

FXR 小分子激动剂及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及医药领域，涉及一类作为 FXR 激动剂的化合物及其制备和用途。具体而言，涉及一类可作为 FXR 激动剂的非甾体化合物及其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂合物、前药、或其药学上可接受的盐，其制备方法以及其在制备治疗 FXR 相关疾病药物中的应用。

背景技术

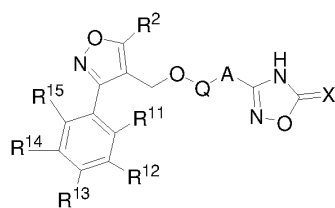
核受体广泛存在生物体内，是一类依靠特异性配体激活的核转录调节因子，代谢性核受体是核受体中的一类，在体内调控者物质代谢、细胞增殖、凋亡等。法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 是核受体超家族的一员，最早于 1995 年由 Foman 等首次发现，因其转录活性可被法尼酯增强而命名。

FXR 结构包含氨基端非配体依赖性的转录活化域(AF1)，DNA 结合域(DBD)，铰链区，配体结合域(LBD)以及碳端配体依赖的转录活化域(AF2)，是典型的核受体结构。FXR 在体内由胆汁酸激活，参与生命体中胆汁酸代谢、脂代谢、糖代谢等过程。FXR 调控胆汁酸代谢和转运机制主要通过调控胆汁酸合成限速酶胆固醇 7 α 羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)的转录完成，尽管 FXR 不能直接作用于 CYP7A1 启动子上，但是可诱导小分子异源二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)的表达并结合 HNF-4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α ,)以及 LRH-1(liver receptor homolog)来下调 CYP7A1 的转录。脂代谢过程中，肝脏中 FXR 通过直接或间接调控 PPAR α , VLDL 受体 (very low density lipoprotein receptor, VLDLR)、前蛋白转化酶枯草溶菌素-9(proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9)、肝脏清道夫受体(scavenger receptor group B type 1, SRB1)、磷脂转运蛋白(phosphor lipid transfer protein, PLTP)、肝脏 X 受体(liver X receptor, LXR)、固醇调节元件结合蛋白-1C(sterol regulatory element-binding protein-1C, SREBP-1C)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)、活化脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)等，调控脂质代谢和转运而达到降低血浆游离脂肪酸以及甘油三酯。在糖代谢过程中，FXR 的激活能够促进肝脏糖原的合成以及增加胰岛素的敏感性及胰岛素分泌来控制体内血糖水平。由于 FXR 在胆汁酸代谢、脂代谢和糖代谢等过程中都起着重要的作用，FXR 配体小分子化合物有望成为治疗高甘油三酯血症、2 型糖尿病、代谢综合征以及 NAFLD 等代谢相关疾病治疗的新药。

发明内容

本发明的目的在于提供一种 FXR 小分子激动剂及其制备方法和用途。

本发明的第一方面，提供一种通式I所示的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋体、溶剂合物、前药或其药学上可接受的盐，



(I)

其中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 各自独立地为氢、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 环烷氧基、氰基或硝基;

R^2 为 C_6-C_{12} 芳基、 C_{1-6} 烷基或 C_3-C_6 环烷基;

5 Q 为4-8元杂环基;

A 为取代或未取代的以下基团: 苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基, 所述取代是指具有选自下组的一个两个、或三个取代基: 卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_3-C_6 环烷氧基;

10 X 为O或S。

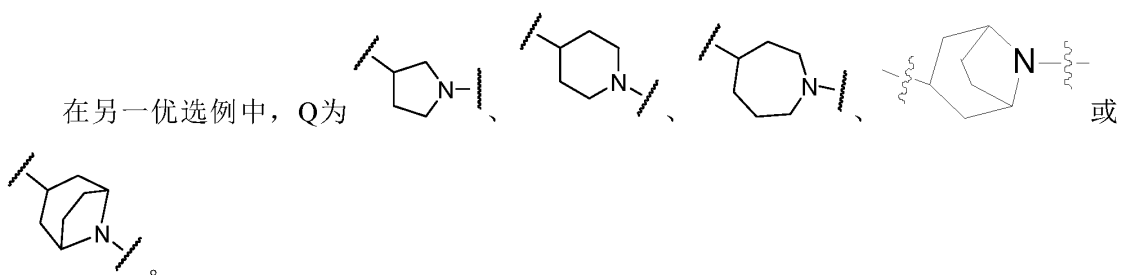
在另一优选例中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 各自独立地为氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、三氟甲基、或三氟甲氧基。

在另一优选例中, R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 为氢。

在另一优选例中, R^{11} 、 R^{15} 各自独立地为氢、氯、溴、三氟甲基, 三氟甲氧基。

15 在另一优选例中, R^2 为苯基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、环丙基、环丁基或环戊基。

在另一优选例中, Q 为4-8元含氮杂环基或4-7元含氮杂环基。



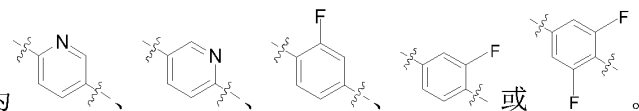
20 在另一优选例中, A 为取代或未取代的以下基团: 苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基, 所述取代是指具有选自下组的一个或两个取代基: 氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_3-C_6 环烷氧基。

在另一优选例中, A 为取代或未取代的以下基团: 苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基, 较佳地, A 为取代或未取代的以下基团:

苯基、吡啶基、呋喃基，所述取代是指具有选自下组的一个或两个取代基：氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、丙基。

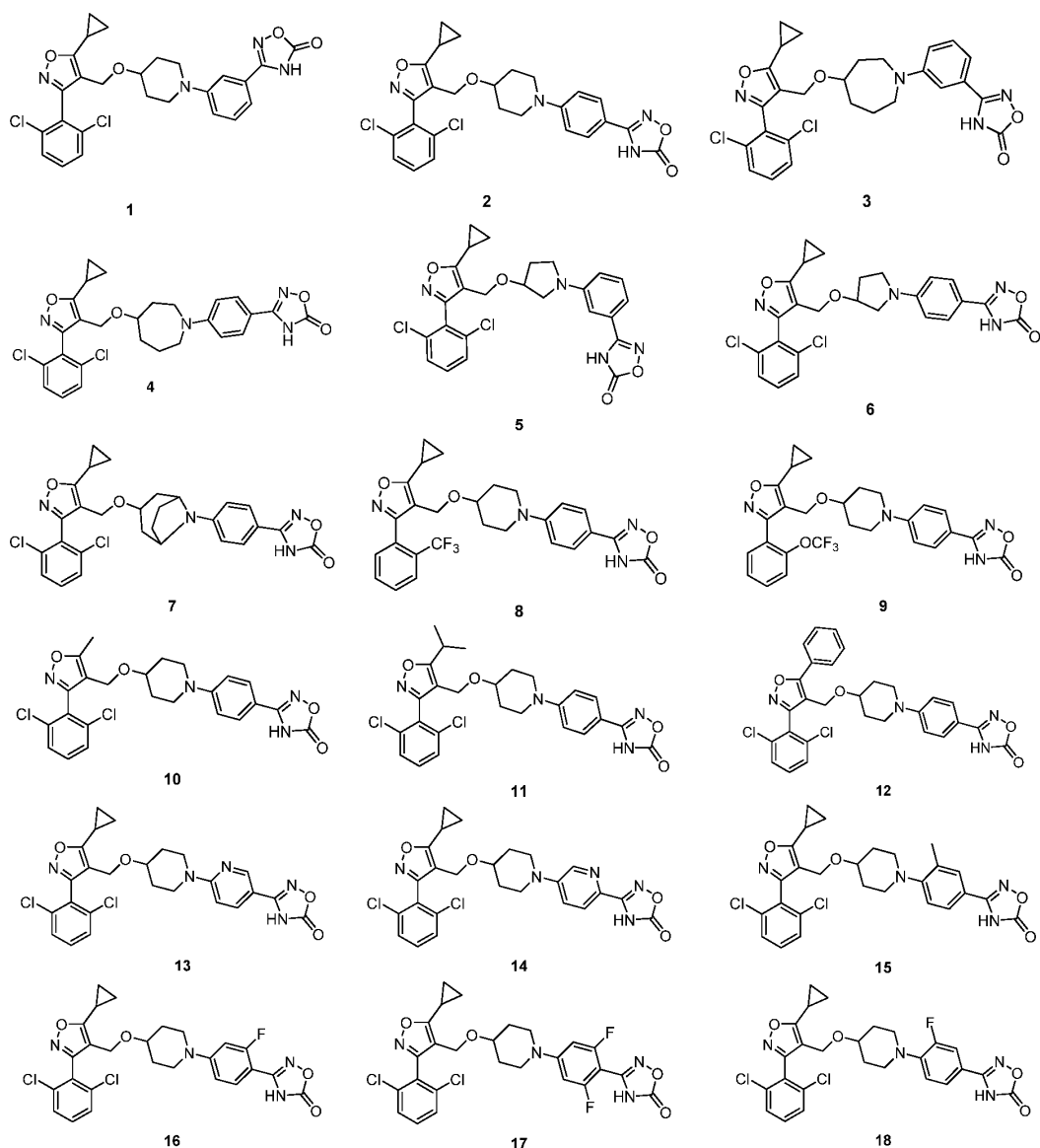
本发明中，当具有两个或更多个取代基时，各取代基相同或不同。

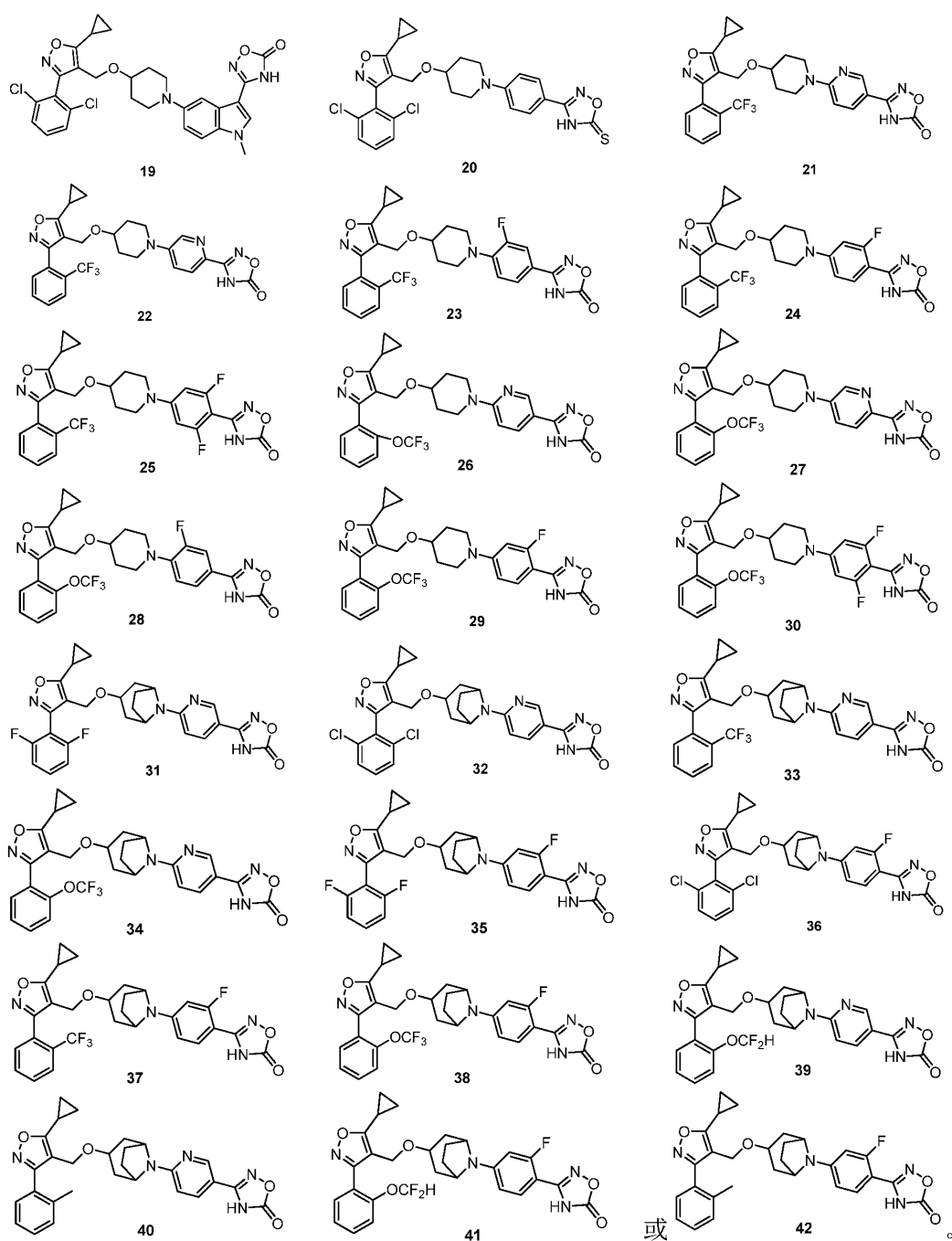
在另一优选例中，A为



5 在另一优选例中，本发明的药学上可接受的盐是指与磷酸、硫酸、盐酸等无机酸，或醋酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸等有机酸，或天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸形成的盐，或与无机碱形成的盐，如钠、钾、钙、铝盐和铵盐。

在另一优选例中，所述化合物为：

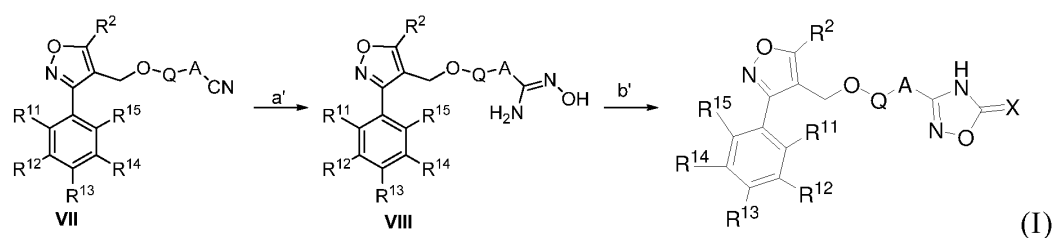




本发明的化合物具有不对称中心、手性轴和手性平面，并且可以以外消旋体、R-异构体或S-异构体的形式存在。本领域技术人员能够采用常规技术手段由外消旋体拆分获得R-异构体和/或S-异构体。

5

本发明的第二方面，提供第一方面所述的化合物的制备方法，包括以下步骤：

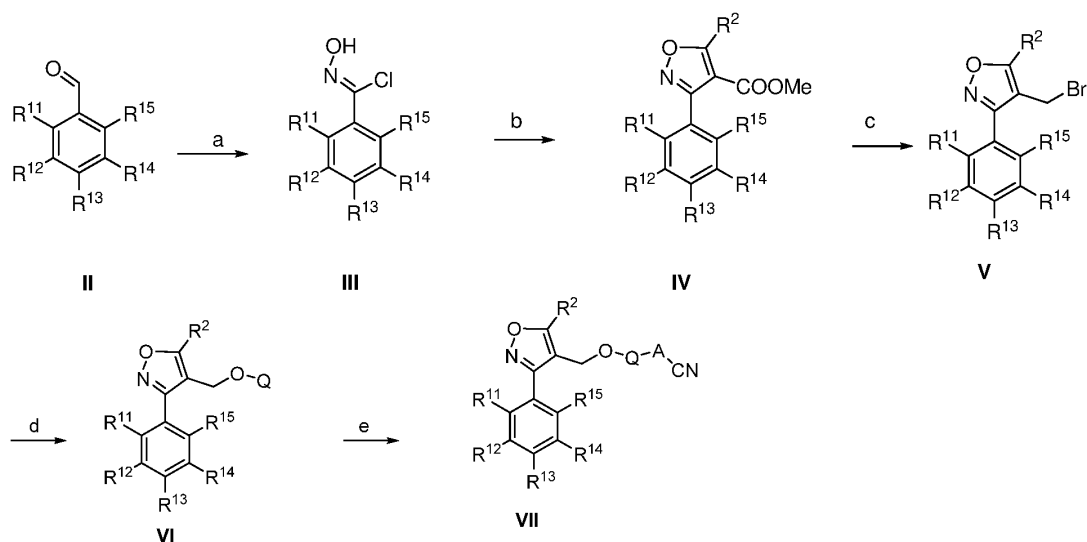


(a') 通式**VII**所示的化合物与盐酸羟胺反应生成通式**VIII**所示的化合物；

(b') 通式**VIII**所示的化合物在光气、三光气、羰基二咪唑或者硫羰基二咪唑的作用下反应生成通式**I**所示的化合物，

5 其中，X、R²、Q、A、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵的定义如前所述。

在另一优选例中，通式**VII**所示的化合物通过以下步骤制备：



10 a) 以取代苯甲醛通式**II**所示的化合物为起始原料，与盐酸羟胺反应得到中间体后用N-氯代丁二酰亚胺(NCS)氯代后成通式**III**所示的化合物；

b) 然后将通式**III**所示的化合物与3-氧代丙酸酯反应得到通式**IV**所示的化合物；

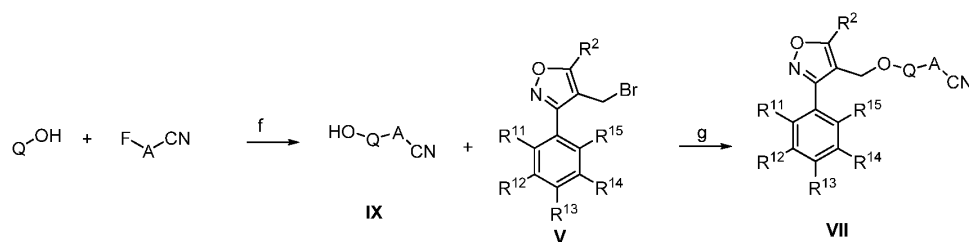
c) 将通式**IV**所示的化合物中的酯还原下生成醇，再进行溴代后生成**V**所示的化合物，

d) 通式**V**所示的化合物与Q-OH反应成通式**VI**所示的化合物；

15 e) 通式**VI**所示的化合物在铜或者钡的催化下与Br-A-CN偶联得通式**VII**所示的化合物，

各式中，R²、Q、A、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵的定义如前所述。

在另一优选例中，通式**VII**所示的化合物通过以下步骤制备：



f) Q-OH与F-A-CN反应生成通式IX所示的化合物；

g) 通式V所示的化合物与通式IX所示的化合物反应生产通式VII所示的化合物，各式中，R²、Q、A、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵的定义如前所述。

