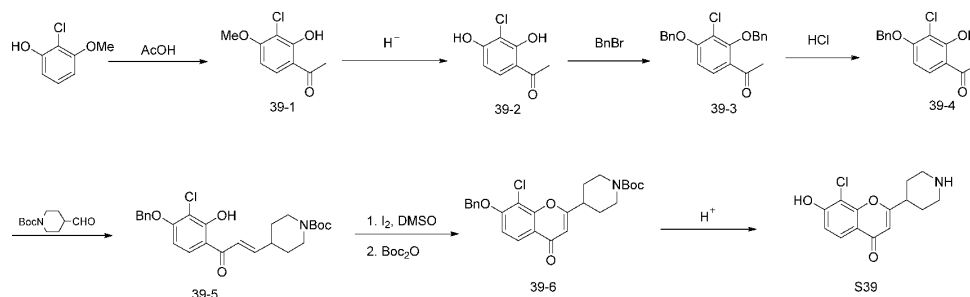
向装有中间体 38-1 (1.09mmol) 的 50mL 单口烧瓶中, 加入 10mL 4M 氯化氢乙酸乙酯溶液, 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 10min。反应结束, 将反应液减压浓缩。浓缩物用 10mL 乙酸乙酯打浆, 抽滤得到中间体 38-2: 436mg, 黄色固体, 收率 75%。

化合物 S38 的合成

向装有中间体 38-2 (0.82mmol) 的 50mL 单口烧瓶中, 加入 5mL THF 和 5mL 水, 室温搅拌下, 加入 NaOH (3.28mmol, 4.0eq.), 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 2h, 反应结束, 加入冰醋酸淬灭反应。将反应液减压浓缩后, 经过硅胶柱层析分离得到化合物 S38: 150mg, 白色固体, 收率 45%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 408.10。

实施例 39 化合物 S39 的合成



中间体 39-1 的合成

向装有 2-氯-3-甲氧基苯酚 (141mmol) 的 1L 双口烧瓶中, 加入 400mL 冰乙酸, 在室温下磁力搅拌, 缓慢加入 $ZnCl_2$ (1.41mol, 10eq.), 然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 23h。反应结束后, 将温度降到室温, 然后减压浓缩, 除掉溶剂乙酸。往得到的浓缩物中加入 400mL 水, 淬灭反应。用 400mL 乙酸乙酯萃取, 分液后的有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次。有机相经过减压浓缩后得到中间体 39-1: 22.56g, 红棕色固体, 收率 80%。

中间体 39-2 的合成

向装有中间体 39-1 (112.8mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 200mL 二氯乙烷, 在 $0^\circ C$ 下磁力搅拌, 缓慢加入 $AlCl_3$ (676.8mmol, 6.0eq.), 再加入 1,2-乙二硫醇 (564mmol, 5.0eq.), 然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1h。反应结束后, 将温度降到 $-10^\circ C$, 然后缓慢滴加入 100mL 浓盐酸。加完浓盐酸后, 减压抽滤。滤液经过分液后, 水相再用 200mL 二氯甲烷萃取一次, 合并两次有机相; 滤饼用 300mL 甲醇打浆 1h 后, 经过减压抽滤, 得到滤液。将得到的有机相和滤液合并, 减压浓缩, 浓缩物经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:5), 得到中间体 39-2: 13.64g, 黄色固体, 收率 65%。

中间体 39-3 的合成

向装有中间体 39-2 (73.3mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 60mL NMP, 在室温下磁力搅拌, 依次加入 K_2CO_3 (2.5eq.)、KI (0.15eq.)、15mL 水和溴化苄 (2.5eq.), 然后在 $40^\circ C$ 下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1h。反应结束后, 用 300mL 水淬灭反应。然后用乙酸乙酯萃取两次, 每次用量 150mL。合并两次有机相后, 用水洗涤两次。有机相经过减压浓缩后, 硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PA=1:5), 得到中间体 39-3: 20.13g, 黄色固体, 收率 75%。

中间体 39-4 的合成

向装有中间体 39-3 (54.98mmol) 的 250mL 双口烧瓶中, 加入 200mL 冰乙酸, 在室温下磁力搅拌, 加入 20mL 浓盐酸, 然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 22h。反应结束后, 直接将反应液减压过滤。滤饼置于 $80^\circ C$ 烘箱中干燥, 得到中间体 39-4: 7.74g, 白色固体, 收率 51%。

中间体 39-5 的合成

向装有中间体 39-4 (11.1mmol) 的 100mL 双口烧瓶中, 加入 30mL 乙醇, 在室温下磁力搅拌, 加入四氢吡咯 (2.5eq.) 和 1-叔丁氧羰基哌啶-4-甲醛 (1.5eq.), 然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 20h 后, 停止加热。待温度降到室温时, 直接将反应液减压浓缩。得到的浓缩物经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=5:1) 得到中间体 39-5: 4.76g, 黄色油状物, 收率 91%。

中间体 39-6 的合成

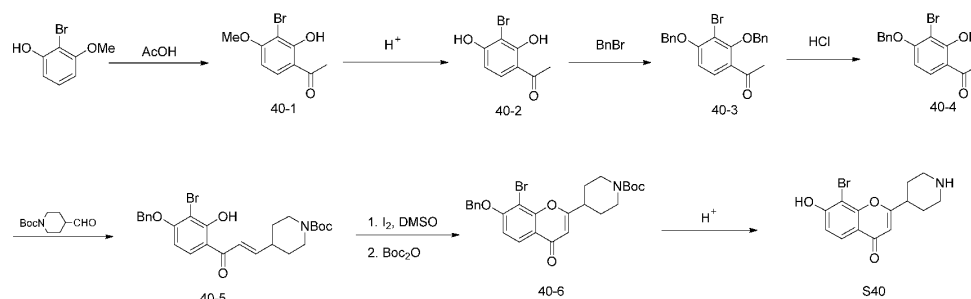
向装有中间体 39-5 (5.49mmol) 的 100mL 单口烧瓶中, 加入 25mL DMSO 和碘单质 (10.98mmol, 2.0eq.), 然后在 110°C 下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1h 后, 停止加热。待温度降到室温时, 往体系中加入 Boc_2O (10.98mmol, 2.0eq.) 和 TEA (10.98mmol, 2.0eq.), 继续在室温下搅拌反应 17h。反应结束后, 往体系中加入 50mL 饱和硫代硫酸钠溶液和 50mL EA。经过分液后, 有机相减压浓缩。得到的浓缩物硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:3) 得到中间体 39-6: 0.67g, 黄色固体, 收率 26%。

