

一类抗炎镇痛化合物及其用途

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及一类具有抗炎或镇痛性能的化合物。

背景技术

近年来，随着生活水平的不断提高，人们的饮食结构也发生了改变，痛风患者的数量显著增多。痛风已成为继糖尿病之后的第二大代谢疾病，这种疾病已被联合国列为21世纪二十大顽症之一。根据美国国家健康与营养调查的数据，2007 - 2008年间，美国成年人群中痛风患病率为3.9%（约830万人）(Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(10): 3136-3141); Meta分析显示，中国高尿酸血症的总体患病率为13.3%，痛风为1.1% (Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: A systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Research International, 2015: 1-12)。在过去数十年内，由于可促进高尿酸血症的合并疾病（如高血压、肥胖、代谢综合征、2型糖尿病、慢性肾脏病）的流行，痛风的发病率也逐渐上升(Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia[J]. Arthritis Care & Research, 2012, 64(10): 1432-1446)。

痛风由长期高尿酸血症所引起。尿酸为人类嘌呤代谢的终产物，其溶解度差。体内大部分尿酸经过肾脏由尿排泄至体外。当体内代谢紊乱、或长期摄入过多的高嘌呤食物，会导致体内产生过多尿酸。肾脏上皮细胞膜上的阴离子转运蛋白1（URAT1）控制大部分尿酸在肾脏中的重吸收。当肾脏中尿酸转运、排泄系统出现问题，URAT1重吸收过多的尿酸进入体内，导致血尿酸浓度不断上升。80-85%痛风和高尿酸血症患者是由于肾脏对尿酸排泄不畅所致。

当人体内血尿酸浓度大于6.8-7.0 mg/dL，尿酸浓度超过血液中的最大溶解能力时，血尿酸浓度达到饱和，尿酸盐将在人体组织的滑膜液、外周关节的软骨、耳朵的耳廓和手肘的鹰嘴囊、肌腱、肾脏等处产生结晶沉积 (Richette P, Bardin T. Gout. Lancet. 2010, 375(9711): 318-328)，可引发反复炎症性的关节炎，产生痛风耀斑，最终将演变成严重的慢性关节病变，甚至发生骨腐蚀 (Schlesinger N. Difficult-to-treat gouty arthritis: a disease warranting better management. Drugs, 2011, 71(11):1413-1439)。当尿酸盐结晶形成并沉积于皮下组织，就会形成痛风石，其可破裂人体表皮组织，急性发作时十分疼痛，甚至产生感染。痛风会引起

尿酸盐肾病和尿酸性尿路结石，及导致肾功能不全。痛风严重导致人们生活质量的下降和医疗花费的上升。

痛风患者的关节腔尿酸盐浓度出现急剧变化时，会导致尿酸盐微晶体形成，滑膜内皮细胞活化，促使单核巨噬细胞黏附和渗出，吞噬尿酸盐微晶体后分泌炎症因子诱发免疫反应，称之为急性痛风性关节炎。急性痛风性关节炎是痛风最常见的首发症状，其典型发作一般多起病急骤，有时呈暴发性，多发于午夜因足痛而惊醒，疼痛呈刀割、咬噬样性质，同时关节及周围组织出现红、肿、热、痛等症状。急性痛风性关节炎初次发病时绝大多数仅侵犯单个关节，其中以第一跖趾关节最为常见，其次为足背、足跟、踝、膝、腕和肘关节，偶可同时发生多关节炎。

目前对急性痛风性关节炎尚无较好的治疗方法，急性痛风性关节炎急性期治疗的目的是迅速控制急性关节炎症状。

痛风急性发作的抗炎镇痛治疗各国指南和共识推荐意见基本相似。痛风急性发作期，推荐尽早使用小剂量秋水仙碱或非甾体抗炎药（NSAID）（足量、短疗程），对上述药物不耐受、疗效不佳或存在禁忌的患者，推荐全身应用糖皮质激素；有消化道出血风险或需长期使用小剂量阿司匹林患者建议优先考虑选择性环氧酶 2（COX-2）抑制剂；痛风急性发作累及多关节、大关节或合并全身症状的患者，建议首选全身糖皮质激素治疗；疼痛视觉模拟评分法（VAS）评分 ≥ 7 分，或 ≥ 2 个大关节受累，或多关节炎，或一种药物疗效差的患者，建议两种抗炎镇痛药物联合治疗，如小剂量秋水仙碱与 NSAID 或小剂量秋水仙碱与全身糖皮质激素联用（中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 2019. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 36(1)）。

秋水仙碱是第一个用于急性痛风性关节炎抗炎镇痛治疗的药物，目前仍是痛风急性发作的一线用药。秋水仙碱可以（1）抑制发炎部位的白细胞聚集，使白细胞吞噬尿酸的作用减弱，减轻急性痛风的反应，达到迅速止痛的目的；（2）抑制细胞有丝分裂，通过与微管蛋白结合，阻止微管形成，抑制磷脂酶 A，还能抑制酪氨酸的磷酸化和白三烯 B₄ 的产生，从而达到消炎止痛目的；（3）抑制局部细胞产生白细胞介素-6（IL-6）等，从而达到控制关节局部红肿热痛等炎症反应。在痛风急性发作期，传统上是给予患者每 1-2 小时口服秋水仙碱 0.5-1 mg，直至关节症状缓解，或出现腹泻和呕吐等不良反应不得不停止，达到治疗量一般为 3-5 mg，24 小时内不宜超过 6 mg，停药 72 小时后一日量为 0.5-1.5 mg，分次服用，共 7 天。秋水仙碱的治疗剂量和中毒剂量接近。一般认为，秋水仙碱剂量在 0.5-0.8 mg/kg 对身体有毒性，剂量高于 0.8 mg/kg 则会致命，国外也有报道摄入 0.4 mg/kg 秋水仙碱 35 h 后引起死亡的案例。秋水仙碱临床出现的不良反应较多，与剂量大小有明显相关性。常见的恶心、呕吐、腹泻和腹痛等胃肠道反应是严重中毒的前驱症状，出现这些症状时应立即停药。秋水仙碱还可致肾脏损害，表现为血尿、少尿；对骨髓有直接抑制作用，可引起粒细胞缺乏性再生障碍性贫血，使用时应谨慎；中、重度肾功能损害患者使用秋水仙碱时应减量（Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic

therapies for gout[J]. American Journal of Medicine, 2011, 124(2): 155-163)。因痛风患者急性痛风性关节炎的发作频率不低,需要长期用药,因此秋水仙碱的毒副作用往往限制其在该疾病领域的使用。NSAID 和 COX-2 也是急性痛风性关节炎一线用药,但这类药物也有很多毒副作用,其中 NSAID 主要为胃肠道毒性,如消化道溃疡、胃肠道穿孔和上消化道出血等。糖皮质激素主要用于伴有较重全身症状的严重急性发作且经秋水仙碱或 NSAID 治疗无效的急性痛风,中国痛风指南将糖皮质激素推荐为二线镇痛药物,仅当痛风急性发作累及多关节、大关节或合并全身症状时,才推荐全身应用糖皮质激素治疗(Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis [J]. Arthritis care & research, 2012, 64(10): 1447-1461)。

炎症细胞因子在痛风的发病过程中起着重要作用,可作为临床诊断急性痛风性关节炎的辅助指标。其中, IL-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是诱发急性痛风性关节炎的主要因子,在其发病过程中发挥重要作用。有学者建议将IL-1 β 和IL-6作为急性痛风炎症程度的评估指标。王思齐等对2017年1月-2018年12月间在浙江省皮肤病医院痛风门诊就诊的72例急性痛风患者使用视觉模拟评分法评估其疼痛程度,并测定其血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等表达水平,分析其相关性,结果表明,血清IL-1 β 和IL-6水平与疼痛程度间有着较好的相关性(王思齐,虞斌,张晓海等. 急性痛风患者疼痛与炎症因子相关性分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(3): 371-373)。近年来IL-1拮抗剂逐渐用于急性痛风性关节炎的治疗和预防。国际上已批准用于风湿性疾病的IL-1拮抗剂主要有阿娜白滞素、卡那单抗和利纳西普,均未在中国上市。ACR分别于2011年、2012年推荐阿娜白滞素和卡那单抗用于严重的急性痛风性关节炎的治疗。2013年卡那单抗被欧洲药品管理局批准用于不耐受或常规抗炎镇痛药物存在禁忌的痛风。TNF- α 也是参与类风湿关节炎发生发展中的重要炎症因子, TNF- α 及其受体广泛分布于类风湿关节炎患者的血清和滑膜液中, TNF- α 可抑制炎症信号通路中的重要蛋白,表现为促进炎症反应,并且临床也在应用TNF- α 抑制剂治疗类风湿关节炎,如阿达木单抗等。

炎症细胞因子同样在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的发病进程中起着重要作用。在临床中发现,“炎症风暴”可能是新型冠状病毒诱发病情突然加重的关键因素。炎症风暴又称细胞因子风暴,主要由于免疫系统失调后多种细胞因子如IL-6、IL-1、IL-8、IFN、TNF- α 等迅速大量释放,导致肺组织广泛水肿,引起急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征和多器官功能障碍综合征,甚至死亡(He Y, Gan W, Zhang M, et al. Evaluation of clinical biochemical indexes in the progression and treatment of COVID-19[J]. Journal of Laboratory Medicine, 2020, 41: 906-909)。“炎症风暴”的症状,实际是患者从轻症向重症和危重症的一个关键节点,同时也是造成重症和危重症患者死亡的一个原因(张曦木,黎檀实. 流感后肺炎的细胞因子风暴及免疫治疗[J]. 医学综述, 2020, 26(6): 1142-1146)。

越来越多的证据表明炎症风暴参与COVID-19发病机制。研究发现在严重缺氧的COVID-19患者中, IL-6

等血清细胞因子显著升高(Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, et al. A single cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19[J]. Nature medicine, 2020, 26(7): 1070-1076)。HUANG等收集了41名COVID-19住院患者的病例资料, 进行分析后发现, ICU患者与其他患者相比血浆IL-2、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子、趋化因子、TNF- α 水平更高(Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506)。由此可见, 通过抗炎治疗可能是遏制炎症风暴防治COVID-19的一种有效方法。

临床上对于炎症风暴尚无特异性治疗手段, 多采用抗病毒、糖皮质激素及靶向免疫疗法、中药等联合治疗。直接降低炎症风暴最常用、最有效的药物仍是糖皮质激素, 是最常用的免疫调节药, 可调节免疫活性和减轻各种重大疾病的炎症。但目前没有明确的证明支持COVID-19感染患者会受益于糖皮质激素治疗, 而且更可能面临糖皮质激素治疗带来的风险(Clark DR, Jonathan EM, Kenneth JB, et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. Lancet, 2020, 395: 473-475)。因此在非临床试验的情况下, 糖皮质激素不应该用于治疗COVID-19导致的肺损伤或休克。除了糖皮质激素, 还有多种药物如免疫抑制剂可用于治疗炎症风暴。