5

本发明的第三方面，提供一种药物组合物，包含：

第一方面所述的通式I所示的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋体、溶剂合物、前药或其药学上可接受的盐；和
药学上可接受的载体。

10 本发明提供的化合物，可以单独使用，或者将其与可药用的辅料(例如赋形剂、稀释剂等)混合，配制成口服给药的片剂、胶囊剂、颗粒剂或糖浆剂等。该药物组合物可以按照制药学上常规方法制得。

15 本发明的第四方面，提供第一方面所述的通式I所示的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋体、溶剂合物、前药或其药学上可接受的盐的用途，
(a) 用作FXR激动剂；

(b) 用于制备用于治疗FXR相关疾病的药物；

(c) 用于降低血清中ALP、ALT、AST、TBA的水平；

(d) 用于降低肝脏组织中羟脯氨酸的含量；

20 (e) 用于下调肝脏组织中 α -SMA及Coll α 1 mRNA表达；或

(f) 用于减少肝脏中胶原含量。

在另一优选例中，所述FXR相关疾病为胆汁酸代谢、糖代谢、脂代谢、炎症、和/或肝脏纤维化过程相关疾病。

25 在另一优选例中，所述FXR相关疾病为非酒精性脂肪肝(NASH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、胆结石、非酒精性肝硬化、肝纤维化、胆汁淤积性肝病、高血脂症、高胆固醇血症或糖尿病。

30 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。说明书中所揭示的各个特征，可以被任何提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

图 1 为化合物 1 给药 4 周对血清中 ALP、肝脏中羟脯氨酸、肝脏中 α -SMA 及 Coll α 1 mRNA 的影响, * P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001 与模型对照组(vehicle 组)相比。

图 2 为化合物 1 给药 4 周对肝脏病理切片中胶原含量的影响。

5 图 3 为化合物 8 给药 3 周及 6 周对血清 ALT、AST、TBA、LDH 水平的影响, * P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001 与模型对照组(vehicle 组)相比。

图 4 为化合物 8 给 6 周对肝脏中 α -SMA 及 Coll α 1 mRNA 表达的影响, * P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001 与模型对照组(vehicle 组)相比。

10 图 5 为化合物 8 给药 4 周对肝脏病理切片中胶原含量的影响, * P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001 与模型对照组(vehicle 组)相比。

具体实施方式

本申请的发明人经过广泛而深入地研究, 研发出一类可作为 FXR 激动剂的非甾体化合物, 在分子水平和细胞水平对 FXR 均有激动能力, 研究表明本申请的化合物能够
15 降低血清中 ALP、ALT、AST、TBA 的水平, 降低肝脏组织中羟脯氨酸的含量, 下调肝脏组织中 α -SMA 及 Coll α 1 mRNA 表达, 减少肝脏中胶原含量。本发明的化合物具有 FXR 激动活性高、合成简单、原料易得等优点, 能够用于制备用于治疗 FXR 相关疾病的药物。在此基础上, 完成了本发明。

20 术语

在本发明中, 所述卤素为 F、Cl、Br 或 I。

在本发明中, 除非特别指出, 所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

在本发明中, 术语“C₁-C₆”是指具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子, “C₁-C₈”是指具有 1、
2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子, 依此类推。“3-10 元”是指具有 3-10 个环原子, 依此类推。

25 在本发明中, 术语“烷基”表示饱和的线性或支链烃部分, 例如术语“C₁-C₆烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基, 非限制性地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基等; 优选乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

30 在本发明中, 术语“烷氧基”表示 -O-(C₁-C₆烷基)基团。例如术语“C₁-C₆烷氧基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基, 非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

35 在本发明中, 术语“环烷基”表示饱和的环状烃基部分, 例如术语“C₃-C₁₀环烷基”是指在环上具有 3 至 10 个碳原子的环状烷基, 非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基等。术语“C₃-C₈环烷基”、“C₃-C₇环烷基”、和“C₃-C₆环烷基”具有类似的含义。

在本发明中, 术语“环烷氧基”表示环烷基-O-, 环烷基如上所述。

在本发明中, 术语“4-7 元含氮杂环基”是指具有 3-7 个环原子且包含 1、2 或 3 个 N 原子

的环烷基环，非限制性地包括环氮戊烷环、环氮己烷环、环氮庚烷环等。

在本发明中，术语“芳基”表示包含一个或多个芳环的烃基部分。例如术语“C₆-C₁₂芳基”是指在环上不含杂原子的具有6至12个碳原子的芳香族环基，如苯基、萘基等。术语“C₆-C₁₀芳基”具有类似的含义。芳基的例子包括但不限于苯基(Ph)、萘基、蒽基、蒽基和菲基。

在本发明中，术语“杂芳基”表示包含一个或多个具有至少一个杂原子(例如N, O或S)的芳环的部分，例如术语“3-12元杂环基”是指在环上含有1~3个选自氧、硫和氮中的杂原子的饱和或不饱和的3-12元环基，例如二氧杂环戊基等。术语“3-7元杂环基”具有类似的含义。杂芳基的例子包括呋喃基、茚基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基和吲哚基。

在本发明中，术语“杂环基”表示包含至少一个环杂原子(例如N, O或S)的环状基团，例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、嘧啶基、四氢吡啶基、吡咯啉基、二氢吡啶基、二氢呋喃基、二氢噻吩基、吡喃基。

除非另外说明，本文所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基和芳基为取代的和未取代的基团。烷基、烷氧基、环烷基、杂环基和芳基上可能的取代基包括，但不限于：羟基、氨基、硝基、腈基、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₃-C₂₀环烷基、C₃-C₂₀环烯基、C₁-C₂₀杂环烷基、C₁-C₂₀杂环烯基、C₁-C₆烷氧基、芳基、杂芳基、杂芳氧基、C₁-C₁₀烷基氨基、C₁-C₂₀二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、C₁-C₁₀烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、C₁-C₁₀烷基亚氨基、C₁-C₁₀烷基磺基亚氨基、芳基磺基亚氨基、巯基、C₁-C₁₀烷基硫基、C₁-C₁₀烷基磺酰基、芳基磺酰基、酰基氨基、氨酰基、氨基硫代酰基、胍基、脲基、氰基、酰基、硫代酰基、酰氧基、羧基和羧酸酯基。另一方面，环烷基、杂环烷基、杂环烯基、芳基和杂芳基也可互相稠合。

本发明中，所述取代为单取代或多取代，所述多取代为二取代、三取代、四取代、或五取代。所述二取代就是指具有两个取代基，依此类推。

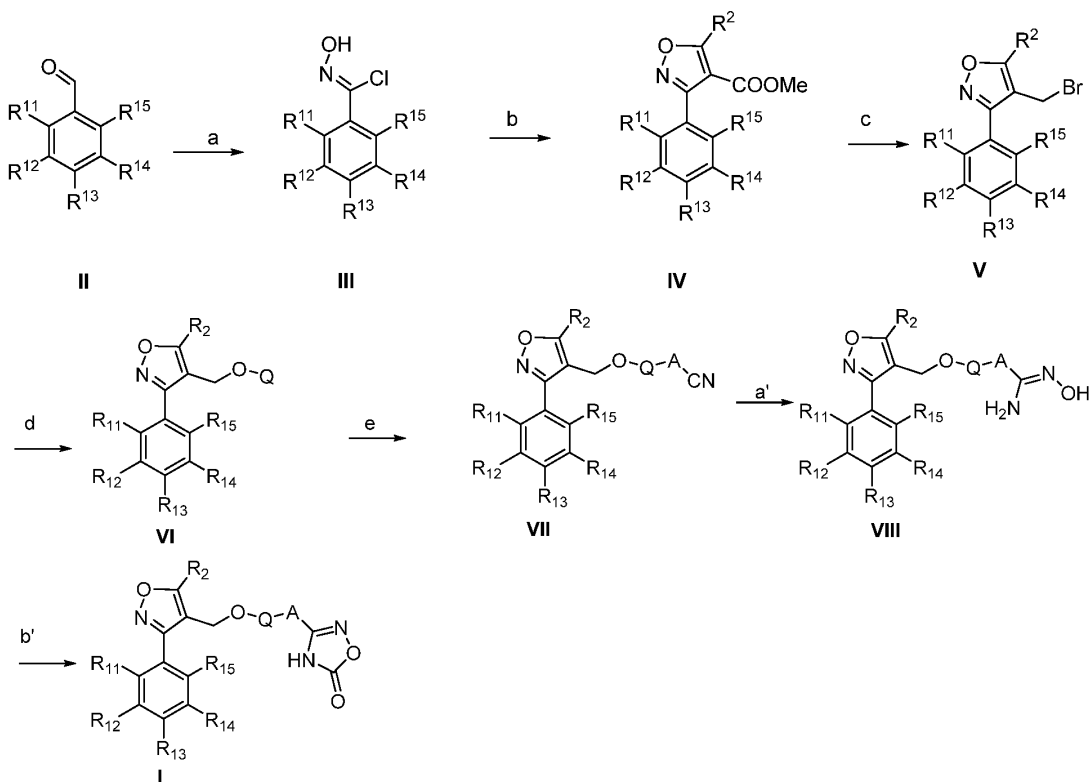
本发明所述药学上可接受的盐可以是阴离子与式I化合物上带正电荷的基团形成的盐。合适的阴离子为氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲基磺酸根、三氟乙酸根、乙酸根、苹果酸根、甲苯磺酸根、酒石酸根、富马酸根、谷氨酸根、葡萄糖醛酸根、乳酸根、戊二酸根或马来酸根。类似地，可以由阳离子与式I化合物上的带负电荷的基团形成盐。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵离子，例如四甲基铵离子。

在另一优选例中，“药学上可接受的盐”是指式I化合物同选自下组的酸形成的盐类：氢氟酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、乙酸、草酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、胺基磺酸、水杨酸、三氟甲磺酸、萘磺酸、马来酸、柠檬酸、醋酸、乳酸、酒石酸、琥珀酸、酢浆草酸、丙酮酸、苹果酸、谷氨酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、乙磺酸、萘二磺酸、丙二酸、富马酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、硬脂酸、扑酸、羟基马来酸、苯乙酸、苯甲酸、谷氨酸、抗坏血酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸和羟乙磺酸等；或者式I化合物与无机碱形成的钠盐、

钾盐、钙盐、铝盐或铵盐；或者通式I化合物与有机碱形成的甲胺盐、乙胺盐或乙醇胺盐。

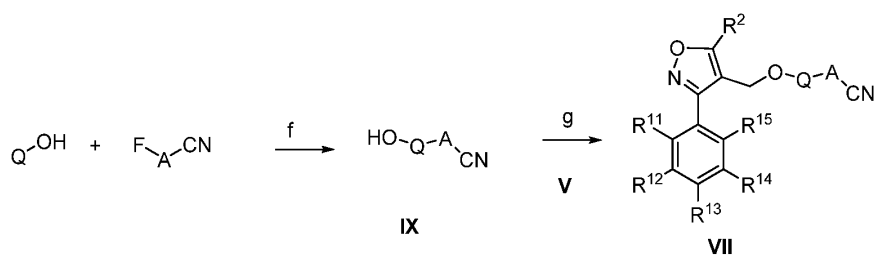
制备方法

5 本发明的通式I所示的化合物的制备方法，合成路线如下：



所述制备方法包括以下步骤：

- 10 a) 以取代苯甲醛为起始原料在碱的作用下与盐酸羟胺反应得到中间体后用N-氯代丁二酰亚胺(NCS)氯代后成通式III所示的化合物；
- b) 然后将通式III所示的化合物在碱性条件下与相应的3-氧代丙酸酯反应为通式IV所示化合物；
- c) 通式IV所示的化合物中的酯在还原剂还原下生成相应的醇，醇进行溴代后生成V所示的化合物，
- 15 d) 通式V所示的化合物在碱的作用下与Q-OH反应成通式VI所示的化合物；
- e) 通式VI所示的化合物在铜或者钯的催化下与Br-A-CN偶联得通式VII所示的氰基化合物；
- a') 通式VII所示的化合物在碱的作用下盐酸羟胺反应生成通式VIII所示的化合物；
- 20 b') 通式VIII所示的化合物在光气、三光气、羰基二咪唑或者硫羰基二咪唑的作用下反应生成通式I所示的化合物。



通式VII所示的氰基化合物也可采用以上路线制得，包括以下步骤：

f) 在碱作用下Q-OH中的胺基取代F-A-CN中的氟生成化合物IX；

g) 通式V所示的化合物在碱的作用下直接与制备好的IX反应成通式VI所示的化合物；

其中， R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、Q和A环及X的定义同前。

步骤a)、b)、d)、a')、f)及g)中的碱选自三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、丁基锂、二异丙基氨基锂；

步骤b)中的碱选自三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、DBU、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾；

步骤c)中的还原剂选自硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢化锂铝、二异丙基氢化铝、硼烷；

步骤e)中的铜催化剂为碘化亚铜、氧化亚铜、硫酸亚铜；钯催化剂为醋酸钯、四(三苯基膦)钯，双(乙腈)氯化钯(II)、二氯化钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双三苯基磷二氯化钯、三(二亚苄基丙酮)二钯-氯仿加合物、1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)。

药物组合物

本发明还提供了一种药物组合物，它包含安全有效量范围内的活性成分，以及药学上可接受的载体。

本发明所述的“活性成分”是指本发明所述的式I化合物。

本发明所述的“活性成分”和药物组合物用于制备治疗 FXR 相关疾病的药物。本发明所述的“活性成分”和药物组合物可用作 FXR 激动剂。在另一优选例中，用于制备预防和/治疗受 FXR 激动剂调节的疾病的药物。

“安全有效量”指的是：活性成分的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 活性成分/剂，更佳地，含有 10-200mg 活性成分/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个药片。

“药学上可接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的活性成分以及它们之间相互掺和，而不明显降低活性成分的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、

花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明的活性成分或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但不限于): 口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)等。

5 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性成分外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性成分外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

15 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他治疗药物(如降血脂药)联合给药。

20 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000mg，优选 20~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

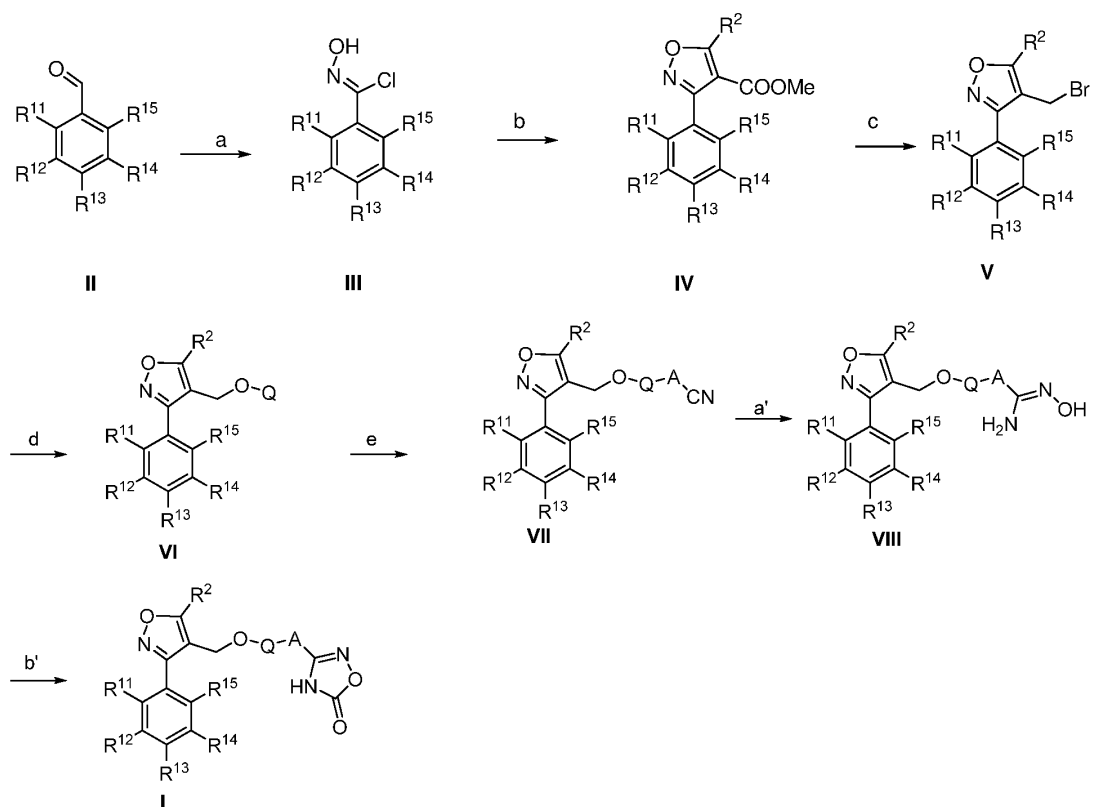
25 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件(如 Sambrook 等人，分子克隆：实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件)或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

30 除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

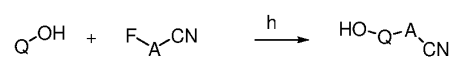
所用仪器及主要实验材料如下：

35 所用试剂和无水溶剂从中国商业公司购买，除特别说明，均直接使用；¹H和¹³C NMR用BrukerAM-400型和Varian Mercury plus-400型核磁共振仪，质谱采用Agilent 6230型质谱仪，及200-300目柱层析硅胶(青岛海洋化工厂)，HSGF254 TLC板(烟台市化工研究院)。