化合物 S39 的合成

向装有中间体 39-6 (0.11mmol) 的 50mL 单口烧瓶中, 加入 2mL TFA, 然后在 80°C 下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 2h 后, 停止加热。待温度降到室温时, 直接将反应液减压浓缩。得到的浓缩物用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7-8, 减压浓缩, 经过 Pre-TLC 纯化 (展开剂: 甲醇) 得到化合物 S39: 22mg, 黄色固体, 收率 72%。

ES-MS m/z $[\text{M}+1]^+$: 280.1。

实施例 40 化合物 S40 的合成



中间体 40-1 的合成

向装有 2-溴-3-甲氧基苯酚 (141mmol) 的 1L 双口烧瓶中, 加入 400mL 冰乙酸, 在室温下磁力搅拌, 缓慢加入 ZnCl_2 (1.41mol, 10eq.), 然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 23h。反应结束后, 将温度降到室温, 然后减压浓缩, 除掉溶剂乙酸。往得到的浓缩物中加入 400mL 水, 淬灭反应。用 400mL 乙酸乙酯萃取, 分液后的有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次。有机相经过减压浓缩后得到中间体 40-1: 29.24g, 红棕色固体, 收率 85%。

中间体 40-2 的合成

向装有中间体 40-1 (119.85mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 200mL 二氯乙烷, 在 0°C 下磁力搅拌, 缓慢加入 AlCl_3 (6.0eq.), 再加入 1,2-乙二硫醇 (5.0eq.), 然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1h。反应结束后, 将温度降到 -10°C, 然后缓慢滴加入 100mL 浓盐酸。加完浓盐酸后, 减压抽滤。滤液经过分液后, 水相再用 200mL 二氯甲烷萃取一次, 合并两次有机相; 滤饼用 300mL 甲醇打浆 1h 后, 经过减压抽滤, 得到滤液。将得到的有机相和滤液合并, 减压浓缩, 浓缩物经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:5), 得到中间体 40-2: 19.56g, 黄色固体, 收率 71%。

中间体 40-3 的合成

向装有中间体 40-2 (85.09mmol) 的 500mL 双口烧瓶中, 加入 60mL NMP, 在室温下磁力搅拌, 依次加入 K_2CO_3 (2.5eq.), KI (0.15eq.), 15mL 水和溴化苄 (2.5eq.), 然后在 40°C 下反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 1h。反应结束后, 用 300mL 水淬灭反应。然后用乙酸乙酯萃取两次, 每次用量 150mL。合并两次有机相后, 用水洗涤两次。有机相经过减压浓缩后, 硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PA=1:5), 得到中间体 40-3: 24.77g, 黄色

固体，收率 71%。

中间体 40-4 的合成

向装有中间体 40-3 (60.41mmol) 的 250mL 双口烧瓶中，加入 200mL 冰乙酸，在室温下磁力搅拌，加入 20mL 浓盐酸，然后在室温下反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 22h。反应结束后，直接将反应液减压过滤。滤饼置于 80°C 烘箱中干燥，得到中间体 40-4: 10.63g，白色固体，收率 55%。

中间体 40-5 的合成

向装有中间体 40-4 (11.1mmol) 的 100mL 双口烧瓶中，加入 30mL 乙醇，在室温下磁力搅拌，加入四氢吡咯 (2.5eq.) 和 1-叔丁氧羰基哌啶-4-甲醛 (1.5eq.)，然后在回流下反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 20h 后，停止加热。待温度降到室温时，直接将反应液减压浓缩。得到的浓缩物经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=5:1) 得到中间体 40-5: 5.43g，黄色油状物，收率 95%。

中间体 40-6 的合成

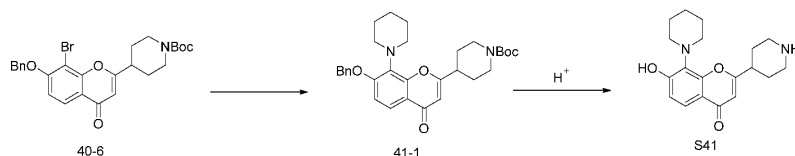
向装有中间体 40-5 (5.49mmol) 的 100mL 单口烧瓶中，加入 25mL DMSO 和碘单质 (10.98mmol, 2.0eq.)，然后在 110°C 下反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 1h 后，停止加热。待温度降到室温时，往体系中加入 Boc₂O (10.98mmol, 2.0eq.) 和 TEA (10.98mmol, 2.0eq.)，继续在室温下搅拌反应 17h。反应结束后，往体系中加入 50mL 饱和硫代硫酸钠溶液和 50mL EA。经过分液后，有机相减压浓缩。得到的浓缩物硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:3) 得到中间体 40-6: 0.82g，黄色固体，收率 29%。

化合物 S40 的合成

向装有中间体 40-6 (0.11mmol) 的 50mL 单口烧瓶中，加入 2mL TFA，然后在 80°C 下反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 2h 后，停止加热。待温度降到室温时，直接将反应液减压浓缩。得到的浓缩物用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7-8，减压浓缩，经过 Pre-TLC 纯化 (展开剂: 甲醇) 得到化合物 S40: 25mg，黄色固体，收率 69%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 324.1。

实施例 41 化合物 S41 的合成



中间体 41-1 的合成

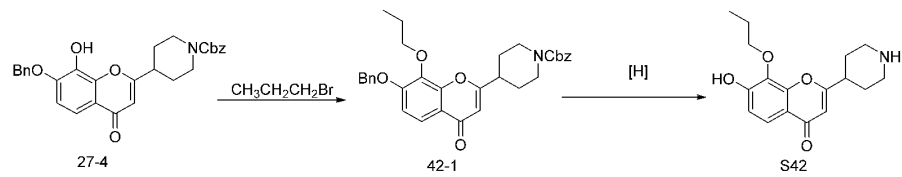
向装有中间体 40-6 (2.80mmol) 和六氢吡啶 (4.20mmol, 1.5eq.) 的 50mL 单口烧瓶中，加入二氧六环 15mL，氮气换气 3 次，加入 PdCl₂ (dppf) (0.28 mmol, 0.1eq.) 和碳酸铯 (5.6 mmol, 2eq.)，加热到 90°C 反应 20h，待温度降到室温时，过滤，滤液减压浓缩。得到的浓缩物硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:1) 得到中间体 41-1: 1.15g，黄色固体，收率 79%。