近期秋水仙碱被报道在COVID-19治疗试验中产生积极效果, 可以成为对抗COVID-19的有效口服药物。因秋水仙碱不但可以抑制中性粒细胞的功能, 也可以减少一些细胞炎症因子的表达水平。在新型冠状病毒感染后, 这些细胞炎症因子都有升高, 而抑制这些因子所引发的“免疫细胞风暴”, 也是目前治疗新型冠状病毒肺炎的一个研究方向。目前在世界各地, 有多个使用秋水仙碱治疗COVID-19的临床试验正在进行中。加拿大蒙特利尔心脏研究所发布了一份新闻, 表明在所进行的临床试验中, 秋水仙碱显示出了“有说服力”的新型冠状病毒肺炎治疗效果。该研究招募了4488名新型冠状病毒感染、尚未住院的患者, 与安慰剂组患者相比, 接受秋水仙碱治疗的患者住院或死亡风险降低了21%。对4159名患者的鼻咽核酸检测发现, 秋水仙碱可使住院人数减少25%, 呼吸设备使用需求减少50%, 死亡病例数下降44%(Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19[J]. MedRxiv, 2021)。

希腊卫生部专家委员会在该研究结果公布后, 于2021年初宣布, 批准将秋水仙碱纳入新型冠状病毒患者的口服药物治疗方案。但因为秋水仙碱的毒副作用, 我们仍需谨慎。

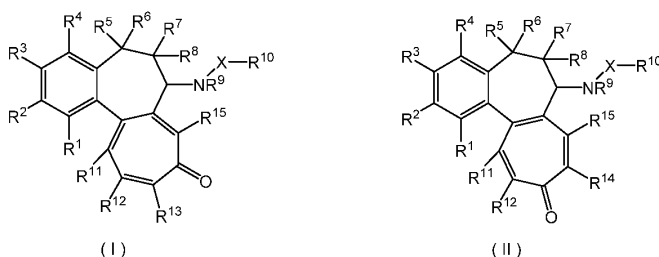
近年来, 针对炎症风暴中某种特异细胞因子进行靶向治疗应用于临床, 尽管具有显著的临床效果, 但该疗法的副作用不可低估, 即细胞因子释放综合征, 该综合征是全身性免疫风暴, 涉及活化的免疫细胞释放大量的细胞因子, 导致多系统损坏, 甚至导致死亡。

发明内容

本发明的目的是提供一类结构新颖和具有抗炎镇痛效果的化合物。该类化合物能够有效缓解痛风性关节炎的症状，抑制膝关节组织的炎症因子水平，有较好的抗炎效果，可以应用在多种与炎症相关疾病的治疗方面。

本发明的技术方案如下：

式 (I) 或式 (II) 所示结构的化合物、异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 分别独立地为氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、羟基、醛基、羧基、 C_{2-6} 酯基、酰胺基、取代的酰胺基、 C_{1-3} 烷基、取代的 C_{1-3} 烷氧基或取代的 C_{1-3} 烷基，其中的取代基选自氘、卤素、羟基、羧基、 C_{1-3} 烷基或氰基中的一种或多种；

或者， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中相邻的两个基团相连共同构成 $-O-R^{17}-O-$ 基团，所述 R^{17} 为 C_{1-6} 烷基；

R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氰基、羧基、 C_{2-6} 酯基或取代或非取代的下述基团：氨基、酰胺基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基中的一种或多种；

R^9 为氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 取代烷基，其中的取代基选自氘、羟基、 C_{1-2} 烷氧基或氰基中的一种或多种；

X 为 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-C(=NH)-$ 或取代 $-C(=NH)-$ 基团，其中的取代基选自 CN 或 SO_2NH_2 ；

R^{10} 为 C_{1-4} 烷基、取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、取代的 C_{3-6} 环烷基、氨基、 C_{1-4} 烷氨基、取代的 C_{1-4} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷氨基、 C_{1-4} 烷氧基、取代的 C_{1-4} 烷氧基或乙烯基；或者 R^9 与 R^{10} 相连使 $R^9-N-X-R^{10}$ 一起构成环状基团；其中的取代基选自氘、卤素或氰基中的一种或多种；

R^{11} 为氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、羧基或 C_{1-3} 烷基取代的酰胺基；

R^{12} 为氢、氘、卤素、羟基、氰基、羧基或者取代或非取代的下述基团： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吗啉基、氨基羧基、 C_{1-4} 烷氨基羧基或 C_{1-4} 烷氧基羧基；其中的取代基选自氘、卤素或氰基中的一种或多种；并且

(a) 当 R^{12} 为氢时， R^{13} 为氰基、醛基、羧基、硼酸基、取代的 C_{1-4} 烷氧基或者取代或非取代的下述基团： C_{1-4} 烷氧基羧基、氨基羧基、苯基氨基羧基、吡啶基氨基羧基、 C_{1-4} 烷氨基羧基、 C_{1-4} 烷氧基羧基氨基、 C_{1-4} 烷氨基羧基氨基、 C_{2-6} 杂环烷基羧基、 C_{3-6} 杂环烷基酮基、 C_{1-2} 烷基羧基、磺酰氨基、磺酰氧基、

氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷基磺酰氨基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰氨基、C₁₋₄烷基磺酰氧基、C₁₋₄烷基氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷氨基羰基氧基、四唑基、三唑基、咪唑基、吗啉基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷基或C₃₋₆杂环烷基氧基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、吡啶基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氘代烷基或C₁₋₃卤代烷基中的一种或多种；