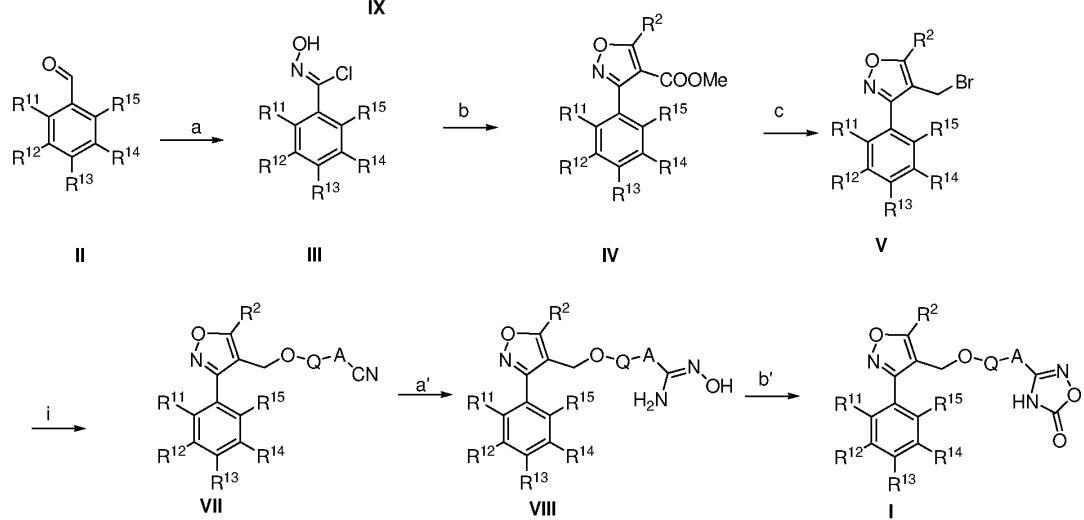
线路1



线路2

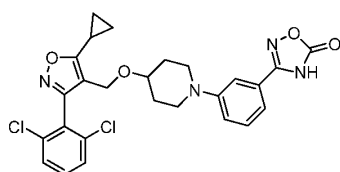


IX

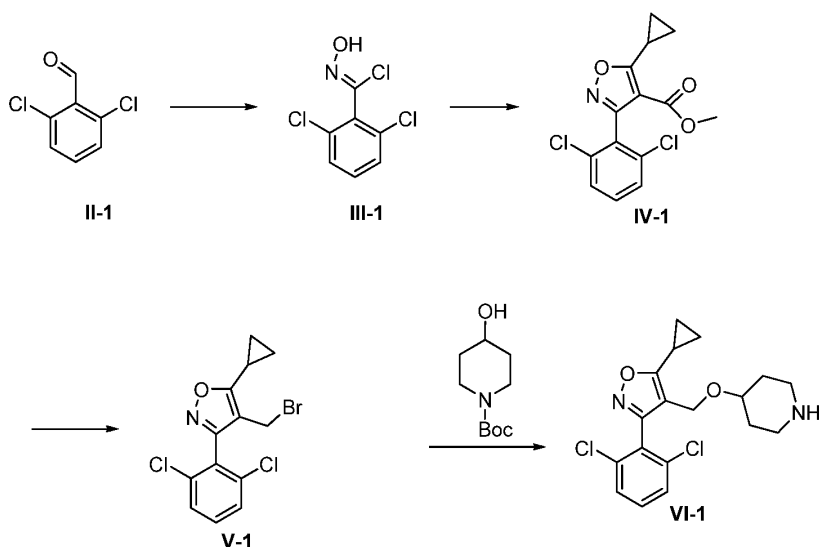


5

实施例1 LXF-32:

**1 (LXF-32)**

中间体**VI-1**合成:



0°C下将碳酸钾水溶液(3N, 182 mmol)逐滴加入搅拌中的盐酸羟胺(182 mmol)的乙醇
 5 (100 mL)溶液中, 2,6-二氯苯甲醛(20 g, 114 mmol)溶于100ml乙醇中, 然后加入到羟胺
 溶液, 将温度升高到90°C, 反应两小时。等待混合物冷却到室温然后浓缩至固体。加入
 水/乙醇(1000 mL/100 mL)溶液搅拌打碎固体, 过滤, 50°C下真空干燥过夜, 得到化合
 物中间体(18.4 g)。将此中间体溶于N,N-二甲基甲酰胺(50 mL), 在0°C下逐滴加入N-氯代
 10 丁二酰亚胺(97 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)溶液中, 搅拌过夜。将反应液倒入0°C
 的冰水中, 然后用甲基叔丁基醚(每次200 mL, 共3次)萃取, 用饱和食盐水洗涤有机相,
 浓缩得到粗品。往装有粗品的烧瓶中加入正己烷(600 mL), 利用磁子搅拌, 过滤, 将固
 体在真空下(30°C)干燥得到中间体**III-1**(18.3g, 收率73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 1H).

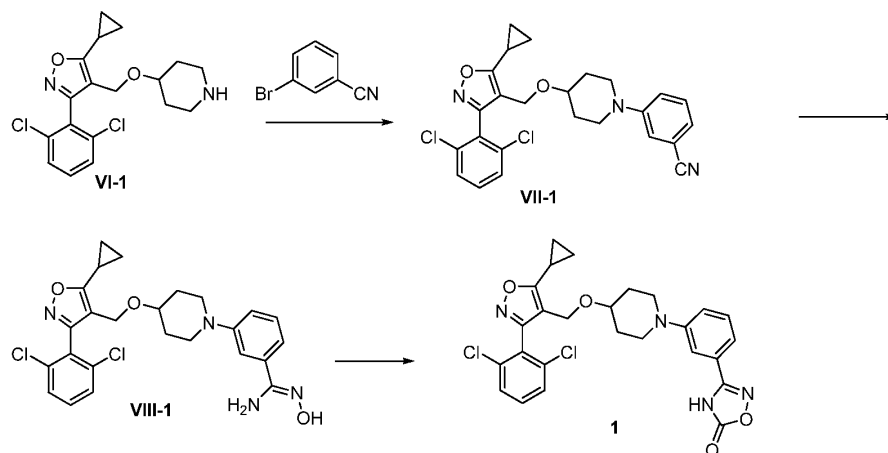
将三乙胺(8.2 g)加入到3-环丙基-3-氧代丙酸甲酯(82 mmol)中, 搅拌30分钟。然后冷
 15 却到10°C, 再将**III-1**(18.3 g, 82 mmol)的无水乙醇(80 mL)溶液逐滴加入其中(内温不超
 过30°C), 反应在室温下过夜。加入乙酸乙酯(100 mL)稀释反应液, 用水洗涤, 并用乙酸
 乙酯(每次100 mL, 共3次)萃取水相。混合有机相, 用饱和食盐水洗涤, 浓缩。向浓缩
 物中加入100 mL乙醚搅拌, 真空下除去溶剂可得到固体产物**IV-1**(21.6 g, 收率84%)。¹H
 20 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.21 –
 2.09 (m, 1H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 2H).

将**IV-1**(21.6g, 69mmol)溶于四氢呋喃(140 mL)中, 冷却到0°C, 向溶液中缓慢滴加
 二异丁基氢化铝的甲苯溶液(1.5 M, 102 mL), 反应液在室温下搅拌6 h。将反应液缓慢倒

入冰水中, 并加入1M盐酸水溶液调节pH约等于2, 乙酸乙酯(每次100 mL, 共三次)萃取, 浓缩, 柱层析得到中间体醇; 将此中间体和三苯基膦(59 mmol)溶于二氯甲烷(60 mL)中, 冷却至0°C, 在氮气保护下, 逐滴加入四溴化碳(62 mmol)的二氯甲烷(60 mL)溶液, 室温反应4 h。将反应液除去溶剂得到油状物, 经柱层析得到中间体**V-1**(15.3g收率96%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 2H)。

在0°C下, 向4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.3g, 6.5mmol)的无水四氢呋喃(20 mL)溶液中加入叔丁醇钾(6.5mmol), 搅拌30分钟, 然后逐滴加入**V-1**(4.3mmol)的无水四氢呋喃(5 mL)溶液, 反应8h。向反应液中加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(每次15 mL, 共3次)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 浓缩, 柱层析得到中间体4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.55g)。将中间体4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.55g, 3.3 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)中, 冷却至0°C, 逐滴加入三氟乙酸(8 mL), 室温搅拌3h。在真空下除去溶剂, 加入乙酸乙酯(20 mL)溶解, 用2N 氢氧化钠溶液, 饱和食盐水洗涤, 除去溶剂得到中间体**VI-1**(1.0 g, 收率72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 4H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.26 – 1.06 (m, 4H)。

实施例化合物**1**即**LXF-32**合成:

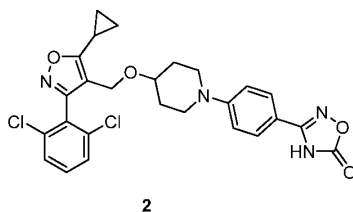


将中间体**VI-1**(1.0 g, 2.7 mmol), 3-溴苯甲腈(4.1 mmol), 叔丁醇钠(5.4 mmol), 醋酸钨(0.14 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(0.27 mmol)加入到圆底烧瓶, 在氮气保护下加入甲苯(80 mL), 加热回流, 反应过夜。将反应液冷却到室温, 加水, 萃取, 浓缩, 经柱层析得到中间体**VII-1**(0.55 g, 收率43%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.26 (qt, *J* = 10.1, 5.1 Hz, 4H), 1.13 (ddd, *J* = 11.4, 7.0, 4.4 Hz, 2H)。

将**VII-1**(0.4 g, 0.9 mmol), 盐酸羟胺(2.3 mmol), 无水乙醇(5 mL)加入到圆底烧瓶中搅拌, 缓慢滴加三乙胺(2.3 mmol), 加热至80°C反应4 h。冷却至室温, 除去溶剂, 用乙

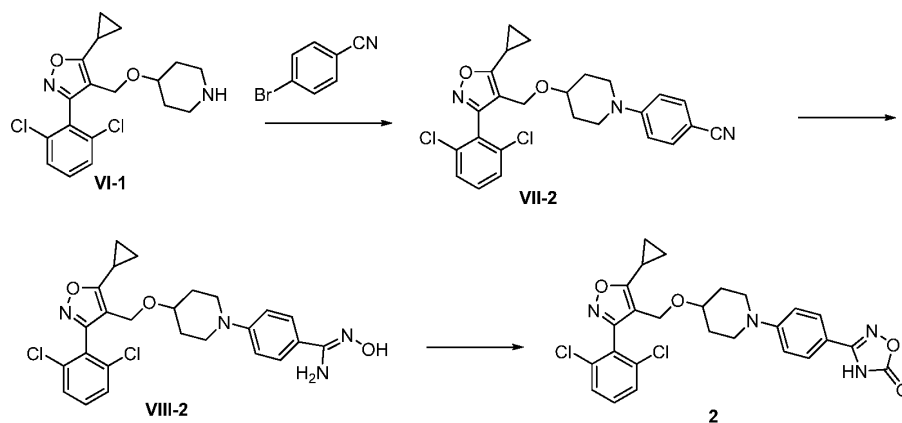
酸乙酯(15 mL)溶解,再用水,饱和食盐水洗涤,将有机相浓缩,经硅胶柱层析得到中间体3-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)哌啶-1-基)-N'-羟基苯甲脒 **VIII-1**(0.41 g, 收率96%)。

- 5 将3-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)哌啶-1-基)-N'-羟基苯甲脒 **VIII-1**(0.41 g, 0.83 mmol), N, N'-羰基二咪唑(1.0 mmol), 1,4-二氧六环(4 mL)加入圆底烧瓶,然后加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.91 mmol),加热至100°C反应3小时。将反应液冷却至室温,加水(5 mL)稀释,用1M 盐酸水溶液调节pH约等于2,然后用乙酸乙酯萃取(每次4 mL,共3次)。合并有机相,用饱和食盐水洗涤,浓缩所得粗品再经硅胶柱层析得到终产物**1**(0.28 g收率64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.26 (m, 4H), 1.13 (m, 2H). MS(ESI, *m/z*): 541[M+H]⁺。
- 10 **实施例 2:**



- 15 **实施例2**的制备参考**实施例1**的操作,从中间体**VI-1**出发通过**路线1**制备得到,合成路线如下:

实施例化合物2合成:

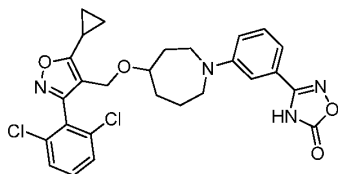


从原料**VI-1**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**2**,其中

- 20 白色固体**VIII-2**收率42%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.33 – 3.22 (m, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.28 – 1.23 (m, 2H), 1.15 – 1.08 (m, 2H). MS(EI, *m/z*): 501[M-H]⁺。
- 25 白色固体化合物**2**, 收率71%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H),

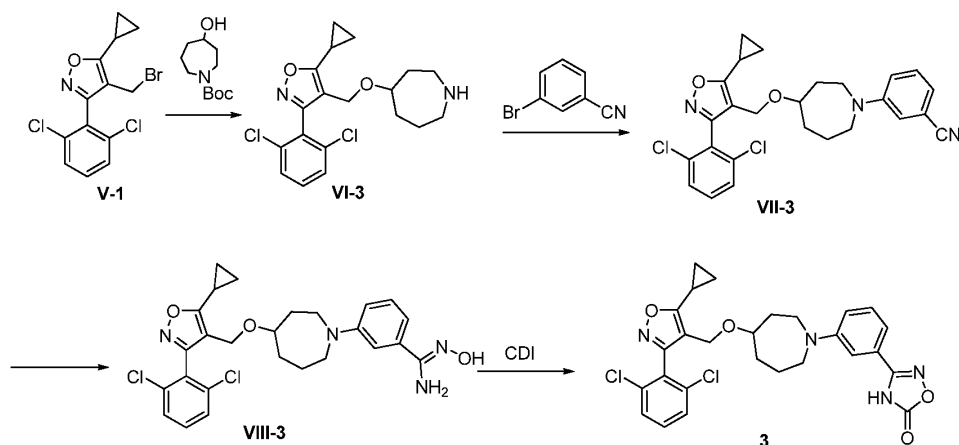
7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.9, 7.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.50 (tt, $J = 7.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 2H), 2.16 (d, $J = 30.8$ Hz, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 4H), 1.15 (m, 2H); MS(ESI, m/z): 527[M+H]⁺.

5 实施例 3:



3

实施例 3 的制备参考实施例 1 的操作, 从中间体 V-1 出发通过路线 1 制备得到, 合成路线如下:



10 在 0°C 下, 向 4-羟基六氢氮杂卓-1-羧酸叔丁酯(6.5 mmol)的无水四氢呋喃(20 mL)溶液中加入叔丁醇钾(6.5 mmol), 搅拌 30 分钟, 然后逐滴加入 V-1(4.3 mmol)的无水四氢呋喃(5 mL)溶液, 反应 8 h。向反应液中加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(每次 15 mL, 共 3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 浓缩, 柱层析得到中间体。将中间体溶于二氯甲烷(8 mL)中, 冷却至 0°C, 逐滴加入三氟乙酸(8 mL), 室温搅拌 3 h。在真空下除去溶剂, 加入

15 乙酸乙酯(20 mL)溶解, 用 2N 氢氧化钠溶液, 饱和食盐水洗涤, 除去溶剂得到中间体 VI-3(0.87 g, 收率 53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.40 – 3.18 (m, 4H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.83 – 1.59 (m, 5H), 1.55 – 1.46 (m, 1H), 1.28 – 1.23 (m, 2H), 1.16 – 1.10 (m, 2H).

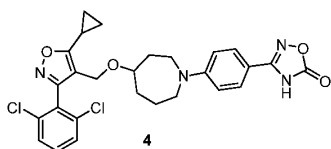
将中间体 VI-3(0.8 g), 4-溴苯甲腈(4.1 mmol), 叔丁醇钠(5.4 mmol), 醋酸钡(0.14 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(0.27 mmol)加入到圆底烧瓶, 在氮气保护下加入甲苯(60 mL), 加热回流, 反应过夜。将反应液冷却到室温, 加水, 萃取, 浓缩, 经柱层析得到中间体 VII-3(0.49 g, 收率 48%)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.83 – 6.78 (m, 2H), 4.34 – 4.24 (m, 2H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.39 – 3.18 (m, 4H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.84 – 1.58 (m, 5H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.27 – 1.24 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H).

25

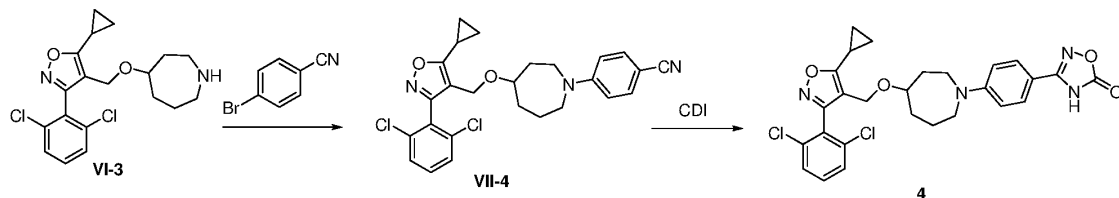
从原料**VII-3**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**3**, 收率66%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 2H), 6.82 – 6.75 (m, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 2H), 3.48 – 3.20 (m, 5H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.89 – 1.57 (m, 5H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.26 – 1.21 (m, 2H), 1.15 – 1.08 (m, 2H).

5 MS(ESI,m/z): 541[M+H] $^+$ 。

实施例4:



实施例4的制备参考实施例1的操作, 从中间体**VI-3**出发通过路线1制备得到, 合成路线如下:



10

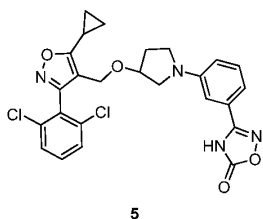
从原料**VI-3**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**4**, 其中

白色固体**VII-4**收率59%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.40 (m, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 3.52 – 3.19 (m, 5H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.82 – 1.60 (m, 5H), 1.51 – 1.43 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H).

15

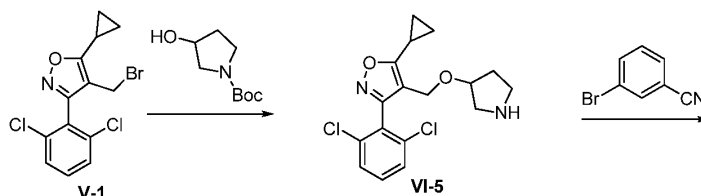
白色固体化合物**4**收率69%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.35 – 4.23 (m, 2H), 3.51 – 3.19 (m, 5H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.83 – 1.59 (m, 5H), 1.54 – 1.45 (m, 1H), 1.28 – 1.23 (m, 2H), 1.15 – 1.08 (m, 2H). MS(ESI,m/z): 541[M+H] $^+$ 。

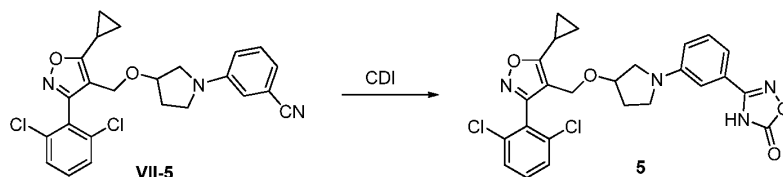
实施例5:



20

实施例5的制备参考实施例1的操作, 从中间体**V-1**出发通过路线1制备得到, 合成路线如下:





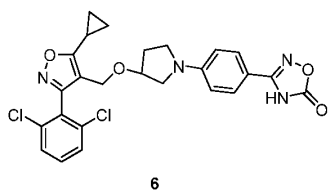
从原料 **V-1** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **5**, 其中

5 胶状 **VI-5** 收率 61%, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 1H), 3.40 – 3.13 (m, 4H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.31 – 1.24 (m, 2H), 1.17 – 1.11 (m, 2H).