化合物 S41 的合成

向装有中间体 41-1 (0.11mmol) 的 50mL 单口烧瓶中，加入 2mL TFA，然后在 80°C 下反应。通过 LC-MS 监控反应，搅拌反应 2h 后，停止加热。待温度降到室温时，直接将反应液减压浓缩。得到的浓缩物用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7-8，减压浓缩，经过 Pre-TLC 纯化 (展开剂: 甲醇) 得到化合物 S41: 24mg，黄色固体，收率 66%。

ES-MS m/z $[M+1]^+$: 329.2。

实施例 42 化合物 S42 的合成



中间体 42-1 的合成

向装有 500mg 中间体 27-4 (1.03mmol) 的 50mL 双口烧瓶中, 加入 10mL DMF, 室温下磁力搅拌, 依次加入 711.73mg K_2CO_3 (5.15mmol, 5.0eq.) 和溴丙烷 (10.3mmol, 10.0eq.), 然后在 80°C 下搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 6h, 加入 30mL 乙酸乙酯和 40mL 水, 分液, 有机相减压浓缩得到浓缩物, 经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:1) 得到中间体 42-1: 467mg, 黄色固体, 收率 86%。

化合物 S42 的合成

向装有 467mg 中间体 42-1 (0.88mmol) 的 100mL 单口烧瓶中, 加入 10mL 甲醇和 75mg 10%Pd/C。套上氢气球, 体系用氢气置换三次, 然后在室温下磁力搅拌反应。通过 LC-MS 监控反应, 搅拌反应 23h。反应结束后, 反应液直接减压过滤, 滤液减压浓缩得到浓缩物, 经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: EA:PE=1:1) 得到化合物 S42: 155mg, 黄色固体, 收率 58%。

ES-MS m/z $[\text{M}+1]^+$: 304.1。

效果例 1 PC-12 神经细胞在谷氨酸刺激下, 各化合物提高细胞存活率

1.1、PC-12 细胞系培养及细胞兴奋性死亡造模

PC-12 细胞 (大鼠肾上腺髓质的神经母细胞瘤细胞系) 在 DMEM/F12 完全培养基中培养至融合度 80-90%时, 将细胞消化收集重悬后, 以 5×10^4 /孔种在铺有爬片的 24 孔板中, 细胞培养 26 小时后, 用谷氨酸进行细胞兴奋性死亡造模诱导。造模方法为: 称量适量谷氨酸, 用 DMEM/F12 培养基配制成储液, 过滤后用培养基稀释, 以换液形式进行细胞给药。给药后继续孵育 24 小时。

1.2、小分子的施用

在谷氨酸造模前, 向上步孵育后的细胞给予 1pM、10pM、100pM、1nM、10nM、100nM、1μM、10μM、100μM 表 1 中的小分子化合物预处理 30min, 然后给与谷氨酸刺激。

1.3、碘化丙啶染色

对化合物处理后的细胞进行碘化丙啶染色以评估细胞死亡。弃掉培养基后用 PBS 洗涤, 加入碘化丙啶/Hoechst, 孵育 30 分钟后取出, 弃掉染液, 用 PBS 清洗后固定封片, 在荧光显微镜下进行图像采集。对所采集图片的碘化丙啶阳性染色细胞和 Hoechst 阳性染色细胞进行计数并计算细胞存活率。存活率计算公式为: 细胞存活率=(1-碘化丙啶阳性细胞数/Hoechst 阳性细胞数) $\times 100\%$, 将小分子梯度浓度与对应的归一化存活率导入 Prism 软件中, 用非线性回归模型计算 EC_{50} 。以 7,8-二羟基黄酮作为对照药。具体数据见表格 1:

表 1: 各化合物对 PC-12 促进神经细胞存活的作用量效关系研究

化合物	EC_{50} (nM)
7,8-二羟基黄酮	0.1590
S1	0.01199
S3	0.029
S5	0.02820
S6	0.01040
S7	0.01110
S11	<0.001

S12	<0.001
S20	0.0370

结果表明，化合物 S1、S3、S5、S6、S7、S11、S12 和 S20 都能有效抑制谷氨酸诱导的 PC-12 细胞的兴奋性死亡；相比于对照药 7,8-二羟基黄酮，其 EC₅₀ 都有大幅提高，具有明显的活性优势。结果整体表明，对 7,8-二羟基黄酮的羟基进行氟取代或者苯环进行氟取代，都有提高分子生物活性的作用，说明氟对于化合物的活性是有帮助的，进一步佐证化合物 S2 和 S4 等化合物是有活性的。同时苯环替换成饱和环己烷或者杂环哌啶都能展现优秀的促进神经细胞存活的作用，说明苯环的可替代性，S13、S14 和 S15 等化合物都是苯环的生物电子等排体，应该具有同样的优势活性。

在上述化合物量效关系研究基础上，进一步比较同一剂量（100nM）下不同小分子化合物对于 PC-12 神经细胞兴奋性死亡的抑制作用，具体数据见表格 2：

表 2：各化合物对 PC-12 促进神经细胞存活的促进作用研究

化合物	细胞存活提升率
7,8-二羟基黄酮	33.58%
S31	93.32%
S30	83.78%
S29	73.51%
S21	46.17%
S22	44.34%
S28	43.06%
S24	41.01%

结果表明，各化合物都能有效抑制谷氨酸诱导的 PC-12 神经细胞死亡，提高细胞存活的能力；相比于对照药 7,8-二羟基黄酮，化合物 S31、S30、S29、S21、S22、S28、S24 提高细胞存活的能力进一步明显提高，进一步验证了基于羟基和苯环的改造能提高细胞的存活的构效关系。