(b) 当 R^{12} 为非氢时, R^{13} 为氰基、醛基、羧基、硼酸基或者取代或非取代的下述基团: C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-4} 烷氨基羰基氨基、 C_{2-6} 杂环烷基羰基、 C_{3-6} 杂环烷基酮基、 C_{1-4} 烷基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、 C_{1-4} 烷基磺酰氨基、 C_{1-4} 烷基氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基氨基磺酰氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰氧基、 C_{1-4} 烷基氨基磺酰氧基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、杂环基、 C_{1-4} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷氨基、 C_{3-6} 杂环烷基氧基、 C_{3-6} 杂环烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{3-6} 杂环烷基或 C_{1-4} 烷基, 其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、吡啶基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基中的一种或多种;

R¹⁴ 为氰基、羧基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄ 烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₄ 烷氨基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基氨基、C₁₋₄ 烷氨基羰基氨基、C₂₋₆ 杂环烷基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基、杂环基、C₃₋₆ 杂环烷基、C₃₋₆ 杂环氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₃₋₆ 杂环烷氧基或 C₁₋₄ 烷基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基中的一种或多种；

R¹⁵为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、羧基或C₁₋₃烷基取代的酰胺基；

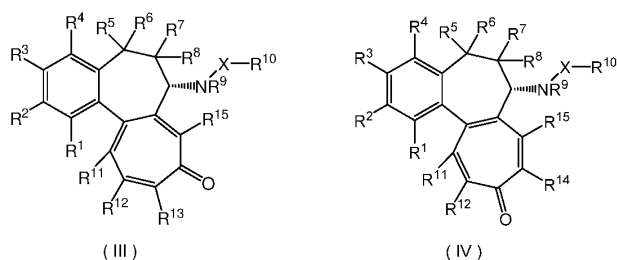
条件是排除以下情况:

(i) 在式 (I) 中, R^1 - R^3 为甲氧基、 R^4 - R^9 为氢、 R^{10} 为甲基、 R^{11} - R^{12} 为氢以及 R^{15} 为氢时, R^{13} 为以下基团: C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、氘代 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、丁基羰基或吗啉基;

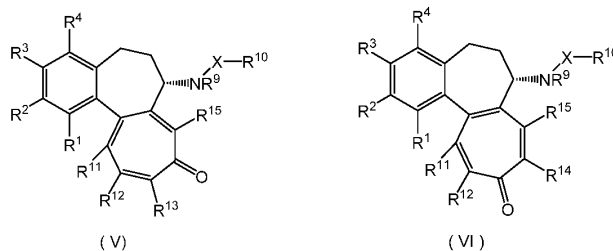
(ii) 在式 (I) 中, R¹-R³ 为甲氧基、R⁴-R⁹ 为氢、R¹⁰ 为氘代甲基、R¹¹ 为氢、R¹² 为氘、R¹³ 为甲氧基和 R¹⁵ 为氘;

(iii) 在式 (I) 中, R¹-R³ 为甲氧基、R⁴-R⁹ 为氢、R¹⁰ 为甲基、R¹¹ 为氢、R¹² 为溴、R¹³ 为甲氧基和 R¹⁵ 为溴。

在一种优选方案中，本发明的化合物选自式（III）或式（IV）所示结构的化合物，



在另一种优选方案中，本发明的化合物选自式（V）或式（VI）所示结构的化合物，



在一种优选方案中，R¹、R²、R³或R⁴分别独立地为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₃烷氧基、醛基、C₁₋₃烷基、取代的C₁₋₃烷氧基或取代的C₁₋₃烷基，其中的取代基选自氘、卤素、C₁₋₃烷基或氰基中的一种或多种；或者，R¹与R²、R²与R³或R³与R⁴相连共同构成-O-R¹⁷-O-基团，所述R¹⁷为C₁₋₅烷基，优选C₁₋₃烷基。

在一种优选方案中，R¹与R²、R²与R³或R³与R⁴相连共同构成-O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-或-O-CH₂CH₂CH₂-O-、-O-CH₂C(CH₃)₂CH₂-O-、-O-C(CH₃)₂C(CH₃)₂-O-基团。

在一种优选方案中，R⁵、R⁶、R⁷或R⁸分别独立地为氢、氘、卤素、氰基、羧基、羟基或氨基。

在一种优选方案中，R⁹为氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄取代烷基，其中的取代基选自氘、羟基、C₁₋₂烷氧基或氰基中的一种或多种。

在一种优选方案中，R¹⁰为C₁₋₄烷基、取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、取代的C₃₋₆环烷基、氨基、C₁₋₄烷氨基、取代的C₁₋₄烷氨基、C₃₋₆环烷氨基、C₁₋₄烷氧基、取代的C₁₋₄烷氧基或乙烯基，或者R⁹-N-X-R¹⁰

构成 基团；其中的取代基选自氘或氰基中的一种或多种。

在一种优选方案中，R¹¹为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、羧基或C₁₋₃烷基取代的酰胺基。

在一种优选方案中，R¹²为氢、氘、卤素、羟基、氰基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、吗啉基、C₁₋₄烷氨基羰基或C₁₋₄烷氧基羰基；其中的取代基选自氘、卤素或氰基中的一种或多种。