白色固体 **VII-5** 收率 49%, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 2H), 4.40 – 4.28 (m, 2H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 3.35 – 3.18 (m, 3H), 3.04 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 2H), 1.16 – 1.11 (m, 2H).

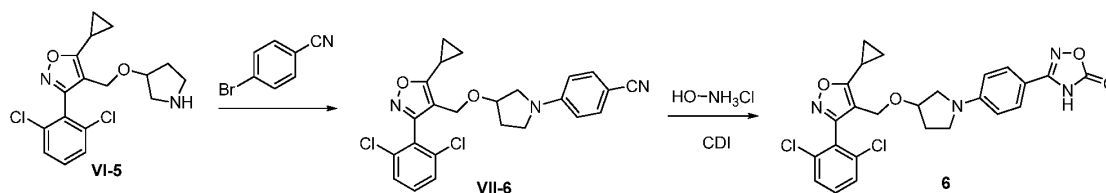
10 白色固体 **5** 收率 63%, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.13 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.62 – 6.57 (m, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.26 – 1.22 (m, 2H), 1.16 – 1.09 (m, 2H). MS(ESI, m/z): 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 6:



15

实施例 6 的制备参考**实施例 1** 的操作, 从中间体 **VI-5** 出发通过**路线 1** 制备得到, 合成路线如下:

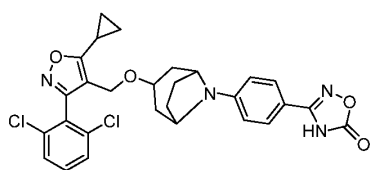


从原料 **VI-5** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **6**, 其中

20 白色固体 **VII-6** 收率 38%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.40 – 4.28 (m, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 1H), 3.37 – 3.22 (m, 3H), 3.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.17 – 1.93 (m, 3H), 1.31 – 1.26 (m, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 2H).

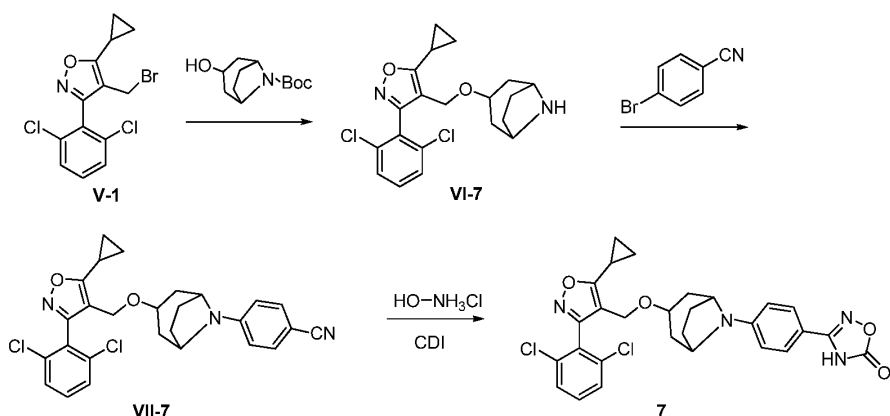
25 白色固体 **6** 收率 69%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.54 – 7.39 (m, 3H), 6.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J = 12.1$ Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.02 – 1.84 (m, 2H), 1.15 – 1.06 (m, 4H). MS(ESI, m/z): 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 7:



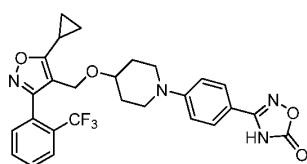
7

实施例 7 的制备参考实施例 1 的操作, 从中间体 V-1 出发通过路线 1 制备得到, 合成路线如下:



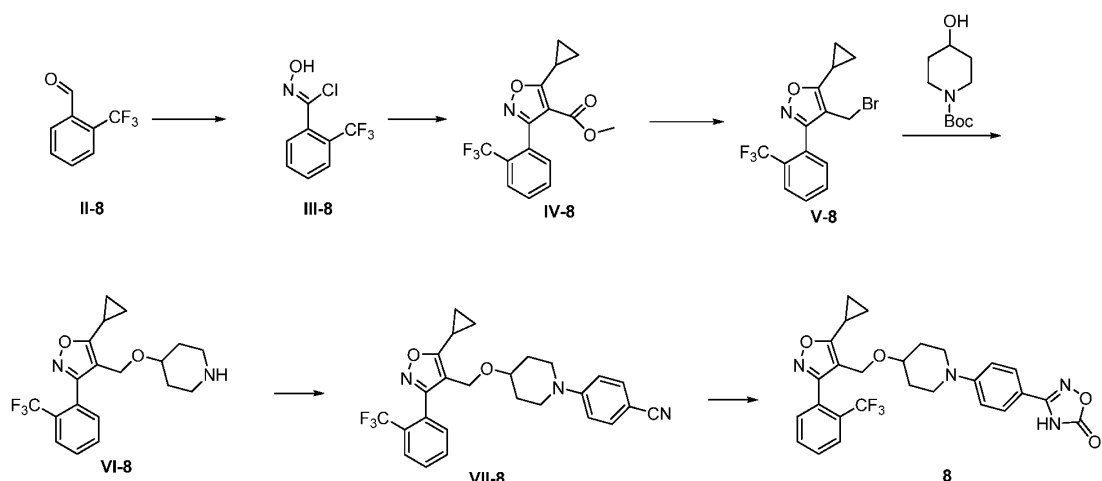
- 5 从原料 V-1 出发按照合成化合物 1 的合成方法合成化合物 7, 其中
 胶状 VI-7 收率 67%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.10 – 3.96 (m, 2H), 3.53 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.91 – 1.69 (m, 6H), 1.64 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.26 – 1.22 (m, 2H), 1.14 – 1.08 (m, 2H).
 白色固体 VII-7 收率 54%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.42 (m, 4H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.13 – 4.10 (m, 2H), 3.46 – 3.41 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 6H), 1.66 – 1.61 (m, 2H), 1.28 – 1.25 (m, 2H), 1.17 – 1.11 (m, 2H).
 白色固体 7 收率 77%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 – 4.08 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.99 – 1.82 (m, 6H), 1.61 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.26 – 1.22 (m, 2H), 1.16 – 1.10 (m, 2H). MS(ESI, *m/z*): 553[M+H]⁺.

实施例 8:



8 (LXF-116)

实施例 8 即 LXF-116 的制备参考实施例 1 的操作, 从中间体 II-8 出发通过路线 1 制备得到, 合成路线如下:



从原料 **II-8** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **8**，其中

白色固体 **IV-8** 收率 58%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.3.73 (s, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 1.24 – 1.15 (m, 2H)。

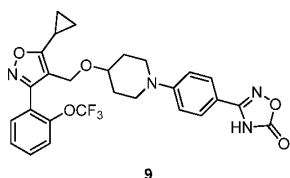
无色液体 **V-8** 收率 88%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.32 – 1.27 (m, 2H), 1.23 – 1.17 (m, 2H)。

胶状 **VI-8** 收率 78%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 4H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.25 – 1.07 (m, 4H)。

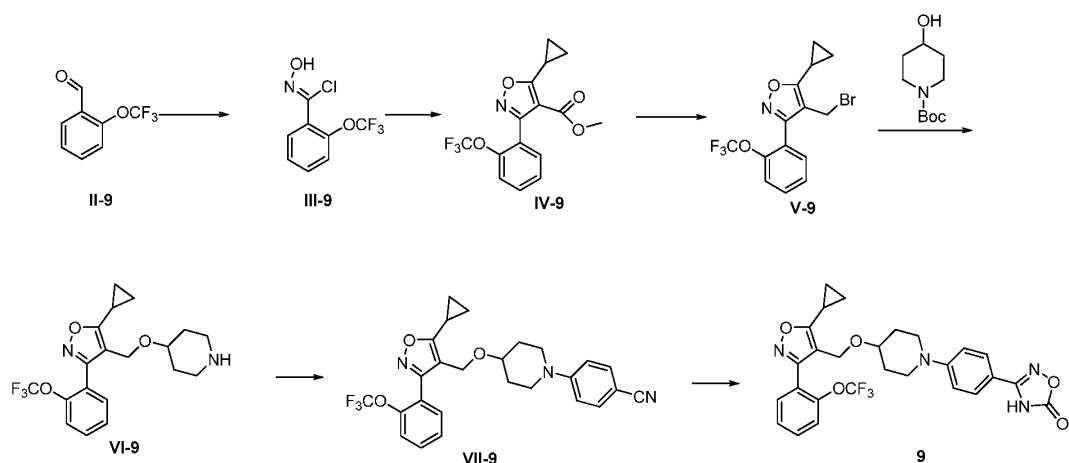
白色固体 **VII-8** 收率 48%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.49 – 3.35 (m, 3H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.58 – 1.46 (m, 2H), 1.23 – 1.18 (m, 2H), 1.13 – 1.06 (m, 2H)。

白色固体 **8** 收率 72%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.46 – 3.37 (m, 3H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.41 – 1.27 (m, 2H), 1.17 – 1.03 (m, 4H)。MS(ESI, *m/z*): 527[M+H]⁺。

20 实施例 9:



实施例 9 的制备参考实施例 1 的操作，从中间体 **II-9** 出发通过路线 1 制备得到，合成路线如下：



从原料 **II-9** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **9**, 其中

白色固体**IV-9**收率59%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.31 – 1.26 (m, 2H), 1.23 – 1.17 (m, 2H).

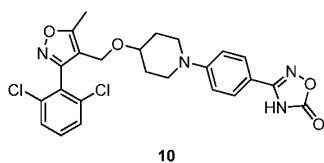
5 无色液体**V-9**收率82%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.31 – 1.26 (m, 2H), 1.23 – 1.17 (m, 2H).

胶状**VI-9**收率80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.30 (m, 4H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 2H), 3.50 – 3.36 (m, 3H), 3.12 – 3.00 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 2H).

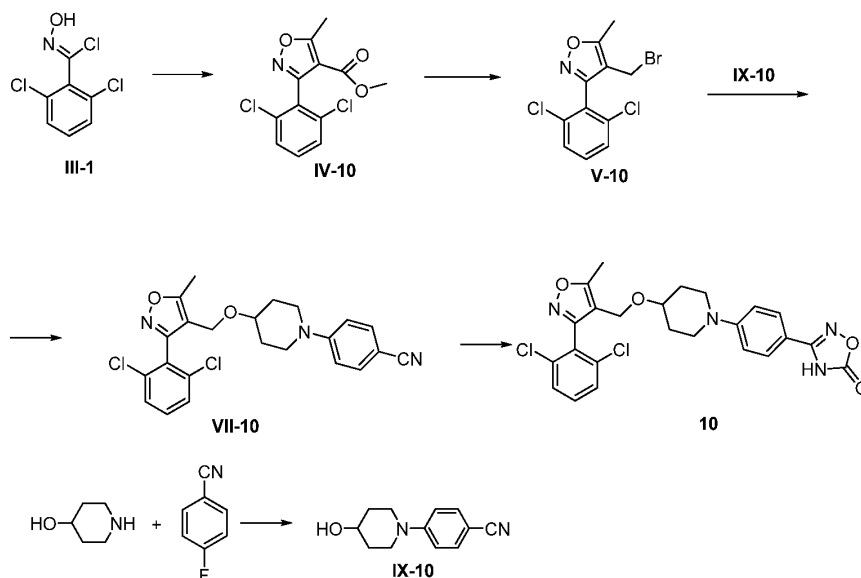
10 白色固体**VII-9**收率55%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 4H), 6.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.50 – 3.38 (m, 3H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.27 – 1.22 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 2H).

15 白色固体**9**收率69%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 – 7.48 (m, 6H), 7.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.55 – 3.40 (m, 3H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.44 – 1.31 (m, 2H), 1.16 – 1.03 (m, 4H). MS(EsI, m/z): 543[M+H]⁺.

实施例 10:



实施例 10 合成路线如下:



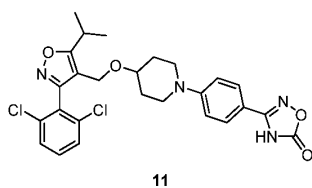
在 0°C 下, 将甲醇钠/甲醇溶液(5.4 M, 4.1 mL)缓慢滴入的乙酰乙酸甲酯(22.2 mmol)的无水四氢呋喃(10ml)溶液中, 接着加入 **III-1**(5 g, 22.2 mmol)的无水四氢呋喃(10 mL)溶液, 在室温下搅拌 12 h。向反应液中加入乙酸乙酯(40 mL), 用水, 饱和食盐水洗涤有机相, 除去溶剂得到油状物, 再经柱层析得到中间体 **IV-10**(3.4g, 收率 54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.82 (s, 3H).

4-氟苯甲腈(2 g, 16.5 mmol), 4-羟基哌啶(18.2 mmol), 无水碳酸钾(41.3 mmol)和 DMSO(16 mL)加入圆底烧瓶中, 加热到 130 °C, 反应 12 h。冷却至室温, 加入 30 mL 水, 过滤, 并用水洗涤固体得到中间体 **IX-10**(3.1g, 收率 93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.43 (m, 2H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.77 – 3.63 (m, 2H), 3.13 (ddd, *J* = 13.0, 9.4, 3.3 Hz, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H).

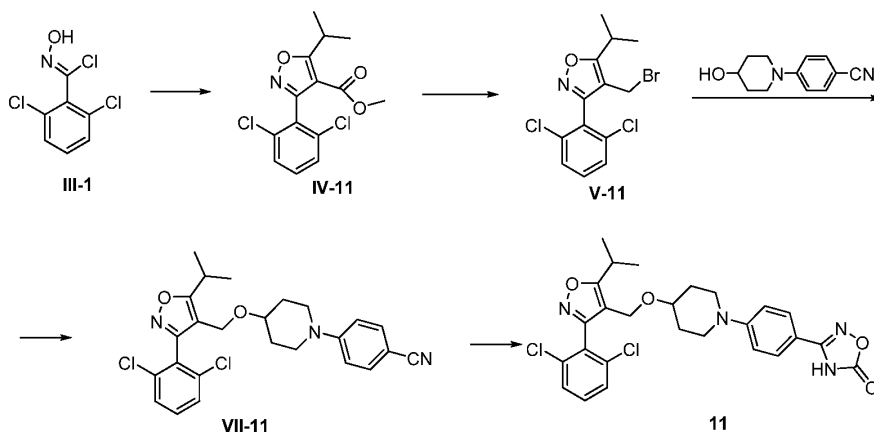
从原料 **IV-10** 出发按照合成化合物 **V-1** 的合成方法合成化合物中间体 **V-10**。在 0°C 下, 向 **IX-10**(1.3 g, 6.5 mmol)的无水四氢呋喃(20 ml)溶液中加入叔丁醇钾(6.5 mmol), 搅拌 30 分钟, 然后逐滴加入 **V-10**(4.3 mmol)的无水四氢呋喃(5 mL)溶液, 反应 8h。向反应液中加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 浓缩, 柱层析得到中间体 **VII-10**(1.21g, 收率 64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 1H), 3.37 – 3.29 (m, 2H), 3.12 – 2.97 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.78 – 1.72 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H).

从原料 **VII-10** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **10**, 白色固体收率 64%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.51 – 3.27 (m, 3H), 3.14 – 2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 2H). MS(ESI, *m/z*): 501[M+H]⁺

实施例 11:



实施例 11 合成路线如下:

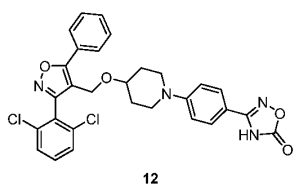


从原料 **III-1** 出发按照合成化合物 **IV-10** 的合成方法用异丁酰基乙酸甲酯代替乙酰乙酸甲酯合成化合物中间体 **IV-11**(收率 61%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

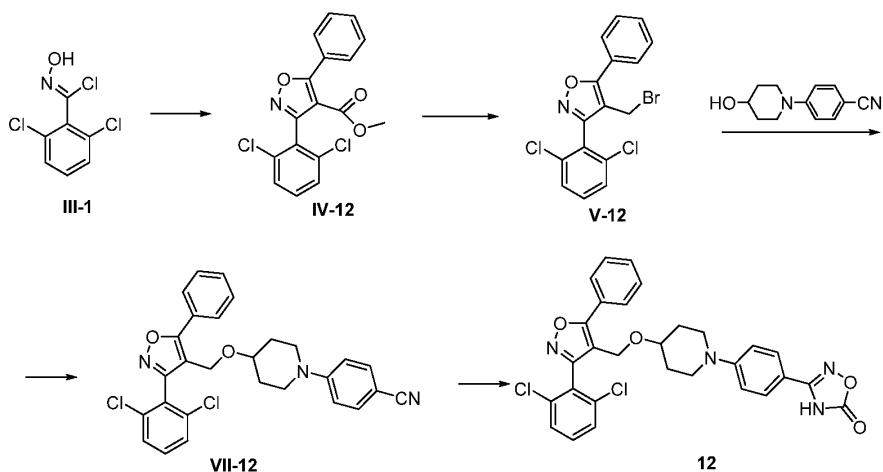
从原料 **IV-11** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-11**。白色固体, 收率 71%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.79 – 6.71 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.50 – 1.45 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H).

从原料 **VII-11** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **11**。白色固体, 收率 66%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.50 – 3.29 (m, 4H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). MS(ESI, *m/z*): 529[M+H]⁺.

实施例 12:



实施例 12 合成路线如下:

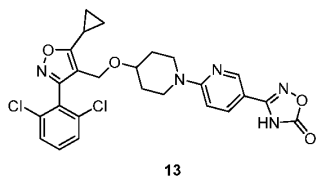


从原料 **III-1** 出发按照合成化合物 **IV-10** 的合成方法用苯甲酰基乙酸甲酯代替乙酰乙酸甲酯合成化合物中间体 **IV-12**(收率 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 5H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 3.65 (s, 3H).