本专利中的化合物通过将对照药 7,8-二羟基黄酮进行改造，尤其对于羟基、苯环等位置进行定向改造，得到了生物活性更高和/或药代动力学特征更优的化合物。

效果例 2 各化合物在大鼠体内药代动力学特征的改善

2.1、动物、试剂和仪器

动物/试剂/仪器	型号/批号	来源
PEG-400	BCC62966	Sigma
Tween 80	22129890	Biosharp
大鼠	SD/SPF 级/250 - 300 g/雄性	维通利华
电子天平	BCE224I-1CCN	赛多利斯科学仪器（北京）有限公司
三重四极杆串联质谱仪	Sciex 5500 型	日本岛津公司

2.2、实验过程

静脉推注给药制剂配制：标记容器终体积刻度线，称取所需量的供试品，至洁净干燥的容器中，配制终浓度为 1 mg/mL 的溶液。

经口灌胃给药制剂配制：标记容器终体积刻度线，称取所需量的供试品，至洁净干燥的容器中，配制终浓度为 3 mg/mL 的溶液。

配制后给药制剂常温保存，配制当天使用。大鼠共设 2 组，每组 3 只，雌雄各半。分别静脉注射和灌胃给予化合物 1 mg/kg 及 15 mg/kg，所有动物自由饮食及饮水。

静脉给药：于给药前（0 h）及给药后 0.083、0.167、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 和 24h 经

颈静脉取血 0.2 mL，置抗凝试管中（提前预冷至少 5 min），轻轻颠倒几次使血液与抗凝剂充分混匀。血样离心 10 min（4℃），分离血浆，收集 95 μL 血浆转移至离心管中，-80℃以下冰箱保存待测。

单次灌胃给药：于给药前（0 h）和给药后 0.167、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 和 24h 经颈静脉取血 0.2 mL，置抗凝试管中，样品处理方式同上。

采用 LC-MS/MS 法测定血浆中化合物的浓度，采用 AB Sciex 公司的 Analyst 1.6.3 软件进行数据采集。采用 Phoenix WinNonlin 软件的非房室模型计算大鼠给药后的药动力学参数。具体数据见表格 3：

以 7,8-二羟基黄酮作为对照药，对比各化合物的药代动力学特征，具体数据见表格 3：

表 3：各化合物的 PK 参数

化合物	t _{1/2} (h)	C _{max} (nM)	AUC _{0-t} (h·nM)	口服生物利用度 F (%)
7,8-二羟基黄酮	3.32	75.1	100	1.9
S30	11.4	1264.2	10309.4	112
S7	/	245	2364	66.9
S25	5.38	3586.2	28186.2	52.0
S29	2.57	91.3	331.3	3.38
S28	16.7	174.5	820.3	2.72
S12	1.84	113	151	1.9
S1	/	94.9	180.9	未测定 (NA)
S27	1.77	126.0	282.4	未测定 (NA)
S26	4.54	68.1	252.1	未测定 (NA)

结果表明，在同样的口服剂量下，化合物 S30、S7 和 S25 的口服生物利用度，相比于对照药 7, 8-二羟基黄酮均有大幅提高。相应地，体内暴露量大幅提高，包括 C_{max} 和 AUC。体内半衰期相比于对照药 7, 8-二羟基黄酮也明显延长。综上，PK 参数明显改善。

在同样的口服剂量下，化合物 S29、S28 和 S12 的口服生物利用度，相比于对照药 7, 8-二羟基黄酮也得到了提高或基本持平，体内暴露量明显提高，包括 C_{max} 和 AUC。化合物 S1、S27 和 S26，相比于对照药 7, 8-二羟基黄酮，体内暴露量明显提高，包括 C_{max} 和 AUC。同时，化合物 S28 和 S26 体内半衰期明显延长。

综上，在 7,8-二羟基黄酮的羟基或者苯环进行氟取代改造、苯环进行环己烷或者哌啶环改造，均显著改善了化合物的口服生物利用度、和/或体内半衰期、和/或体内暴露量。

本申请中的化合物在提高了生物活性的基础上，使 PK 参数进一步改善，提高口服生物利用度、和/或延长体内半衰期、和/或提高体内暴露量（血浆 C_{max} 和 AUC），从而通过降低口服剂量、减少服药次数等方式，提高药物的安全窗及患者用药依从性。

效果例 3 理化性质的计算

药物的 ClogP 值是指该药物的对数油水分配系数(Logarithm of the octanol-water partition coefficient)，它是衡量药物亲脂性的一个重要参数。ClogP 值反映了一个分子在油相（通常是辛醇，作为油相的代表）和水相之间分配的倾向性。通过 ChemBioDraw 14.0 版本计算化合物的 ClogP 值，ClogP 值越高，表示化合物的脂溶性越强，具体数据见表格 4：

表 4：化合物的 ClogP 值

化合物	ClogP	化合物	ClogP	化合物	ClogP
S12	0.83	S36	1.68	S40	2.00
S34	1.10	S37	1.64	S41	2.22
S35	1.63	S39	1.80	S42	2.16

化合物 S34、S35、S36、S37、S39、S40 和 S41 的 ClogP 值都大于 S12，会增加化合物脂溶性，促进化合物的膜渗透性，促进化合物透过血脑屏障，对作用于脑内靶点的疾病具有

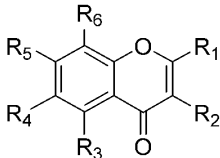
潜在的优势。

综上所述，本公开中的化合物具有明显的神经保护活性，具有潜在的促进神经再生的作用，和/或药代动力学优势。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权利要求书

1.一种化合物，其特征在于，为如式(I)所示的化合物、药学上可接受的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂合物、共晶化合物、代谢产物、盐、氘代或者前药：

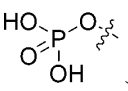
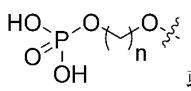


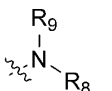
(I)

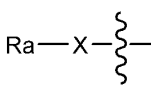
其中，

R₁ 为 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、C₃₋₆ 环烷基或 C₂₋₁₂ 杂环基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、C₃₋₆ 环烷基和 C₃₋₆ 杂环基可任选地被一个或多个 R₇ 取代；

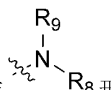
R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢、羟基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆

环烷氧基、C₁₋₆ 杂环基、糖基、、 或 ；或 R₄ 和 R₅ 及分别与其连接的碳原子形成 3-6 元环；或 R₅ 和 R₆ 及分别与其连接的碳原子形成 3-6 元环，所