在一种优选方案中，当R¹²为氢时，R¹³为氰基、醛基、羧基、硼酸基、取代的C₁₋₄烷氧基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄烷氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、C₁₋₄烷氨基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基氨基、C₁₋₄烷氨基羰基氨基、吡咯烷基羰基、哌嗪基羰基、吗啉基羰基、吡咯烷酮基、噁唑烷酮基、吗啉酮基、C₁₋₄烷基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷基磺酰氨基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基氧基、四唑基、三唑基、咪唑基、吗啉基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷氧基或四氢呋喃基氧基，其中的取代基选自氘、卤素、氰

基、羟基、苯基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氘代烷基或C₁₋₃卤代烷基中的一种或多种。

在一种优选方案中，当R¹²为非氢时，R¹³为氰基、醛基、羧基、硼酸基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄烷氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、C₁₋₄烷氨基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基氨基、C₁₋₄烷氨基羰基氨基、C₂₋₆杂环烷基羰基、C₃₋₆杂环烷基酮基、C₁₋₄烷基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷基磺酰氨基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷基磺酰氧基、C₁₋₄烷基氨基磺酰氧基、杂环基、C₁₋₄烷氨基、C₃₋₆环烷基氨基、四氢呋喃基氧基、四氢呋喃基氨基、C₁₋₄烷基羰基氨基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷基氧基、C₃₋₆杂环烷基或C₁₋₄烷基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氘代烷基或C₁₋₃卤代烷基中的一种或多种。

在一种优选方案中，R¹⁴为氰基、羧基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₄烷氨基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基氨基、C₁₋₄烷氨基羰基氨基、N-吡咯烷基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、杂环基、四氢呋喃基氧基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基氧基或C₁₋₄烷基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、C₁₋₃烷基或C₁₋₃卤代烷基中的一种或多种。

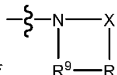
在一种优选方案中，R¹⁵为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、羧基或C₁₋₃烷基取代的酰胺基。

在另一种优选方案中，R¹、R²或R³分别独立地为C₁₋₃烷氧基；或者，R¹与R²或R²与R³相连共同构成-O-R¹⁷-O-基团，所述R¹⁷为C₁₋₂烷基。

在另一种优选方案中，R⁴为氢、氘、卤素或氰基。

在另一种优选方案中，R⁹为氢或C₁₋₃烷基。

在另一种优选方案中，R¹⁰为C₁₋₃烷基、取代的C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、氨基、C₁₋₄烷氨基、C₁₋₃烷氧

基或乙烯基，或者R⁹与N-X-R¹⁰一起构成 基团；其中的取代基选自氘或氰基中的一种或多种。

在另一种优选方案中，R¹¹为氢、氘或卤素。

在另一种优选方案中，R¹²为氢、氘、卤素、氰基、或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₃烷基、C₃₋₅环烷基、C₁₋₃烷氧基、吗啉基、C₁₋₄烷氨基羰基或C₁₋₄烷氧基羰基；其中的取代基选自氘或卤素中的一种或多种。

在另一种优选方案中，当R¹²为氢时，R¹³为氰基、醛基、羧基、硼酸基、取代的C₁₋₄烷氧基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄烷氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、C₁₋₄烷氨基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基氨基、C₁₋₄烷氨基羰基氨基、N-吡咯烷基羰基、哌嗪基羰基、吗啉基羰基、吡咯烷酮基、噁唑烷酮基、3-吗啉酮基、C₁₋₄烷基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷基磺

酰氨基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰氨基、C₁₋₄烷基氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷基氨基羰基氧基、四唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、吗啉基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷氧基或四氢呋喃基氧基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氘代烷基或C₁₋₃卤代烷基中的一种或多种。

在另一种优选方案中，当R¹²为非氢时，R¹³为氰基、醛基、羧基、硼酸基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄烷氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、C₁₋₄烷氨基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基氨基、C₁₋₄烷氨基羰基氨基、吡咯烷酮基、2-噁唑烷酮基、3-吗啉酮基、吡咯烷基羰基、甲基哌嗪基羰基、吗啉基羰基、C₁₋₄烷基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷基磺酰氨基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰氨基、C₁₋₄烷基磺酰氧基、C₁₋₄烷基氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷氨基羰基氧基、杂环基、C₁₋₄烷氨基、C₃₋₆环烷氨基、四氢呋喃基氧基、四氢呋喃基氨基、C₁₋₄烷基羰基氨基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷氧基、C₃₋₆杂环烷基或C₁₋₄烷基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、吡啶基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氘代烷基或C₁₋₃卤代烷基中的一种或多种。

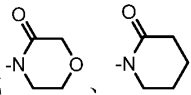
在另一种优选方案中，R¹⁴为氰基、羧基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₄烷氨基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基氨基、C₁₋₄烷氨基羰基氨基、N-吡咯烷基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、杂环烷基、四唑基、三唑基、四氢呋喃基氧基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷氧基或C₁₋₄烷基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、C₁₋₃烷基或C₁₋₃卤代烷基中的一种或多种。

在另一种优选方案中，R¹⁴为氰基、羧基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₄烷氨基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基氨基、C₁₋₄烷氨基羰基氨基、N-吡咯烷基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、吡咯烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌嗪基、吗啉基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、六氢嘧啶基、四唑基、三唑基、四氢呋喃基氧基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷氧基或C₁₋₄烷基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、C₁₋₃烷基或C₁₋₃卤代烷基中的一种或多种；