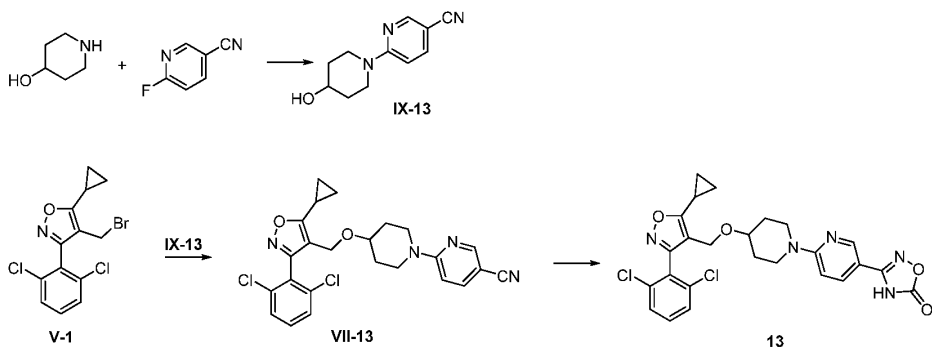
5 从原料 **IV-12** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-12**。白色固体, 收率 74%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.12 – 2.99 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H).

10 从原料 **VII-12** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **12**。白色固体, 收率 56%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.50 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.12 – 2.99 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H). MS(ESI, m/z): 562[M+H]⁺.

15 实施例 13:



实施例 13 合成路线如下:

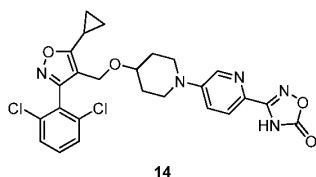


从原料4-羟基哌啶出发按照合成化合物IX-10的合成方法合成化合物中间体IX-13。白色固体，收率94%；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.16 – 3.93 (m, 3H), 3.41 – 3.30 (m, 2H), 2.00 – 1.91 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H)。

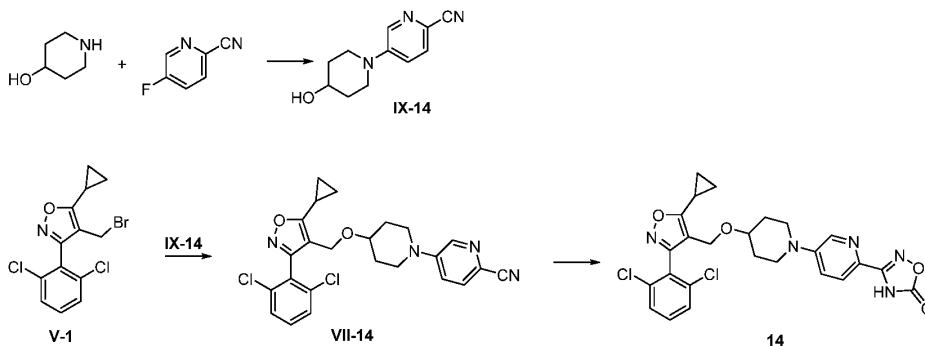
5 从原料V-1出发按照合成化合物VII-1的合成方法合成化合物中间体VII-13。白色固体，收率74%；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.36 – 3.24 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 3H), 1.45 – 1.35 (m, 2H), 1.16 – 1.12 (m, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 2H)。

10 从原料VII-13出发按照合成化合物1的合成方法合成化合物13。白色固体，收率71%；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.81 – 3.67 (m, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.46 – 3.33 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 2H), 1.19 – 1.12 (m, 2H)。MS(ESI, *m/z*): 528[M+H]⁺。

15 实施例14:



实施例14合成路线如下:



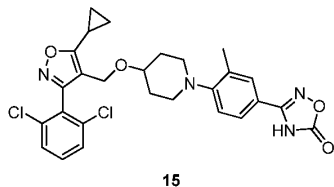
从原料4-羟基哌啶出发按照合成化合物IX-10的合成方法合成化合物中间体IX-14。白色固体，收率91%；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 2H)。

从原料V-1出发按照合成化合物VII-1的合成方法合成化合物中间体VII-14。白色固体，收率71%；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.58 – 3.35 (m, 3H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 2H)。

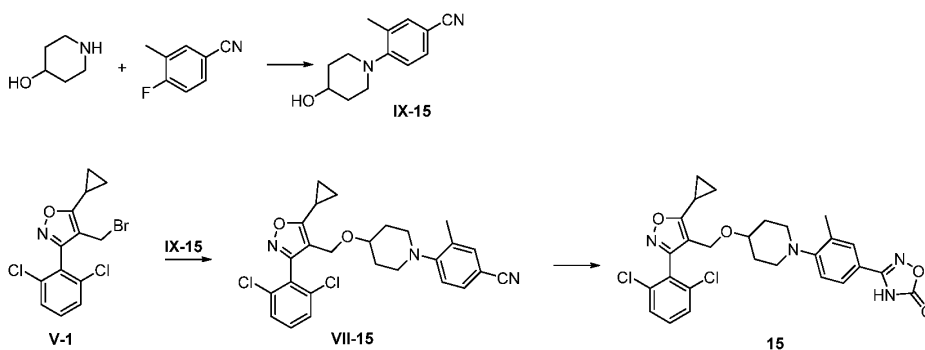
从原料VII-14出发按照合成化合物1的合成方法合成化合物14。白色固体，收率55%；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.30 – 1.27 (m, 2H), 1.18 – 1.12 (m, 2H). MS(ESI, m/z): 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 实施例 15:



实施例 15 合成路线如下:



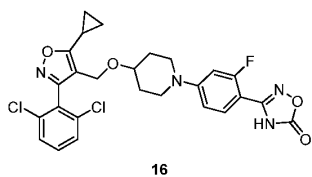
从原料4-羟基哌啶出发按照合成化合物IX-10的合成方法合成化合物中间体IX-15。

10 白色固体, 收率78%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.34 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 2H).

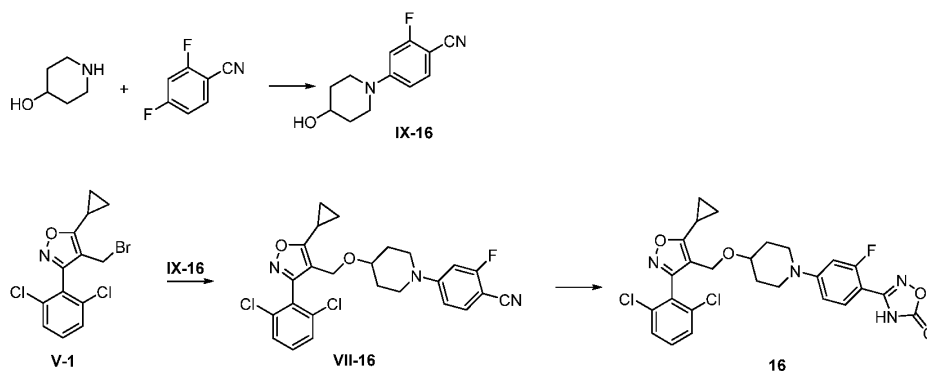
从原料V-1出发按照合成化合物VII-1的合成方法合成化合物中间体VII-15。白色固体, 收率62%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.22 – 1.18 (m, 2H), 1.11 – 1.05 (m, 2H).

从原料VII-15出发按照合成化合物1的合成方法合成化合物15。白色固体, 收率65%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 3.03 – 2.94 (m, 2H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.31 – 1.28 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 2H). MS(ESI, m/z): 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 实施例 16:



25 实施例 16 合成路线如下:



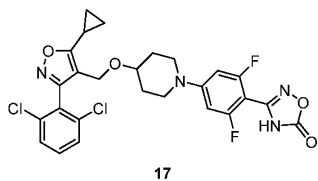
从原料4-羟基哌啶出发按照合成化合物IX-10的合成方法合成化合物中间体IX-16。

白色固体，收率78%； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.30 (m, 1H), 6.67 – 6.49 (m, 2H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.78 – 3.57 (m, 2H), 3.26 – 3.04 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H).

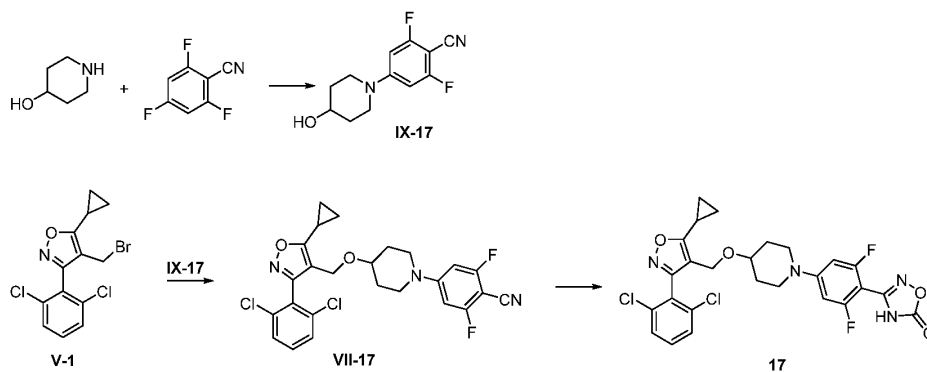
从原料V-1出发按照合成化合物VII-1的合成方法合成化合物中间体VII-16。白色固体，收率67%； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 6.59 – 6.45 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 3.37 – 3.28 (m, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 2H), 1.16 – 1.10 (m, 2H).

从原料VII-16出发按照合成化合物1的合成方法合成化合物16。白色固体，收率61%； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 6.68 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 15.5, 2.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.39 – 3.31 (m, 2H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.32 – 1.27 (m, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 2H). MS(ESI, m/z): 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 17:



实施例 17 合成路线如下:

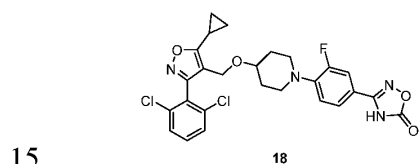


从原料4-羟基哌啶出发按照合成化合物IX-10的合成方法合成化合物中间体IX-17。
白色固体, 收率55%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.43 – 6.32 (m, 2H), 4.08 – 3.98 (m, 1H),
3.71 – 3.62 (m, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H).

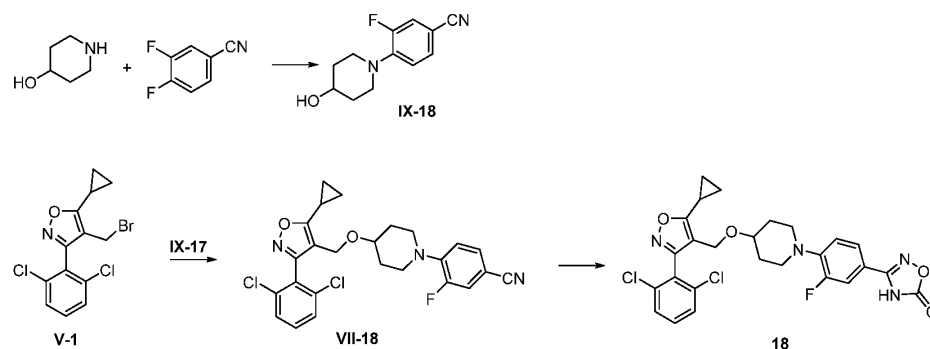
从原料V-1出发按照合成化合物VII-1的合成方法合成化合物中间体VII-17。白色固
5 体, 收率67%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.34
– 6.27 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.35 – 3.26 (m, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 2H),
2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 2H), 1.28 – 1.25 (m, 2H), 1.17 –
1.11 (m, 2H).

从原料VII-16出发按照合成化合物1的合成方法合成化合物17。白色固体, 收率73%;
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 13.5$ Hz,
2H), 4.36 (s, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 2H), 3.18 – 3.07 (m, 2H), 2.22 – 2.10
(m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.30 – 1.26 (m, 2H), 1.18 – 1.12 (m, 2H).
MS(ESI, m/z): 563[M+H] $^+$.

实施例 18:



实施例 18 合成路线如下:



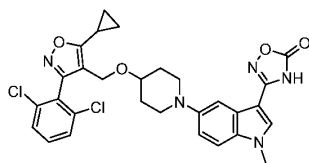
从原料4-羟基哌啶出发按照合成化合物IX-10的合成方法合成化合物中间体IX-18。
白色固体, 收率61%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.62 – 7.47 (m, 2H), 7.08 (t, $J = 8.8$ Hz,
20 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 2H), 3.01 – 2.79 (m, 2H), 1.92 – 1.74 (m, 2H), 1.57
– 1.42 (m, 2H)。

从原料V-1出发按照合成化合物VII-1的合成方法合成化合物中间体VII-18。白色固
体, 收率63%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.26
– 7.21 (m, 1H), 6.86 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.26 – 3.15 (m,
25 2H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.30
– 1.26 (m, 2H), 1.16 – 1.09 (m, 2H)。

从原料VII-16出发按照合成化合物1的合成方法合成化合物18。白色固体, 收率65%;
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.39 (m, 4H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.94 (t, $J = 8.5$ Hz,

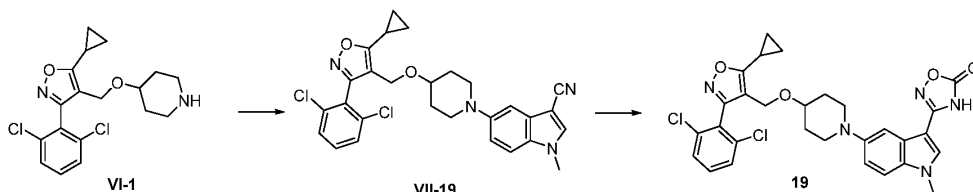
1H), 4.37 (s, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 1H), 3.33 – 3.17 (m, 2H), 3.00 – 2.84 (m, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.32 – 1.26 (m, 2H), 1.19 – 1.12 (m, 2H). MS(ESI,m/z): 545 [M+H]⁺.

实施例 19:



5

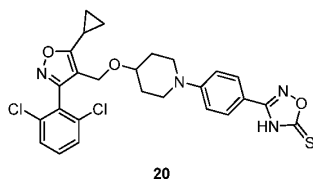
实施例 19 合成路线如下:



从原料 **VI-1** 出发按照合成化合物 **VII-1** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-19**。白色固体, 收率 37%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.37 – 3.27 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 2.83 – 2.71 (m, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.26 – 1.18 (m, 2H), 1.12 – 1.07 (m, 2H).

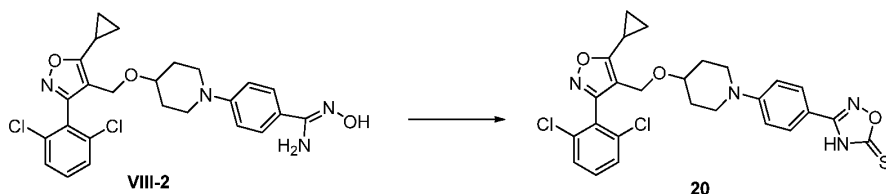
从原料 **VII-19** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **19**。白色固体, 收率 29%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.80 – 2.72 (m, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.50 – 1.41 (m, 2H), 1.20 – 1.07 (m, 4H). MS(ESI,m/z): 580 [M+H]⁺.

实施例 20:



20

实施例 20 合成路线如下:

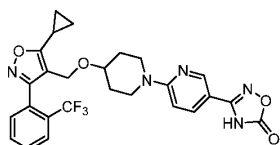


将 **VIII-2** (0.41 g, 0.83 mmol), N, N'-硫羰基二咪唑 (1.0 mmol), 1,4-二氧六环 (4 mL) 加入圆底烧瓶, 然后加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.91 mmol), 加热至 100 °C 反应 3 小时。将反应液冷却至室温, 加水 (5 mL) 稀释, 用 1M 盐酸水溶液调节 pH 约等于 2, 然后用乙酸乙酯萃取 (每次 4 mL, 共 3 次)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 浓缩所得粗品再经

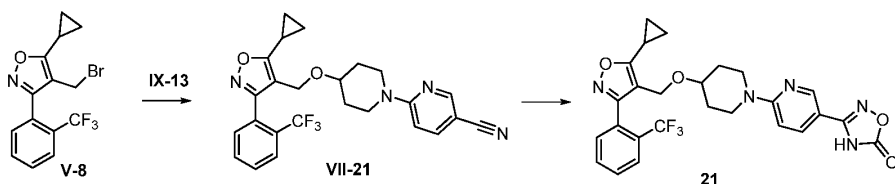
25

硅胶柱层析得到终产物 **20** (0.22 g, 收率 49%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.37 (m, 3H), 7.34–7.30 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.44–3.37 (m, 1H), 3.24–3.14 (m, 2H), 2.83–2.73 (m, 2H), 2.21–2.14 (m, 1H), 1.81–1.76 (m, 2H), 1.61–1.54 (m, 2H), 1.32–1.26 (m, 2H), 1.17–1.09 (m, 2H)。MS(ESI, *m/z*): 543 [M+H]⁺。

5 实施例 21:



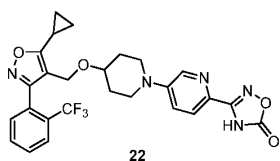
21
实施例 21 合成路线如下:



从原料**V-8**和**IX-13**出发按照合成化合物**VII-10**的合成方法合成化合物中间体
10 **VII-21**。白色固体，收率62%；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.80 – 3.71 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.26 – 1.21 (m, 2H), 1.14 – 1.08 (m, 2H)。

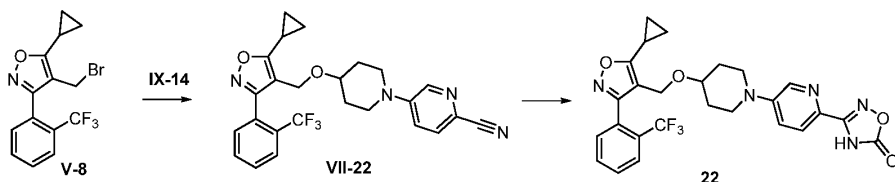
从原料**VII-21**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**21**。白色固体，收率69%；
 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.25 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.38 – 1.25 (m, 2H), 1.17 – 1.04 (m, 4H). MS(ESI, *m/z*): 528 [M+H]⁺.