述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₁₋₆ 杂环基、糖基、、3-6 元环可被一个

或多个氢、羟基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₁₋₆ 杂环基或取代；

R₈ 和 R₉ 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 杂环基、

卤代 C₁₋₆ 烷基、芳基、C₂₋₅ 杂芳基或  形成 5-10 元环；

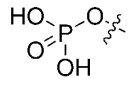
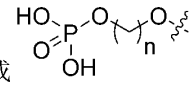
X 为氢、CH₂、S、NH 或 O；

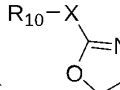
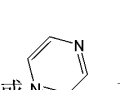
R_a 为氢、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、卤代 C₁₋₃ 烷基、芳基或 C₃₋₆ 杂芳基；

n 为 0-10 的整数；

优选地，当 R₁ 为芳基时，所述化合物满足下列条件的至少之一：

(1) R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中至少一个为卤素或羟基；

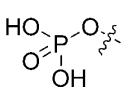
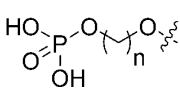
(2) R₅ 和 R₆ 中至少之一为糖基、 或 ；

(3) R₅ 和 R₆ 及分别与其连接的碳原子形成  或 ，其中 X 为键、氢、CH₂、S、NH 或 O，R₁₀ 为氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₁₋₆ 烷基、芳基或 C₂₋₅ 杂芳基。

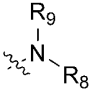
2.根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R₁ 为 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、

C₆₋₁₂ 芳基、C₃₋₆ 环烷基或 C₂₋₅ 杂环基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、芳基、C₃₋₆ 环烷基和 C₂₋₆ 杂环基可任选地被一个或多个 R₇ 取代；

R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢、羟基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆

环烷氧基、糖基、、 或 ；或 R₅ 和 R₆ 及分别与其连接的碳原子形成 3-6 元环；

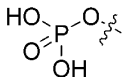
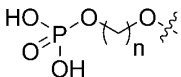
R₈ 和 R₉ 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 杂环基、

卤代 C₁₋₆ 烷基、芳基、C₂₋₅ 杂芳基或  形成 5-10 元环；

n 为 0-10 的整数；

当 R₁ 为芳基，所述化合物满足下列条件的至少之一：

(1) R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中至少一个为卤素；

(2) R₅ 和 R₆ 中至少之一为糖基、 或 ；

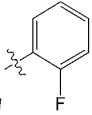
(3) R₅ 和 R₆ 及分别与其连接的碳原子形成 ，X 为氢、CH₂、S、NH 或 O，R₁₀ 为氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、卤代 C₁₋₆ 烷基、芳基或 C₂₋₅ 杂芳基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R₂ 为氢，R₃ 为氢或 OH。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R₁ 为芳基，R₇ 为邻位取代；

R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、卤素、羟基或 C₁₋₆ 杂环基；

R₇ 为卤素、C₂₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基。



5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其特征在于，R₁ 为

R₄ 为氢；

R₅ 和 R₆ 各自独立地为羟基或卤素。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R₁ 为芳基；

R₄、R₅ 和 R₆ 中至少一个为卤素或羟基，其余为氢、羟基或 C₁₋₆ 杂环基。

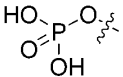
7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其特征在于，R₄ 为氢；R₅ 为羟基；R₆ 为卤素；

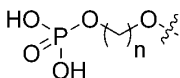
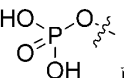
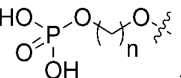
或者，R₄ 为氢；R₅ 为卤素；R₆ 为羟基；

或者，R₄ 为氢；R₅ 为卤素；R₆ 为卤素；

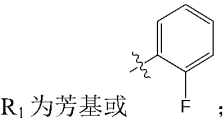
或者，R₄ 为卤素；R₅ 和 R₆ 为羟基；

或者，R₄ 为氢；R₅ 为羟基；R₆ 为哌啶。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R₅ 和 R₆ 中一个为糖基、 或

，另一个为氢、羟基、卤素、糖基、 或 ；

所述糖基为丁糖基、戊糖基或己糖基；



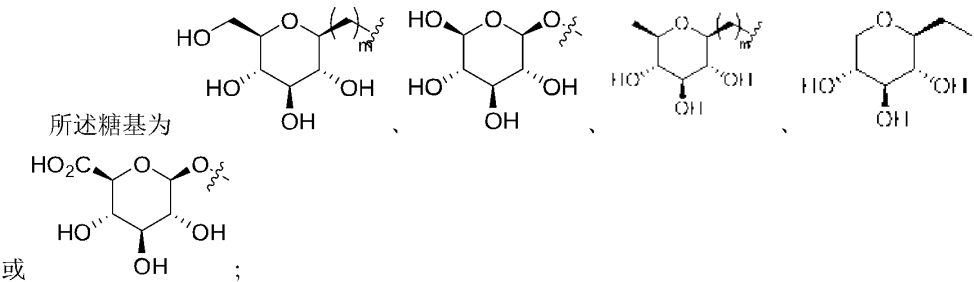
R₁ 为芳基或

R₂ 和 R₃ 为氢；

R₄ 为氢或卤素；

R₇ 为氢、氖、卤素或 C₁₋₆ 杂环基。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物，其特征在于，R₅ 和 R₆ 中的一个为糖基，另一个为羟基；



R₁ 为芳基；

R₂、R₃ 和 R₄ 为氢；

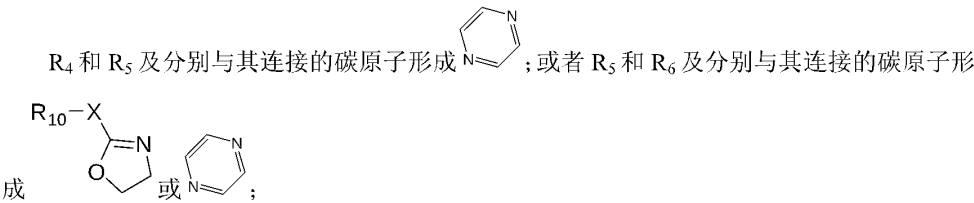
m 为 0-10 的整数。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物，其特征在于，m 为 0、1、2 或 3。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，n 为 0、1、2 或 3。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R₁ 为芳基；