在另一种优选方案中，R¹⁵为氢、氘、卤素、甲基、乙基、卤代甲基或卤代乙基。

在另一种优选方案中，R⁹为氢、甲基或乙基。

在另一种优选方案中，R¹⁰为甲基、乙基、环丙基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、

甲氧基、乙氧基、氰基甲基或氰基乙基，或者R⁹与N-X-R¹⁰一起构成  基团。

在另一种优选方案中，R¹²为氢、氘、甲基、乙基、卤素、氰基、甲氧基、乙氧基、吗啉基、氨基羰基、苯基氨基羰基、甲基氨基羰基、甲酸甲酯基或甲酸乙酯基。

在另一种优选方案中，当R¹²为氢时，R¹³为氰基、醛基、羧基、硼酸基、卤代甲氧基、卤代乙氧基、氘代甲氧基、氘代乙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、甲基氨基羰基、氘代甲基氨基羰基、卤代甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、二甲氨基羰基、甲氧基羰基氨基、乙

氧基羰基氨基、(甲氧基羰基)(甲基)氨基、甲基氨基羰基氨基、乙基氨基羰基氨基、二甲氨基羰基氨基、吡咯烷基羰基、氧基吡咯烷基羰基、哌嗪基羰基、甲基哌嗪基羰基、吗啉基羰基、吡咯烷酮基、2-噁唑烷酮基、3-吗啉酮基、甲基羰基、乙基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、羟基磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基、甲基氨基磺酰基、甲基氨基磺酰氨基、甲基氨基磺酰氧基、N-乙基甲基氨基羰基氧基、四唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、吗啉基、甲硫基、乙硫基、卤代甲硫基、卤代乙硫基、氘代甲硫基、氘代乙硫基或四氢呋喃氧基。

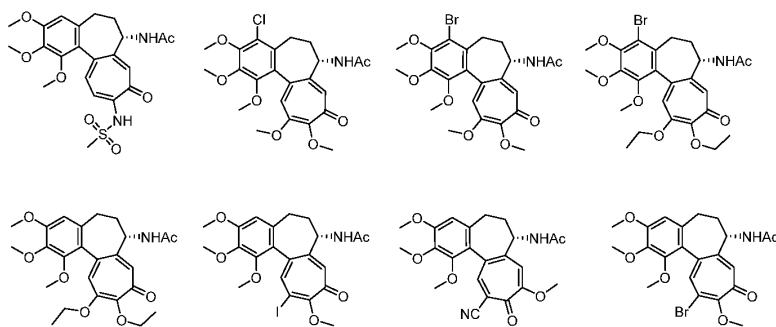
在另一种优选方案中，当 R^{12} 为非氢时， R^{13} 为氧基、醛基、羧基、硼酸基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氨基羰基、二甲氨基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、乙基氨基羰基、卤代甲基氨基羰基、氘代甲基氨基羰基、(甲氧基羰基)(甲基)氨基、甲基氨基羰基氨基、乙基氨基羰基氨基、二甲氨基羰基氨基、吡咯烷基羰基、氧基吡咯烷基羰基、哌嗪基羰基、甲基哌嗪基羰基、吗啉基羰基、吡咯烷酮基、2-噁唑烷酮基、3-吗啉酮基、甲基羰基、乙基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、羟基磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基、甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基、甲基氨基磺酰氨基、甲基氨基磺酰氧基、N-乙基甲基氨基羰基氧基、四唑基、三唑基、甲氨基基、乙氨基基、四氢呋喃氧基、四氢呋喃氨基、甲基羰基氨基、甲氧基、卤代甲氧基、氘代甲氧基、乙氧基、卤代乙氧基、氘代乙氧基、甲硫基、卤代甲硫基、氘代甲硫基、乙硫基、卤代乙硫基、氘代乙硫基、四氢呋喃基、哌嗪基、哌啶基、甲基哌啶基、咪唑基、吡唑基、吗啉基、吡咯烷基、四氢吡唑基、吗啉基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、卤代甲基或卤代乙基。