实施例 22:



20  22 

实施例 22 合成路线如下:

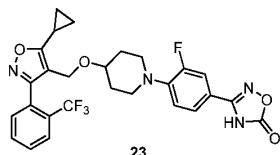


从原料 **V-8** 和 **IX-14** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-22**。白色固体，收率 71%；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m,

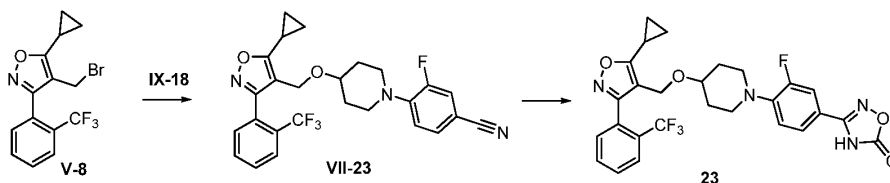
1H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.24 – 1.20 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H)。

从原料**VII-22**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**22**。白色固体，收率66%；
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.50 – 3.36 (m, 3H), 3.06 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.46 – 1.33 (m, 2H), 1.14 – 1.04 (m, 4H). MS(ESI,m/z): 528 [M+H]⁺。

实施例 23:



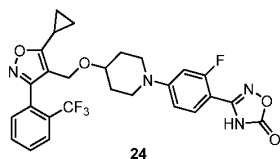
实施例 23 合成路线如下:



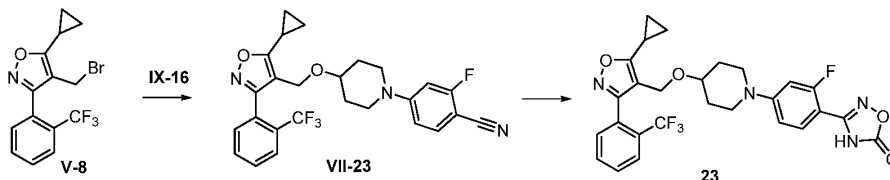
从原料**V-8**和**IX-18**出发按照合成化合物**VII-10**的合成方法合成化合物中间体**VII-23**。白色固体，收率70%；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.29 – 1.25 (m, 2H), 1.17 – 1.10 (m, 2H)。

从原料**VII-23**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**23**。白色固体，收率61%；
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.18 – 1.06 (m, 4H). MS(ESI,m/z): 545 [M+H]⁺。

实施例 24:



实施例 24 合成路线如下:

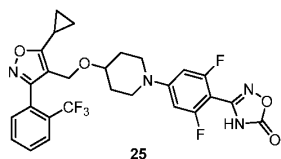


从原料**V-8**和**IX-16**出发按照合成化合物**VII-10**的合成方法合成化合物中间体**VII-24**。白色固体，收率70%；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.64 – 7.54

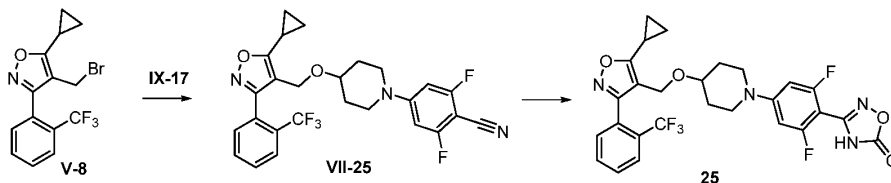
(m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 13.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.52 – 3.45 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 3.15 – 3.04 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H)。

5 从原料**VII-24**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**24**。白色固体，收率61%；
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.81– 7.68 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 10.2, 7.5 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.48– 3.39 (m, 3H), 3.11– 3.00 (m, 2H), 2.38– 2.27 (m, 1H), 1.75– 1.65 (m, 2H), 1.39– 1.27 (mS, 2H), 1.17– 1.05 (m, 4H). MS(ESI,m/z): 545 [M+H]⁺。

10 实施例 25:



实施例 25 合成路线如下:

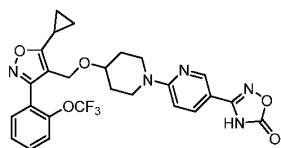


从原料 **V-8** 和 **IX-17** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体

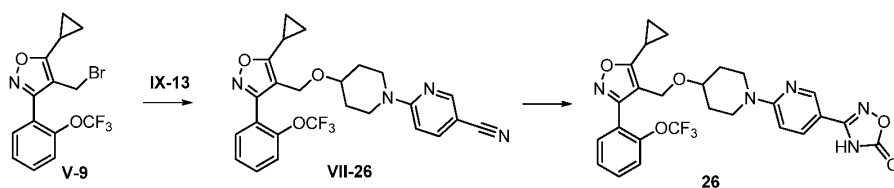
15 **VII-25**。白色固体, 收率59%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 6.30 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.23 – 1.18 (m, 2H), 1.14 – 1.07 (m, 2H)。

从原料**VII-25**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**25**。白色固体，收率64%；
 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.50 – 3.38 (m, 3H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.43 – 1.27 (m, 2H), 1.20 – 1.03 (m, 4H). MS(ESI,m/z): 563 [M+H]⁺.

实施例 26:



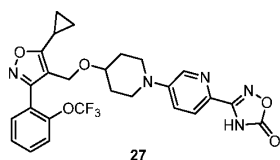
25 21
 实施例 26 合成路线如下:



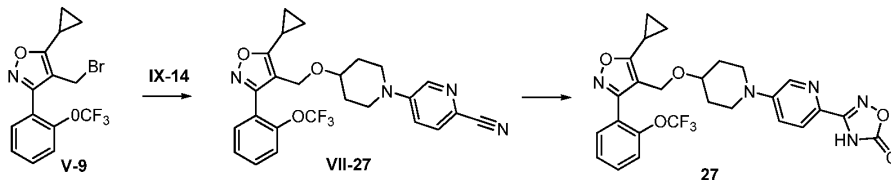
从原料 **V-9** 和 **IX-13** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-26**。白色固体，收率67%； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 2H), 1.14 – 1.07 (m, 2H)。

从原料 **VII-26** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **26**。白色固体，收率68%； ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.88 – 3.75 (m, 2H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 2H), 1.16 – 1.05 (m, 4H). MS(ESI, m/z): 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 27:



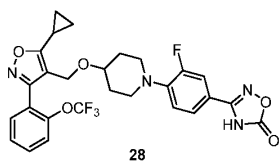
实施例 27 合成路线如下:



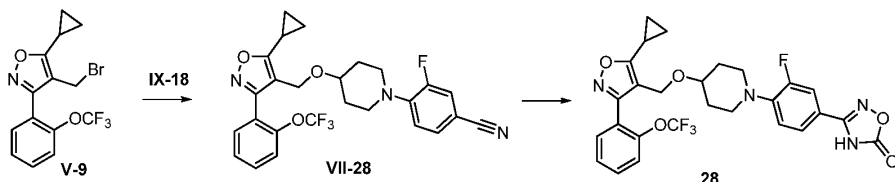
从原料 **V-9** 和 **IX-14** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-27**。白色固体，收率74%； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.48 – 3.38 (m, 2H), 3.19 – 3.09 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.24 – 1.18 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 2H)。

从原料 **VII-27** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **27**。白色固体，收率61%； ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.56 – 3.42 (m, 3H), 3.07 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 2H), 1.14 – 1.03 (m, 4H). MS(ESI, m/z): 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 28:



实施例 28 合成路线如下:



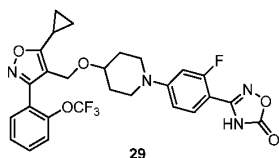
从原料**V-9**和**IX-18**出发按照合成化合物**VII-10**的合成方法合成化合物中间体**VII-28**。

5 白色固体, 收率67%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.25 – 1.22 (m, 2H), 1.15 – 1.08 (m, 2H)。

从原料**VII-28**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**28**。白色固体，收率72%；

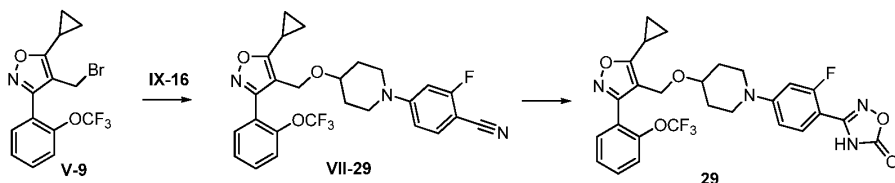
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 4H), 7.10 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 2.85 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.56 – 1.40 (m, 2H), 1.16 – 1.04 (m, 4H). MS(ESI,m/z): 561 [M+H]⁺.

实施例 29:



15

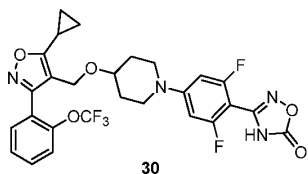
实施例 29 合成路线如下:



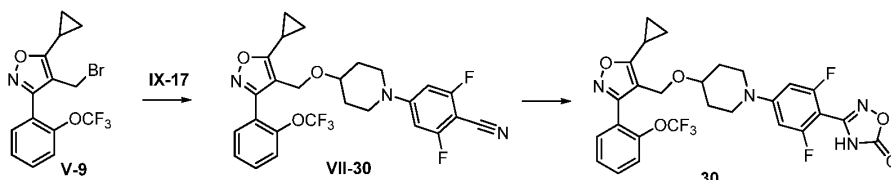
从原料**V-9**和**IX-16**出发按照合成化合物**VII-10**的合成方法合成化合物中间体**VII-29**。白色固体, 收率72%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 6.57 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 13.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.23 – 1.18 (m, 2H), 1.13 – 1.06 (m, 2H)。

从原料**VII-29**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**29**。白色固体，收率60%；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.55 – 3.43 (m, 3H), 3.14 – 2.99 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 2H), 1.18 – 1.03 (m, 4H). MS(ESI,m/z): 561 [M+H]⁺.

实施例 30:



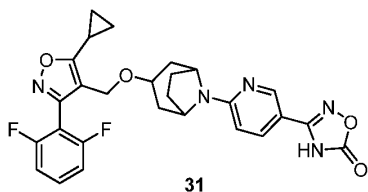
实施例 30 合成路线如下:



5 从原料 **V-9** 和 **IX-17** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-30**。白色固体, 收率62%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 6.31 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.24 – 1.20 (m, 2H), 1.14 – 1.08 (m, 2H)。

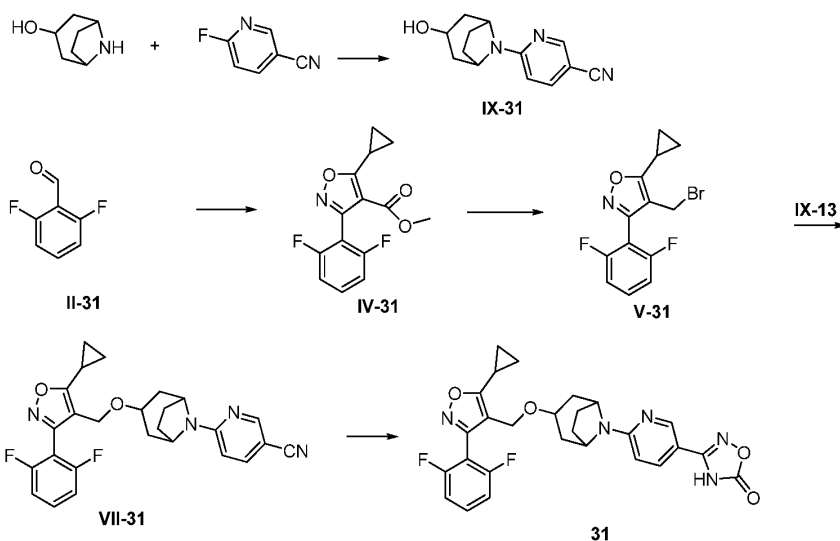
10 从原料 **VII-30** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **30**。白色固体, 收率64%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.44 – 1.28 (m, 2H), 1.19 – 1.02 (m, 4H). MS(ESI,m/z): 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 31:



15

实施例 31 合成路线如下:



从原料去甲托品醇出发按照合成化合物**IX-10**的合成方法合成化合物中间体**IX-31**。白色固体，收率94%； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 9.0$, 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.91 – 4.26 (m, 2H), 4.12 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.18 – 2.04 (m, 4H), 1.81 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H);

5 从原料**II-31**出发按照合成化合物**10**的合成方法合成化合物**V-31**，其中

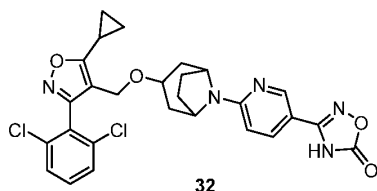
白色固体**IV-31**收率64%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.34 (m, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 1.36 – 1.31 (m, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 2H)。

无色液体**V-31**收率82%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 7.44 (m, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.34 – 1.17 (m, 4H)。

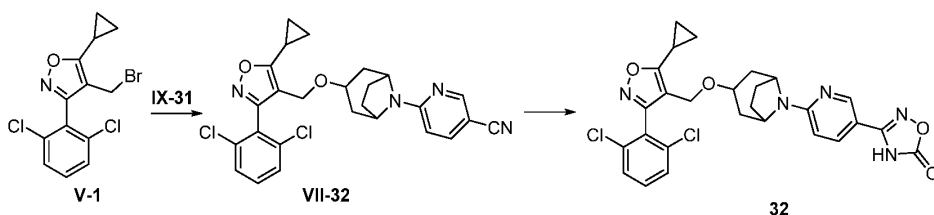
10 从原料**V-31**和**IX-13**出发按照合成化合物**VII-10**的合成方法合成化合物中间体**VII-31**，白色固体，收率55%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.0$, 2.1 Hz, 1H), 7.49 – 6.39 (m, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 2H), 6.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.75 – 4.18 (m, 4H), 3.48 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 4H), 1.69 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 2H), 1.14 – 1.08 (m, 2H)。

15 从原料**VII-31**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**31**，白色固体，收率76%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.0$, 2.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 6H), 1.59 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 1.19 – 1.03 (m, 4H)。MS(ESI,m/z): 522[M+H] $^+$ 。

20 实施例 32:



实施例 32 合成路线如下:

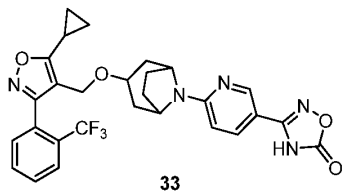


25 从原料**V-1**和**IX-31**出发按照合成化合物**VII-10**的合成方法合成化合物中间体**VII-32**。白色固体，收率69%； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.0$, 2.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.63 – 4.16 (m, 4H), 3.46 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 4H), 1.70 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.25 – 1.21 (m, 2H), 1.14 – 1.07 (m, 2H)。

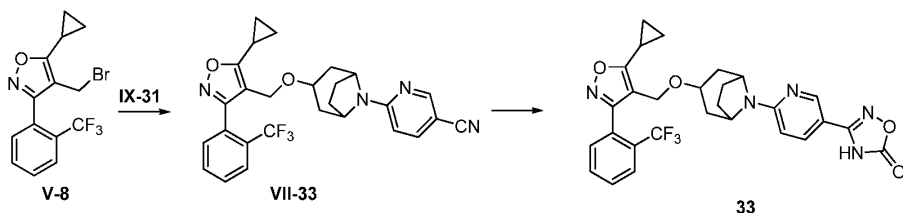
30 从原料**VII-32**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**32**。白色固体，收率68%； ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.0$, 2.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.43 (s,

1H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 1.86 – 1.54 (m, 8H), 1.18 – 1.05 (m, 4H). MS(ESI,m/z): 554 [M+H]⁺.

实施例 33:



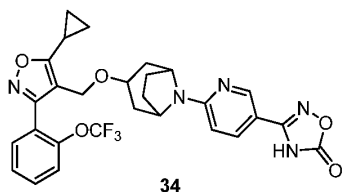
5 实施例 33 合成路线如下:



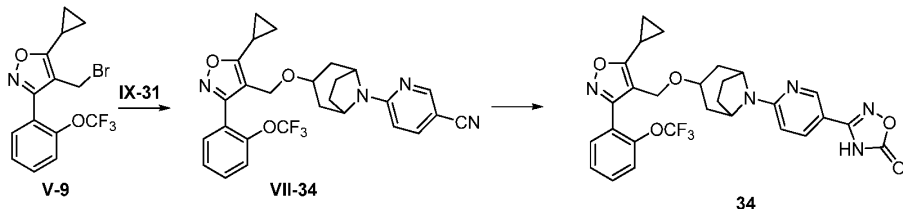
从原料 V-8 和 IX-31 出发按照合成化合物 VII-10 的合成方法合成化合物中间体 VII-33。白色固体, 收率73%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 6.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.57 – 4.12 (m, 4H), 3.42 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 4H), 1.69 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 1.20 – 1.15 (m, 2H), 1.11 – 1.05 (m, 2H)。

从原料 VII-33 出发按照合成化合物 1 的合成方法合成化合物 33。白色固体, 收率51%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 6H), 1.62 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.17 – 1.05 (m, 4H). MS(ESI,m/z): 554 [M+H]⁺。

实施例 34:



20 实施例 34 合成路线如下:



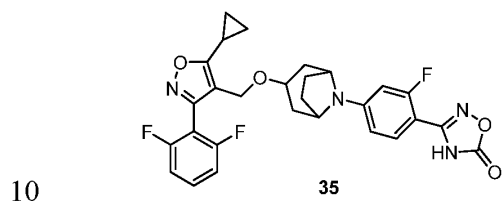
从原料 V-9 和 IX-31 出发按照合成化合物 VII-10 的合成方法合成化合物中间体 VII-34。白色固体, 收率76%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.58

– 7.47 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 6.44 – 6.38 (m, 1H), 4.57 – 4.23 (m, 4H), 3.48 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.16 – 2.06 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 4H), 1.70 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.22 – 1.18 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 2H)。

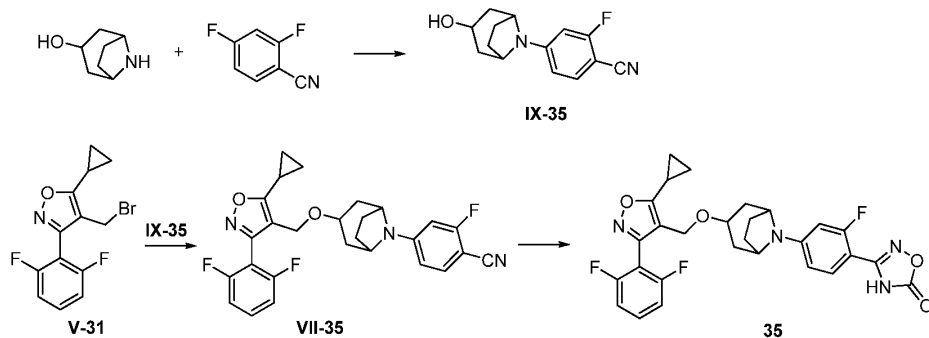
从原料**VII-34**出发按照合成化合物**1**的合成方法合成化合物**34**。白色固体，收率66%；

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 6H), 1.63 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 1.15 – 1.02 (m, 4H). MS(ESI, m/z): 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 35:



实施例 35 合成路线如下:

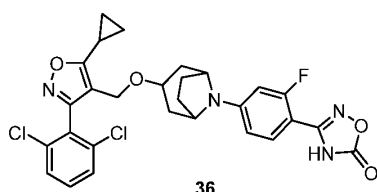


从原料去甲托品醇出发按照合成化合物 **IX-10** 的合成方法合成化合物中间体 **IX-35**。白色固体，收率 64%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.34 (m, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 12.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 4H), 1.74 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 1H)；

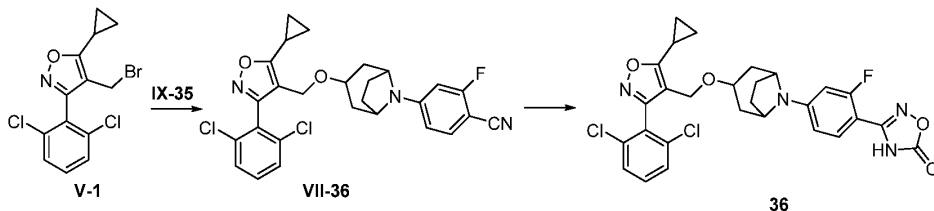
- 从原料 **V-31** 和 **IX-35** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-35**。白色固体，收率 79%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 6.44 – 7.31 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.46 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 4H), 1.63 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H)。

- 从原料 **VII-35** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **35**。白色固体，收率 66%； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.76 – 6.64 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 6H), 1.52 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.16 – 1.04 (m, 4H). MS(ESI, m/z): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 36:



实施例 36 合成路线如下:

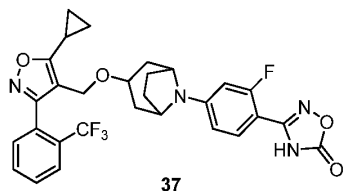


从原料 **V-1** 和 **IX-35** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体

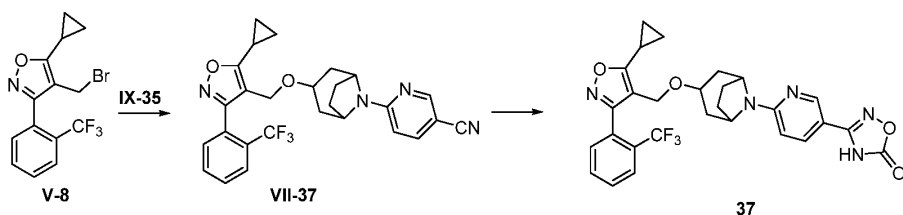
- 5 **VII-36**。白色固体, 收率73%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 6.42 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.46 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 4H), 1.66 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 1.29 – 1.24 (m, 2H), 1.17 – 1.10 (m, 2H)。

- 10 从原料 **VII-36** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **36**。白色固体, 收率65%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 6.69 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 1.8 – 1.68 (m, 6H), 1.54 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.17 – 1.05 (m, 4H). MS(ESI, m/z): 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 37:



- 15 实施例 37 合成路线如下:



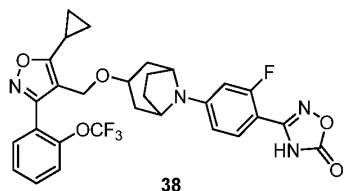
从原料 **V-8** 和 **IX-35** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体

- 20 **VII-37**。白色固体, 收率74%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 6.45 – 6.31 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 4H), 1.66 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 2H), 1.16 – 1.09 (m, 2H)。

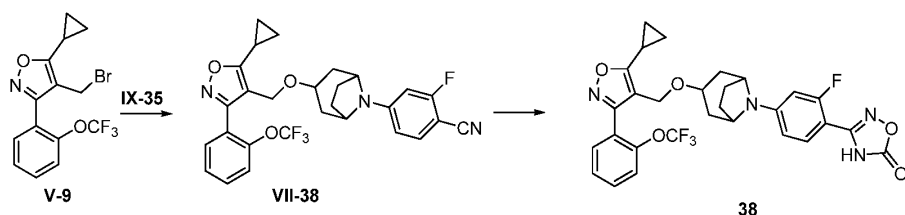
从原料 **VII-37** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **37**。白色固体, 收率61%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.75 – 6.64 (m, 2H), 4.26 – 4.13 (m, 4H), 3.40 (s, 1H), 2.38

– 2.24 (m, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 6H), 1.55 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.18 – 1.03 (m, 4H). MS(ESI, m/z): 571 $[M+H]^+$.

实施例 38:



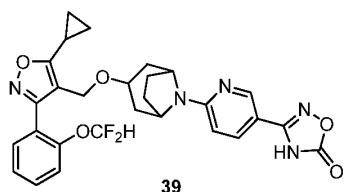
5 实施例 38 合成路线如下:



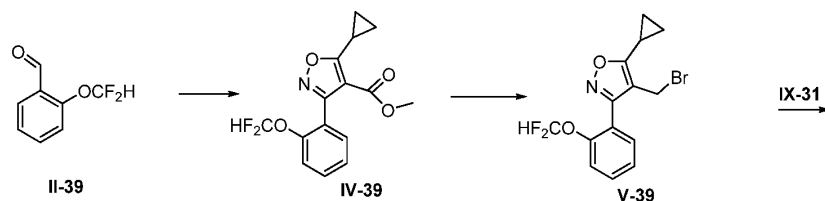
从原料 **V-9** 和 **IX-35** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-38**。白色固体, 收率74%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 12.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.47 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 4H), 1.64 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H)。

从原料 **VII-38** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **38**。白色固体, 收率67%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.46 (m, 3H), 6.77 – 6.64 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 6H), 1.56 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.17 – 1.04 (m, 4H). MS(ESI, m/z): 587 $[M+H]^+$ 。

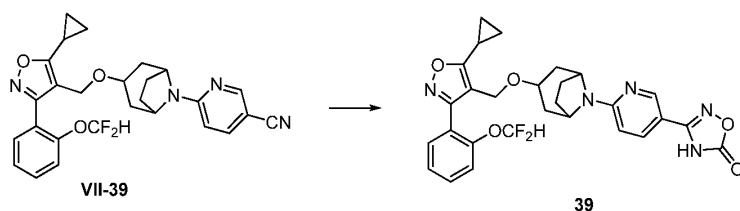
实施例 39:



实施例39合成路线如下:



20



从原料 **II-39** 出发按照合成化合物 **10** 的合成方法合成化合物 **V-39**，其中

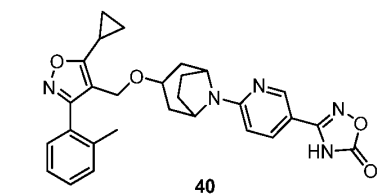
白色固体 **IV-39** 收率 54%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 73.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 1.37 – 1.32 (m, 2H), 1.26 – 1.22 (m, 2H)。

无色液体 **V-39** 收率 72%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 6.51 (t, *J* = 73.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.32 – 1.17 (m, 4H)。

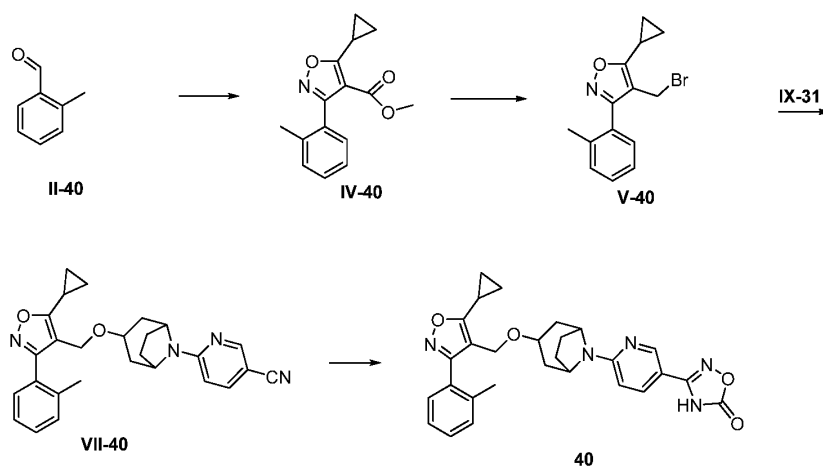
从原料 **V-39** 和 **IX-31** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-39**，白色固体，收率 61%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 3H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 6.47 (t, *J* = 74.1 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.49 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 4H), 1.72 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.23 – 1.20 (m, 2H), 1.14 – 1.07 (m, 2H)。

从原料 **VII-39** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **39**，白色固体，收率 78%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 73.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.23 (m, 4H), 3.46 (s, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 6H), 1.62 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.15 – 1.05 (m, 4H)。MS(ESI, *m/z*): 552[M+H]⁺。

实施例 40:



实施例 40 合成路线如下:



从原料 **II-40** 出发按照合成化合物 **10** 的合成方法合成化合物 **V-40**，其中

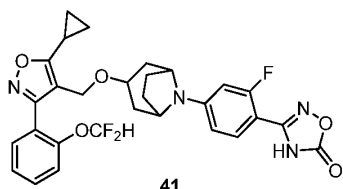
白色固体 **IV-40** 收率 54%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.42 – 1.36 (m, 2H), 1.30 – 1.23 (m, 2H)。

无色液体 **V-39** 收率 72%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.29 (m, 4H), 4.27 (s, 2H),
5 2.33 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.32 – 1.27 (m, 2H), 1.23 – 1.16 (m, 2H)。

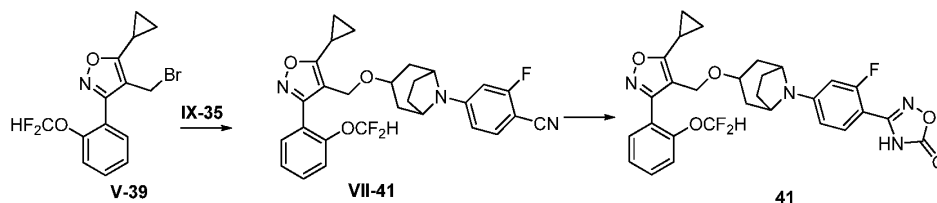
从原料 **V-40** 和 **IX-31** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-40**，白色固体，收率 61%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 4H), 6.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.76 – 4.30 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.49 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 2.07 – 2.02 (m, 2H),
10 1.93 – 1.83 (m, 4H), 1.77 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 1.26 – 1.21 (m, 2H), 1.15 – 1.08 (m, 2H)。

从原料 **VII-40** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **40**，白色固体，收率 78%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 4H), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.92 – 1.64 (m, 8H), 1.13 – 1.04 (m, 4H)。MS(ESI, *m/z*): 500[M+H]⁺。

15 实施例 41:



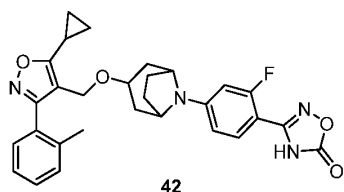
实施例 41 合成路线如下:



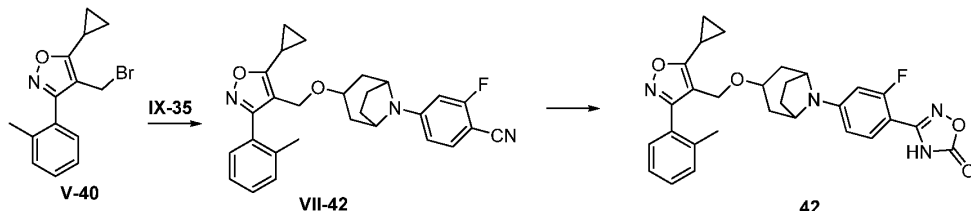
从原料 **V-41** 和 **IX-35** 出发按照合成化合物 **VII-10** 的合成方法合成化合物中间体 **VII-41**，
20 白色固体，收率 64%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 6.47 (t, *J* = 74.1 Hz, 1H), 6.45 – 6.40 (m, 1H), 6.38 – 6.32 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.10 – 4.03 (m, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 4H), 1.65 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 1.25 – 1.22 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H)。

从原料 **VII-39** 出发按照合成化合物 **1** 的合成方法合成化合物 **39**，白色固体，收率 71%。
25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 (td, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 73.6 Hz, 1H), 6.78 – 6.62 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 6H), 1.55 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 1.17 – 1.02 (m, 4H)。MS(ESI, *m/z*): 569[M+H]⁺。

实施例 42:



实施例42合成路线如下：



从原料V-40和IX-35出发按照合成化合物VII-10的合成方法合成化合物中间体

- 5 **VII-42**, 白色固体, 收率49%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.46 – 6.41 (m, 1H), 6.39 – 6.34 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.97 – 1.86 (m, 4H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 2H), 1.16 – 1.09 (m, 2H).

从原料VII-40出发按照合成化合物1的合成方法合成化合物40, 白色固体, 收率61%。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 4H), 6.52 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 – 2.01 (m, 3H), 1.92 (dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 4H), 1.69 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 1.17 – 1.08 (m, 2H). MS(ESI, *m/z*): 517[M+H]⁺.

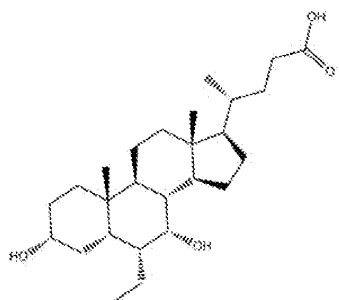
药理实验实施例

15 FXR分子水平活性测试方法

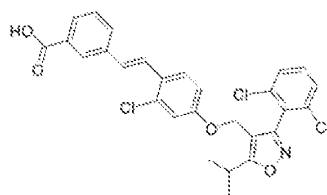
- 利用重组GST-FXR融合蛋白, 通过Perkin Elmer公司的AlphaScreen检测试剂测定FXR活性。该方法的反应是在384孔板中, 反应总体积是15μL。蛋白、激动剂、辅调节因子、AlphaScreen®受体微珠和AlphaScreen®供体微珠的混合液在包含: Tris-HCl 50mM (pH7.4), 50mM NaCl, BSA 0.1%, 1mM DTT的缓冲液中进行反应, 通过荧光检测仪
- 20 Envision检测在570nm波长下的荧光信号强度反应FXR活性。EC₅₀的值通过软件Graphpad Prism 5计算得到。

FXR细胞水平活性测试方法

- 将FXR表达质粒和FXRE luciferase报告质粒以1:9的比例共转染至293T细胞后, 以5*10⁵/孔将被转染细胞接种于96孔平底微孔板(ViewPlate-96, White 96-well Microplate with Clear Bottom, PerkinElmer)。培养细胞24 h确保质粒表达, 加入待测FXR受体激动剂; 待测化合物作用18 h后, 使用luciferase kit (steady-Glo Luciferase Assay system)检测
- 25 荧光强弱以反映化合物对FXR受体的激活效率。



OCA



GW4064

其中初筛时，待测化合物和两个阳性化合物OCA、GW4064以10 μ M作用于细胞，分别测定待测化合物对两个阳性化合物的相对活性(相对活性=(待测化合物信号强度-blank)/(阳性化合物信号强度-blank)*100%)，相对活性高于阳性化合物50%的化合物进入复筛，选择合适浓度区间，计算其剂量依赖关系，即EC₅₀值。

表1 活性测试结果

供试样品	FXR分子水平活性	FXR细胞水平活性	
	EC ₅₀ (μ M)	相对OCA活性 (%) 10 μ M	EC ₅₀ (μ M)
OCA	0.374	100	1.16
GW4064	0.98	106	0.024
实施例1(LXF-32)	0.446	109	0.11
实施例2(LXF-73)	0.072	174	0.001
实施例3(LXF-114)	1.81	82	0.014
实施例4(LXF-111)	0.015	97	0.0006
实施例5(LXF-115)	4.70	83	0.844
实施例6(LXF-112)	3.92	99	0.032
实施例7(LXF-113)	0.0067	88	0.006
实施例8(化合物8)	0.104	88	0.005
实施例9(LXF-117)	0.055	90	0.004
实施例10(LXF-128)	1.04	202	0.0002
实施例11(LXF-129)	0.439	164	0.0007
实施例12(LXF-130)	2.882	63	0.035
实施例13(LXF-131)	0.178	111	0.0007
实施例14(LXF-132)	0.598	74	0.005
实施例15(LXF-133)	2.653	159	0.003
实施例16(LXF-134)	0.195	168	0.0002
实施例17(LXF-135)	0.257	161	0.0003
实施例18(LXF-143)	0.614	150	0.002
实施例19(LXF-136)	3.138	132	0.285
实施例20(LXF-138)	5.471	146	0.005
实施例21	0.0967	117	0.00132
实施例22	0.386	108	0.00199
实施例23	0.392	109	0.00222
实施例24	0.0590	105	0.000196

实施例25	0.0847	103	0.00012
实施例26	0.0700	103	0.000254
实施例27	0.0209	106	0.000357
实施例28	0.380	107	0.000617
实施例29	0.108	120	0.000938
实施例30	0.0890	120	0.000255
实施例31	0.0113	116	0.000608
实施例32	0.00433	103	0.0000783
实施例33	0.0188	141	0.000387
实施例34	0.0197	122	0.000388
实施例35	0.0185	117	0.000318
实施例36	0.00422	102	0.0000317
实施例37	0.0506	102	0.000284
实施例38	0.0513	102	0.000304
实施例39	0.0250	108	0.00149
实施例40	0.0944	105	0.00211
实施例41	0.0285	108	0.000718
实施例42	0.0804	106	0.000960

结论：测试结果表明本发明所述化合物在分子水平和细胞水平对FXR均有不错的激动能力，其中多个化合物活性明显优于两个阳性对照。

体内肝纤维化药理活性测试

1)化合物1(LXF-32)对TAA诱导的肝纤维化模型大鼠的药效学评价

5 本实验采用TAA诱导肝纤维化模型大鼠，考察化合物1长期口服给药对该模型大鼠肝纤维化的影响。

实验方法：雄性SD大鼠按150 mg/kg剂量一周三次腹腔注射硫代乙酰胺(TAA，溶于生理盐水)诱导肝纤维化模型。造模四周后，对大鼠进行眼球后静脉丛取血，检测血清ALP指标，根据ALP、体重等指标，将大鼠随机分为3组，每组8只，分别为模型对照组(Vehicle)、化合物1组(20 mg/kg)、阳性化合物OCA组(20 mg/kg)等，口服灌胃给药，一天一次。给药期间监测动物摄食和体重，给药2周后对大鼠进行眼球后静脉丛取血，检测血清ALP指标，给药4周眼球后静脉丛取血后脱臼处死大鼠，取肝脏称量肝重后取部分肝脏用4%多聚甲醛固定，部分肝脏-80℃冻存。整个实验过程中另设8只同窝大鼠腹腔注射相同体积的生理盐水作为系统正常对照组(WT)。该实验通过检测血清中肝功能指标ALP水平、肝脏中 α -SMA及Col1 α 1(纤维化相关基因)基因水平的表达、肝脏中羟脯氨酸(胶原特征性氨基酸)含量及肝脏病理学改变(天狼猩红染色)等指标反映化合物是否具有缓解肝纤维化的作用。