R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地为氢、羟基、C₁₋₃ 烷基或卤素；



R₇ 为羟基或  , R₇ 为间位或对位取代；

R₈ 和 R₉ 各自独立地为氢、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₄₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 杂环基、

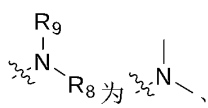
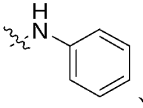
芳基、C₂₋₆ 杂芳基或  形成 5-10 元环；

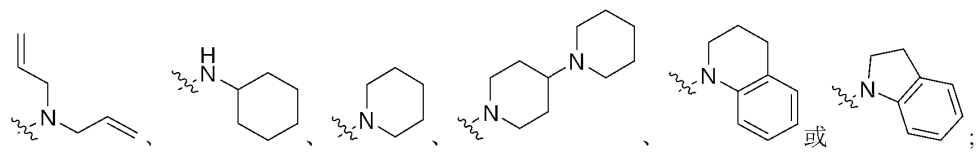
所述 5-10 元环为 C₄₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 杂环基、C₈₋₁₀ 稠合环基或 C₈₋₁₀ 稠合杂环基；

所述 5-10 元环可任选地被 C₄₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基取代；

X 为氢、CH₂、S、NH 或 O；

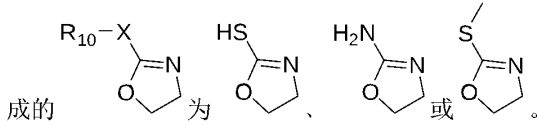
R₁₀ 为氢、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、卤代 C₁₋₃ 烷基、芳基或 C₃₋₆ 杂芳基。

13.根据权利要求 1 或 12 所述的化合物,其特征在于,  为 、



R₁₀ 为氢或 C₁₋₃ 烷基。

14.根据权利要求 12 所述的化合物,其特征在于, R₅ 和 R₆ 及分别与其连接的碳原子形



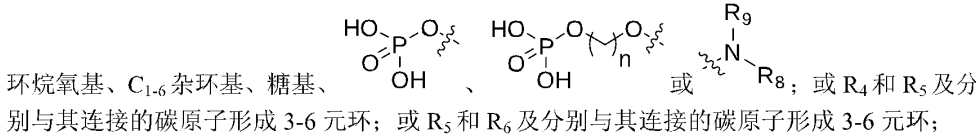
15.根据权利要求 1 所述的化合物,其特征在于, R₁ 为 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基;

R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地为氢、羟基、C₁₋₃ 烷基或卤素;

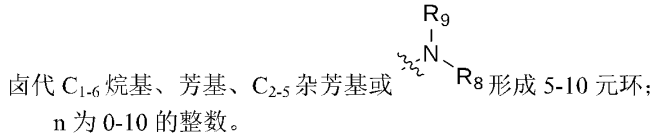
R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、卤素或羟基。

16.根据权利要求 1 所述的化合物,其特征在于, R₁ 为 C₂₋₁₂ 杂环基;

R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢、羟基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆



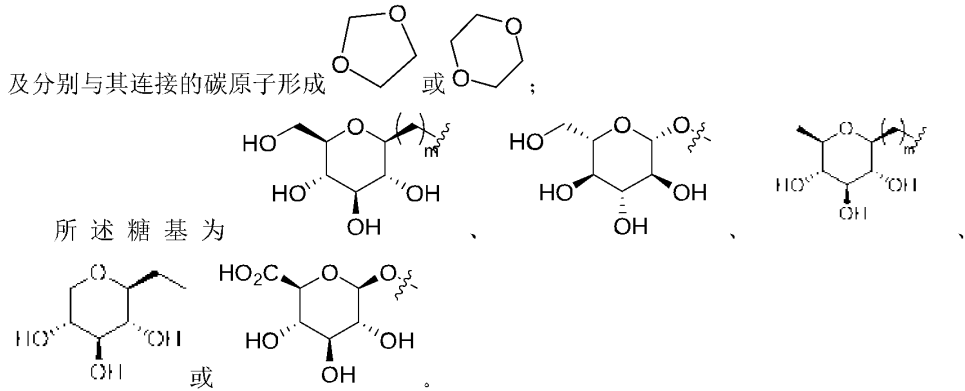
R₈ 和 R₉ 各自独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 杂环基、

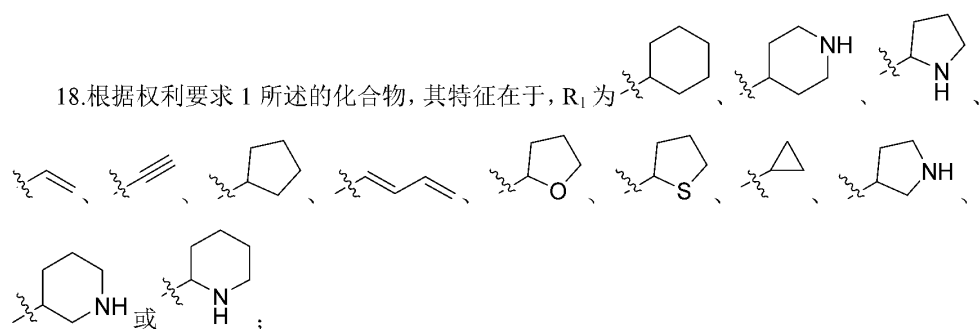


17.根据权利要求 1 所述的化合物,其特征在于, R₁ 为 C₂₋₆ 杂环基;

R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地为氢、羟基、C₁₋₃ 烷基或卤素;

R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、羟基、卤素、糖基、C₁₋₆ 杂环基或 C₁₋₆ 烷氧基; 或者 R₅ 和 R₆