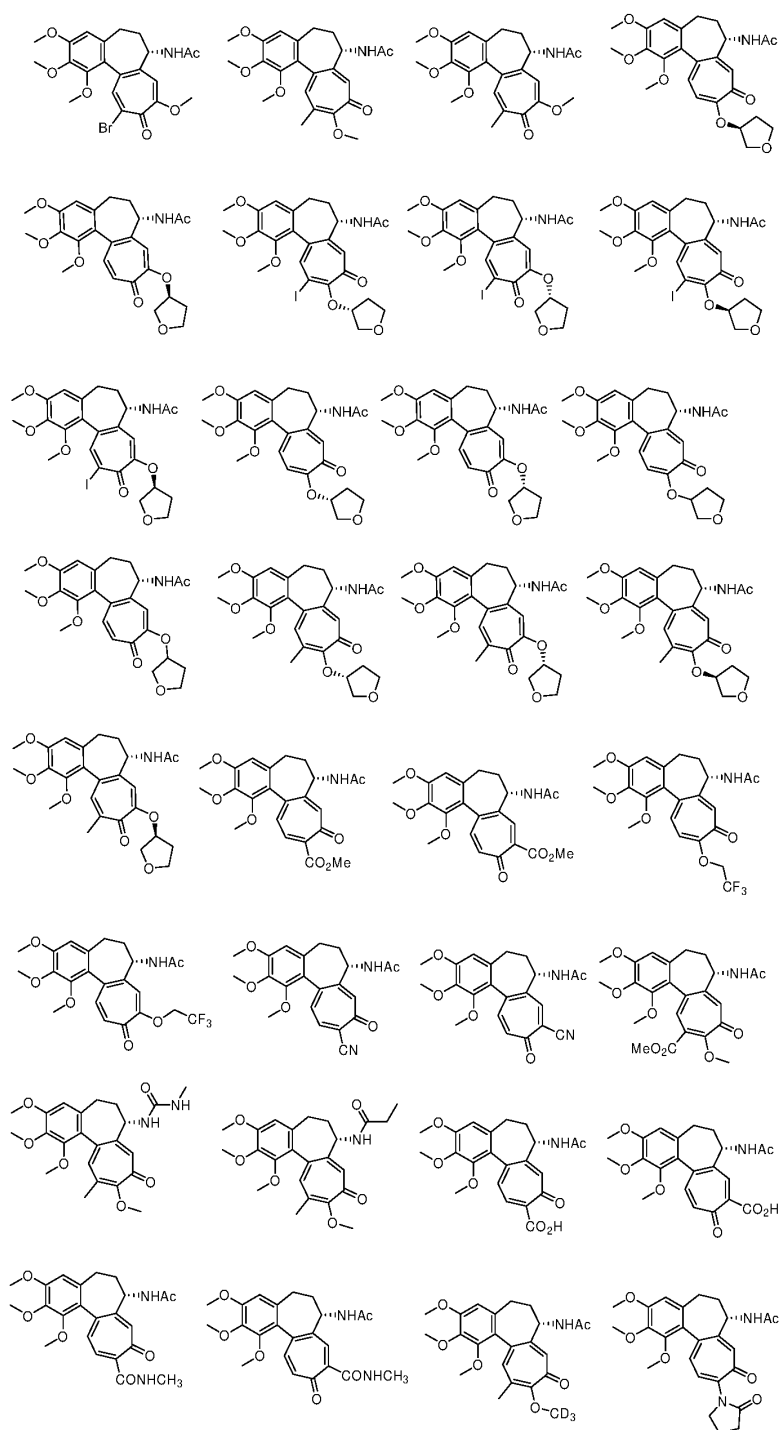
在另一种优选方案中， R^{11} 为氢或氘。

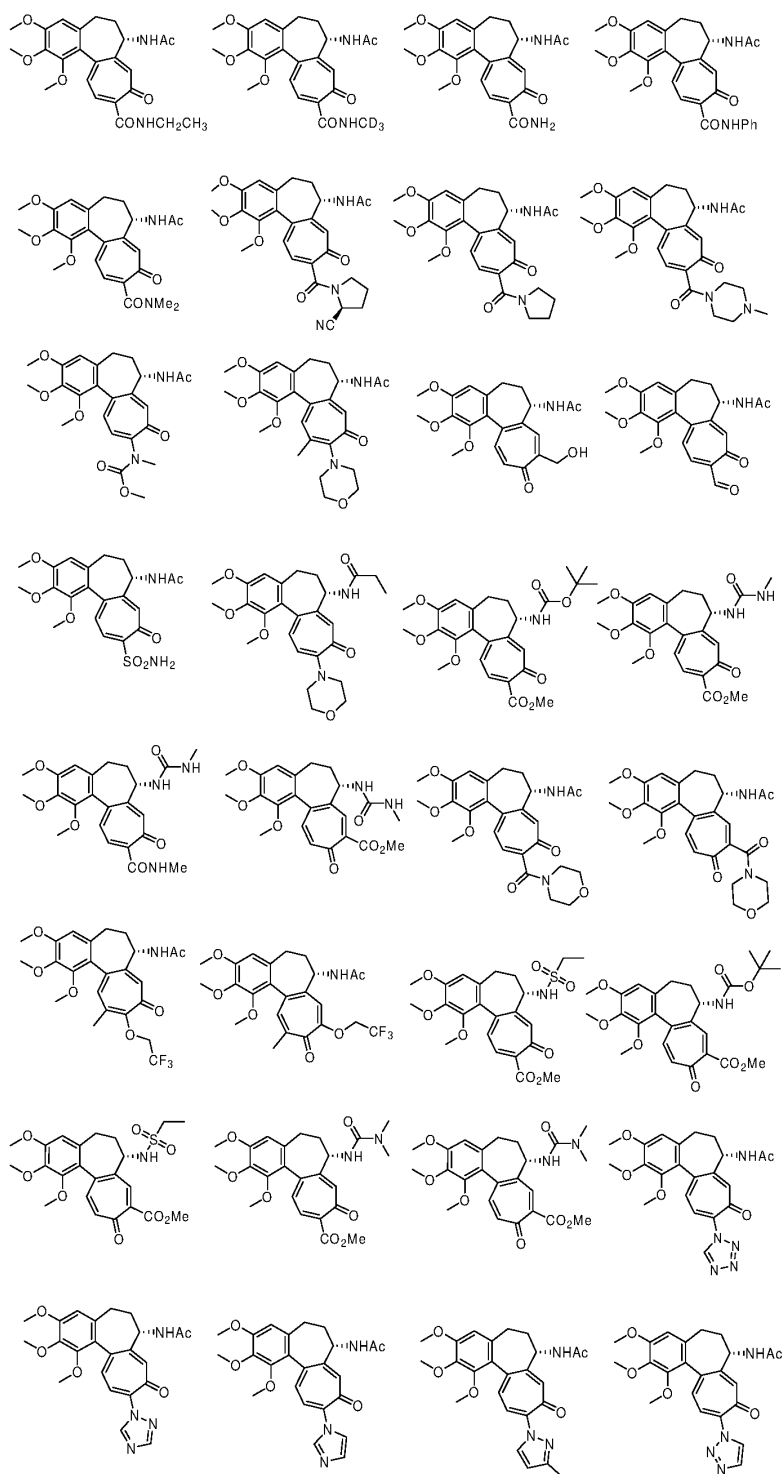
在另一种优选方案中， R^{14} 为甲氨基羰基、二甲氨基羰基、氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、羧基、N-吡咯烷基羰基、吡咯烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌嗪基、吗啉基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、六氢嘧啶基、四唑基、三唑基、四氢呋喃基氧基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、卤代甲氧基、卤代乙氧基、氘代甲氧基、氘代乙氧基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、吗啉基、卤代甲基或卤代乙基。