研究结果表明，本发明的化合物1给药4周能够显著降低血清中ALP水平、降低肝脏组织中羟脯氨酸的含量、显著下调肝脏组织中 α -SMA及Col1 α 1 mRNA表达(图1)；对天狼猩红染色的肝脏病理切片的定量分析中，化合物1能减少肝脏中胶原含量，因模型组组内差异大，无统计学差异(图2)。

综上所述，本发明的化合物**1(LXF-32)**长期给药能明显改善TAA诱导肝纤维化大鼠的肝功能，下调 α -SMA及Col1 α 1 mRNA表达，减少肝脏中胶原的沉积，对肝纤维化有一定的缓解作用。

2)化合物**8(LXF-116)**对CCL4诱导的肝纤维化模型小鼠的药效学评价

- 5 本实验采用CCl4诱导肝纤维化模型小鼠，考察化合物**8**长期口服给药对该模型小鼠肝纤维化的影响。

实验方法：雄性C57BL/6j 小鼠按2 mL/kg、10% CCl4(溶于橄榄油)一周三次腹腔注射诱导肝纤维化模型。造模两周后，对小鼠进行眼球后静脉丛取血，检测血清ALT、AST、TBA、LDH指标，根据ALT、AST、TBA、LDH、体重等指标，将小鼠随机分为5组，
10 每组10只，分别为模型对照组(Vehicle)、化合物**8**低剂量组(6 mg/kg)，化合物**8**高剂量组(20 mg/kg)、阳性化合物OCA低剂量组(6 mg/kg)，OCA 高剂量组(20 mg/kg)等，口服灌胃给药，一天一次。给药期间监测动物摄食和体重，给药3周后对小鼠进行眼球后静脉丛取血，检测血清ALT、AST、TBA、LDH、指标，给药6周眼球后静脉丛取血后脱臼处死小鼠，取肝脏称量肝重后取部分肝脏用4%多聚甲醛固定，部分肝脏-80℃冻存。整个
15 实验过程中另设10只同窝小鼠腹腔注射相同体积的橄榄油作为系统正常对照组(WT)。该实验通过检测血清中肝功能指标ALT、AST、TBA、LDH水平、肝脏中 α -SMA及Col1 α 1 基因水平的表达及肝脏病理学改变(天狼猩红染色)等指标反映化合物是否具有缓解肝纤维化的作用。

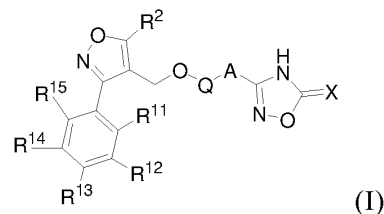
研究表明，本发明的化合物**8**高低剂量组给药6周均能显著降低血清中ALT、
20 AST、TBA的水平，对LDH影响不大；阳性化合物OCA高剂量组能显著降低血清中ALT、AST、TBA的水平，低剂量组仅对TBA有降低作用；化合物**8**低剂量的效果略优于OCA的低剂量组(图3)。化合物**8**高剂量组能显著下调肝脏中 α -SMA表达，下调肝脏中col1 α 1表达 (图4)；对天狼猩红染色的肝脏病理切片的定量分析中，化合物**8**高低剂量组均能显著减少肝脏中胶原含量，化合物**8**低剂量的效果略优于OCA的低剂量组(图5)。

25 综上所述，本发明的化合物**8(LXF-116)**长期给药能明显改善CCl4诱导肝纤维化小鼠的肝功能，下调 α -SMA及Col1 α 1 mRNA表达，减少肝脏中胶原的沉积，对肝纤维化有较好的缓解作用。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本
30 发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权利要求书

1、一种通式I所示的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋体、溶剂合物、前药或其药学上可接受的盐，



5 其中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 各自独立地为氢、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 环烷氧基、氰基或硝基；

R^2 为 C_6-C_{12} 芳基、 C_{1-6} 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

Q为4-8元杂环基；

A为取代或未取代的以下基团：苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、
10 苯并噻吩基、苯并呋喃基，所述取代是指具有选自下组的一个两个、或三个取代基：卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_3-C_6 环烷氧基；

X为O或S。

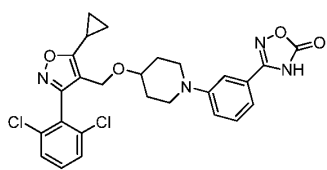
2、如权利要求1所述的化合物，其特征在于， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 各自独立地
15 为氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、三氟甲基、或三氟甲氧基。

3、如权利要求1所述的化合物，其特征在于， R^2 为苯基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、环丙基、环丁基或环戊基。

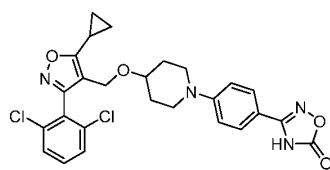
4、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，Q为4-7元含氮杂环基。

5、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，A为取代或未取代的以下基团：苯基、
20 吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基，所述取代是指具有选自下组的一个或两个取代基：氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_3-C_6 环烷氧基。

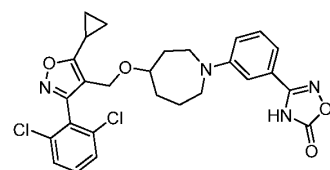
6、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述化合物为：



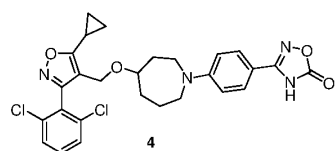
1



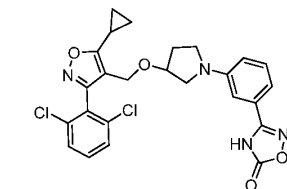
2



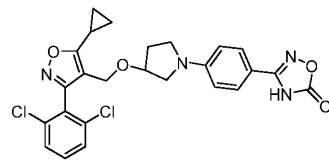
3



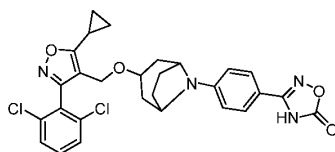
4



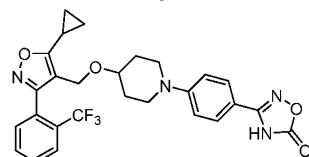
5



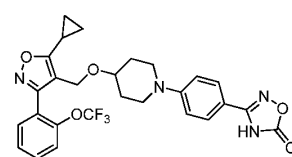
6



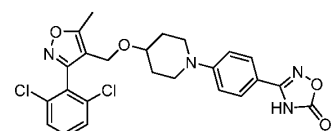
7



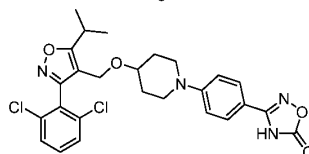
8



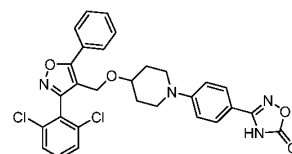
9



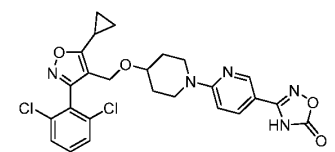
10



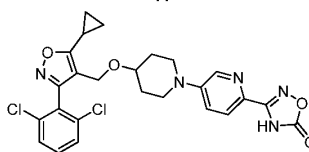
11



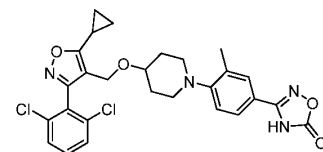
12



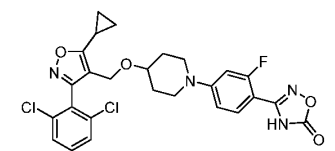
13



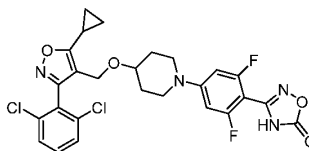
14



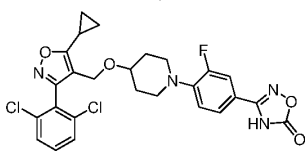
15



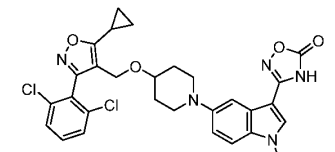
16



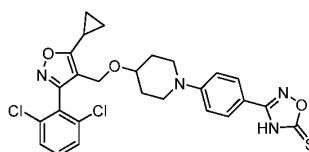
17



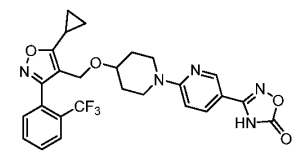
18



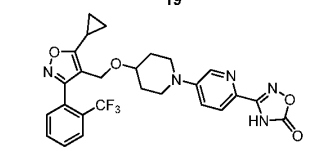
19



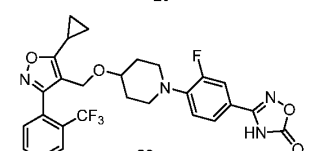
20



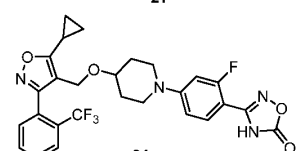
21



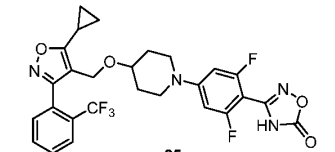
22



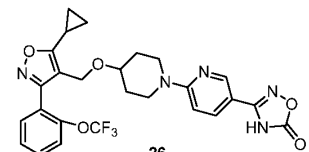
23



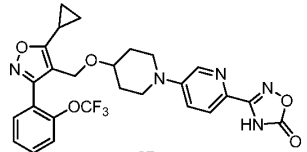
24



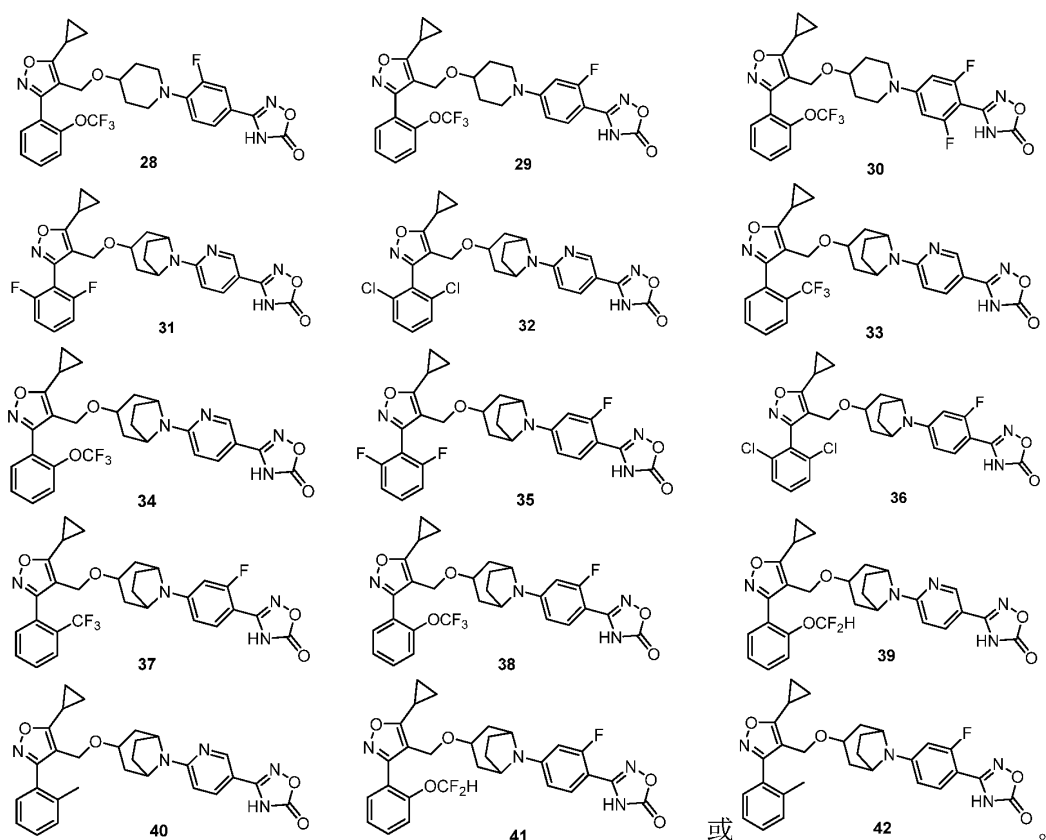
25



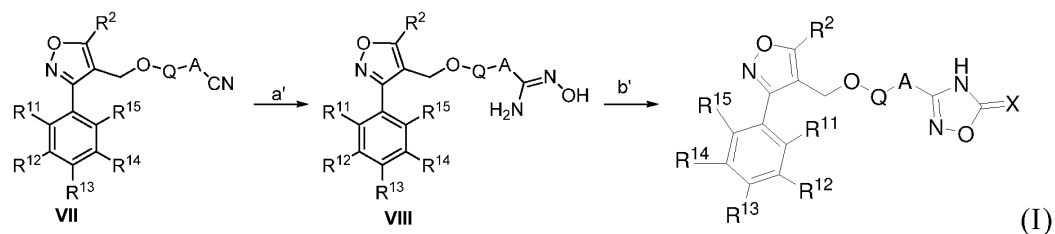
26



27



7、如权利要求1所述的化合物的制备方法，其特征在于，所述制备方法包括以下步骤：

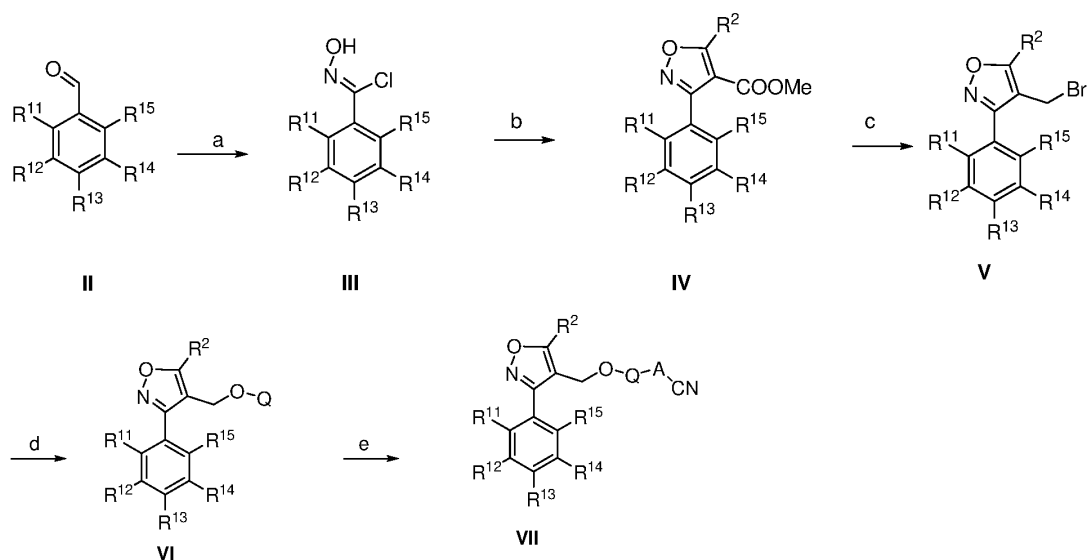


5 (a') 通式VII所示的化合物与盐酸羟胺反应生成通式VIII所示的化合物；

(b') 通式VIII所示的化合物在光气、三光气、羰基二咪唑或者硫羰基二咪唑的作用下反应生成通式I所示的化合物，

其中，X、R²、Q、A、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵的定义如权利要求1所述。

8、如权利要求7所述的化合物的制备方法，其特征在于，通式VII所示的化合物通过以下步骤制备：



a) 以取代苯甲醛通式II所示的化合物为起始原料, 与盐酸羟胺反应得到中间体后用N-氯代丁二酰亚胺(NCS)氯代后成通式III所示的化合物;

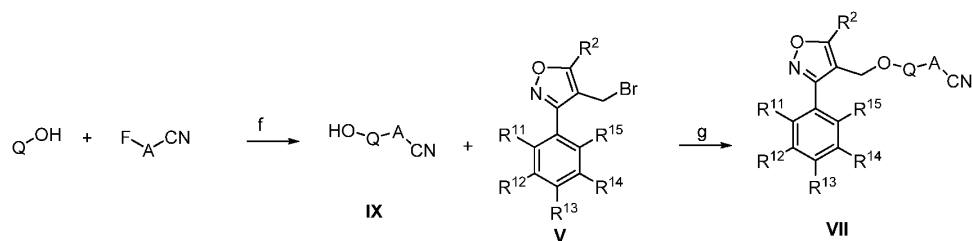
5 b) 然后将通式III所示的化合物与3-氧代丙酸酯反应得到通式IV所示的化合物;

c) 将通式IV所示的化合物中的酯还原下生成醇, 再进行溴代后生成V所示的化合物,

d) 通式V所示的化合物与Q-OH反应成通式VI所示的化合物;

e) 通式VI所示的化合物在铜或者钯的催化下与Br-A-CN偶联得通式VII所示的化合物;

或者通过以下步骤制备:



f) Q-OH与F-A-CN反应生成通式IX所示的化合物;

g) 通式V所示的化合物与通式IX所示的化合物反应生产通式VII所示的化合物, 各式中, R²、Q、A、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵的定义如权利要求1所述。

9、一种药物组合物, 包含:

权利要求1所述的通式I所示的化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋体、溶剂合物、前药或其药学上可接受的盐; 和
药学上可接受的载体。

20 10、权利要求1所述的通式I所示的化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋体、溶剂合物、前药或其药学上可接受的盐的用途, 其特征在于,

- (a) 用作FXR激动剂；
- (b) 用于制备用于治疗FXR相关疾病的药物；
- (c) 用于降低血清中ALP、ALT、AST、TBA的水平；
- (d) 用于降低肝脏组织中羟脯氨酸的含量；
- 5 (e) 用于下调肝脏组织中 α -SMA及Coll α 1 mRNA表达；或
- (f) 用于减少肝脏中胶原含量。