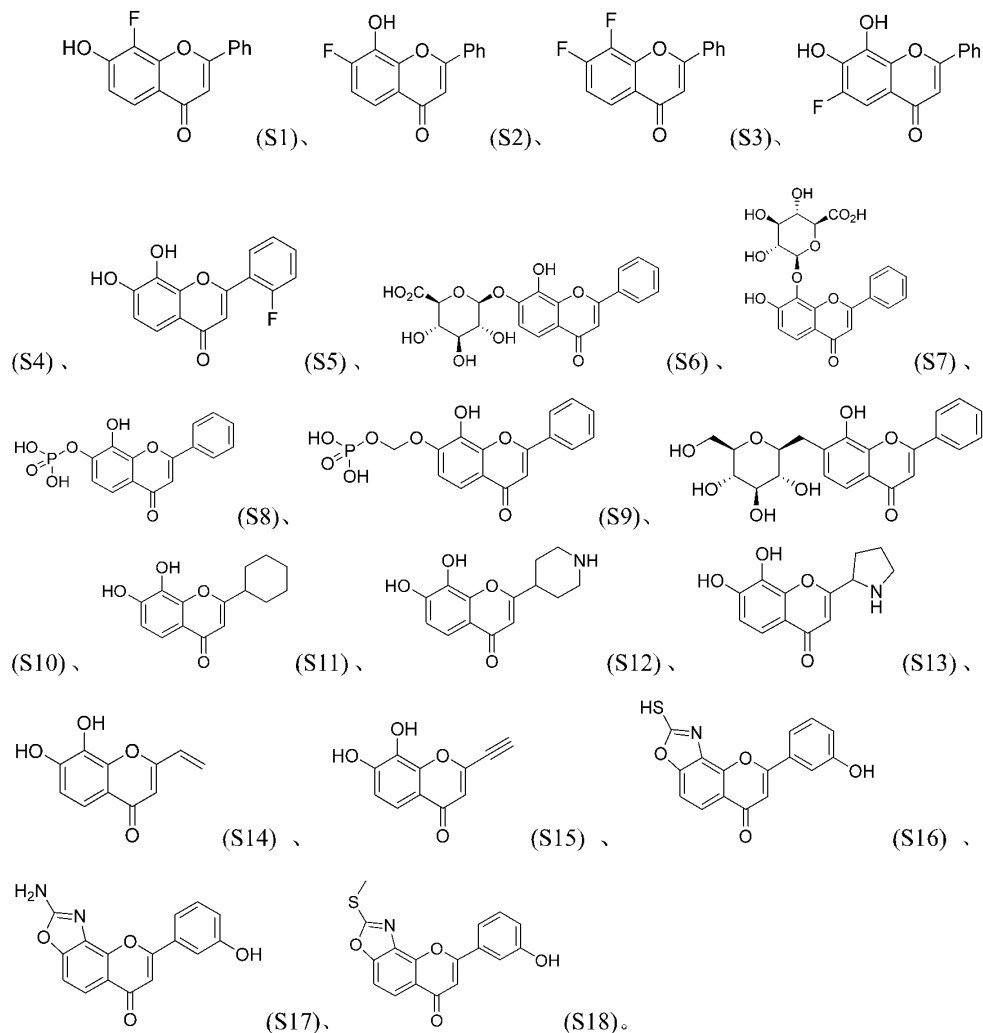




R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、羟基或卤素;

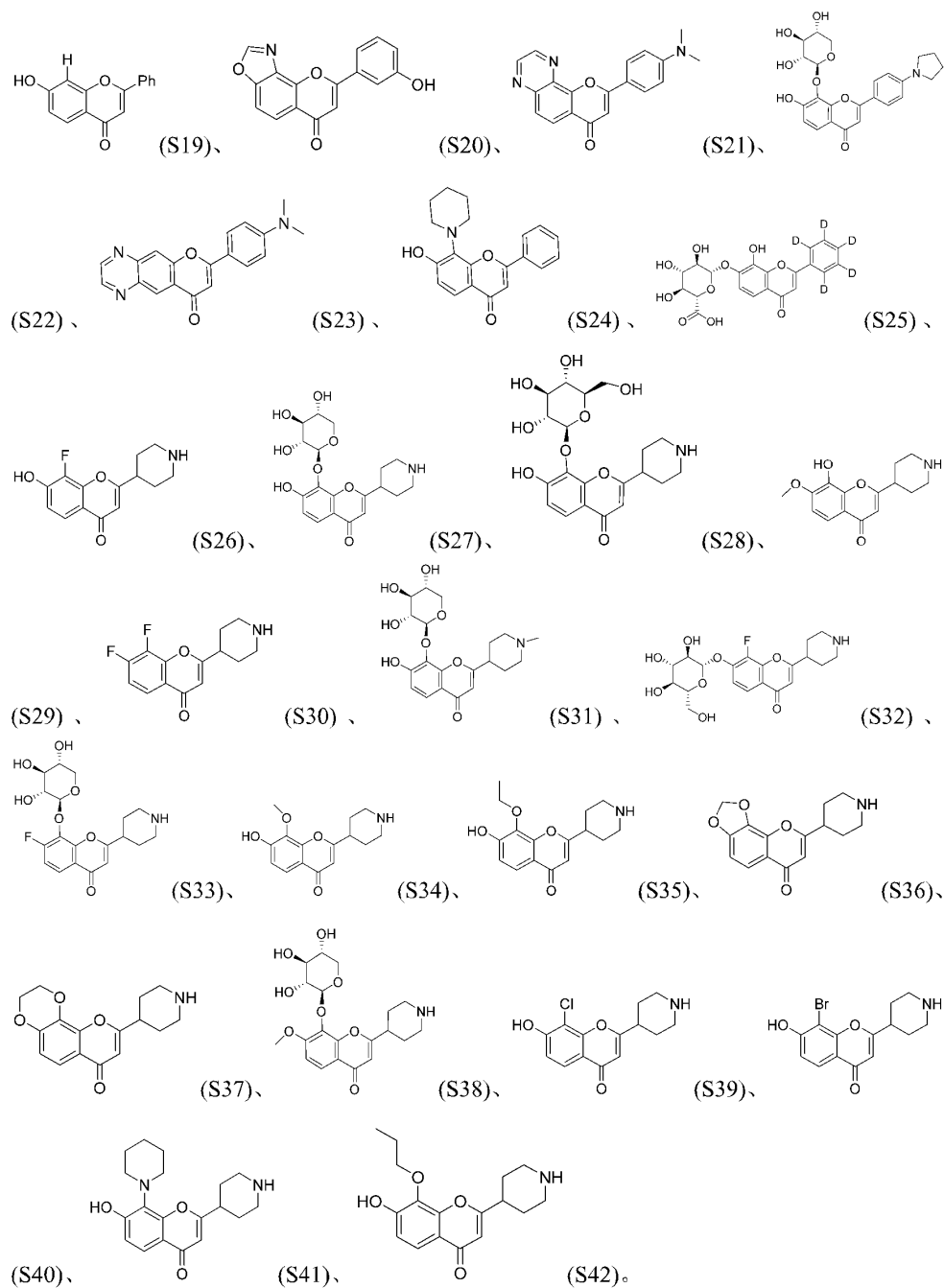
R_5 和 R_6 中至少一个为羟基, 另一个为羟基或卤素。

19. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 为如式(I)所示的化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂合物、代谢产物、药学上可接受的盐或者前药:

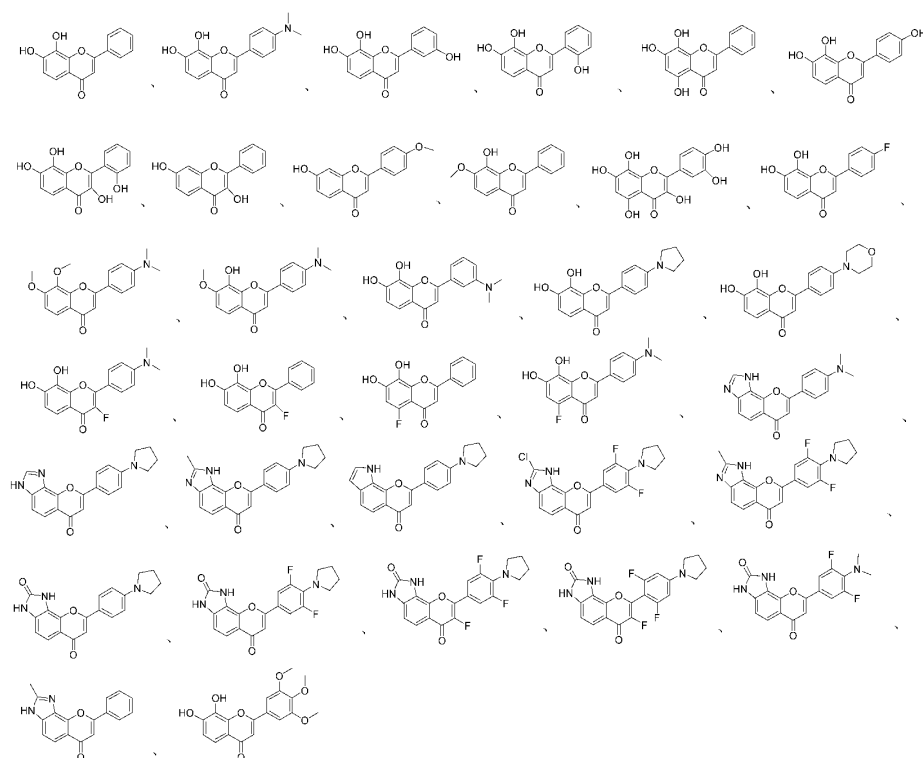


20. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 为如式(I)所示的化合物、其立体异构

体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂合物、代谢产物、药学上可接受的盐或者前药：



21. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，不为如下所示的化合物：



22.一种药物组合物，其特征在于，包括：权利要求 1~21 任一项所述化合物。

23.根据权利要求 22 所述的药物组合物，其特征在于，进一步包括：药学上可接受的辅料，所述辅料包括：赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

24.一种联合药物，其特征在于，包括：

权利要求 22 或 23 所述药物组合物；

一种或多种用于治疗疾病的药物；

所述疾病包括：神经性疾病、精神性疾病。

25.根据权利要求 24 所述的联合药物，其特征在于，所述神经性疾病包括：中枢神经损伤、外周神经损伤、神经退行性病变、遗传性神经功能障碍。

26.根据权利要求 24 所述的联合药物，其特征在于，所述神经性疾病包括脑损伤。

27.根据权利要求 24 所述的联合药物，其特征在于，所述神经性疾病包括创伤性脑损伤。

28.根据权利要求 24 所述的联合药物，其特征在于，所述治疗疾病的药物包括下列至少之一：神经保护药物、神经营养药物、神经修复药物、B 族维生素类药物、抗抑郁药物、抗焦虑药物、作为情感稳定剂的锂盐类药物、抗精神病药物、非典型性抗精神病药物、抗癫痫药物、抗帕金森病类药物、镇静催眠药物、抗组胺药物、作为单胺氧化酶抑制剂的药物、作为褪黑素受体激动剂的药物、非阿片类及阿片类镇痛药物。

29.根据权利要求 24 所述的联合药物，其特征在于，所述治疗疾病的药物包括下列至少之一：依达拉奉、丁苯酞、谷胱甘肽、维生素 C、维生素 E、右美托咪定、氯胺酮、丙泊酚、咪达唑仑、瑞玛唑仑、西酞普兰、B 族维生素、甲钴胺、神经生长因子、神经节苷脂、左乙拉西坦、奥拉西坦、吡拉西坦、茴拉西坦、胞磷胆碱、多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、司来吉兰、美金刚、依匹哌唑、金刚烷胺、左旋多巴、卡比多巴、恩他卡朋、苄丝肼、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗、吡贝地尔、卡麦角林、阿朴吗啡、麦角乙脲、罗替戈汀、沙芬酰胺、雷沙吉兰、伊曲茶碱、匹莫范色林、卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、苯妥英钠、丙戊酸、

苯巴比妥、乙琥胺、托吡酯、拉科酰胺、帕罗西汀、文拉法辛、度洛西汀、依他普仑、舍曲林、阿替唑仑、米尔塔扎平、吗啡、可待因、氧可酮、氢可酮、芬太尼、哌替啶、美沙酮、右丙氧芬、脑内肽、强啡肽、氯丙嗪、氟哌啶醇。

30. 权利要求 1~21 任一项所述化合物、权利要求 22 或 23 所述药物组合物或权利要求 24~29 任一项所述联合药物在制备药物中的用途，其特征在于，所述药物用于治疗神经性疾病、精神性疾病。

31. 一种治疗神经性疾病、精神性疾病的方法，其特征在于，包括：对有需要的患者给予权利要求 1~21 任一项所述化合物、权利要求 22 或 23 所述药物组合物或权利要求 24~29 任一项所述联合药物。