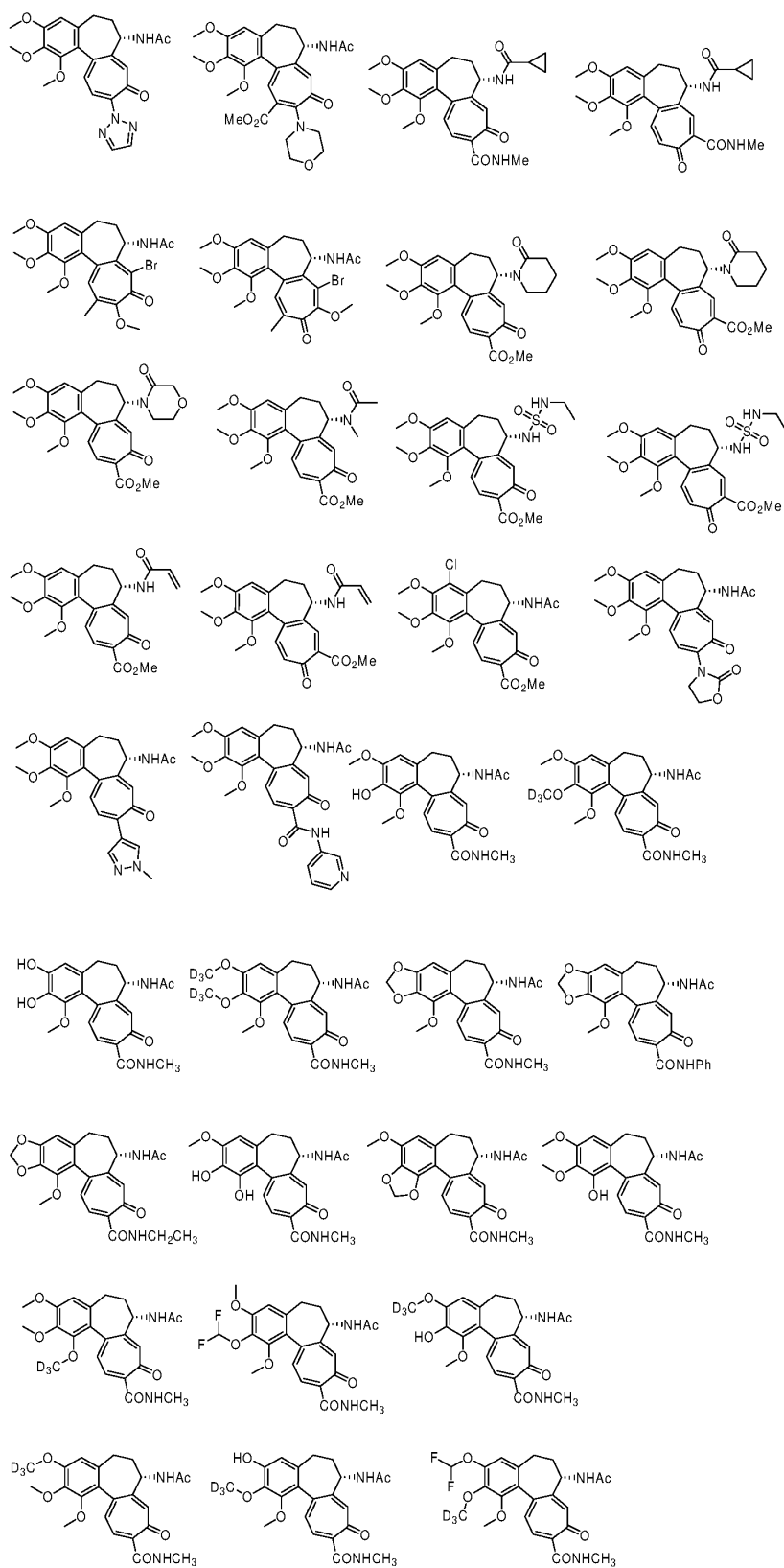
在另一种优选方案中， R^{15} 为氢、氘、甲基、乙基、卤代甲基或卤代乙基。

本发明所涉及的化合物、异构体或其药学上可接受的盐，其中，化合物具体可以选自：









除非另有说明，下列用在权利要求书和说明书中的术语有如下含义：

“氢”，是指氕 (^1H)，它是氢元素的主要稳定同位素。

“氘”，是指氢的一种稳定形态同位素，也被称为重氢，其元素符号为 D 。

“卤素”，是指氟原子，氯原子，溴原子或碘原子。

“氰基”，表示 $-\text{CN}$ 基团。

“烷基”，表示 1-20 个碳原子的饱和的脂烃基，包括直链和支链基团（本申请书中提到的数字范围，例如“1-20”，是指该基团，此时为烷基，可以含 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等，直至包括 20 个碳原子）。含 1-4 个碳原子的烷基称为低级烷基。当低级烷基没有取代基时，称其为未取代的低级烷基。更优选的是，烷基是有 2-5 个碳原子的中等大小的烷基。本发明中的烷基例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基等。最好是，烷基为有 2-4 个碳原子的低级烷基，例如乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基或叔丁基等。烷基可以是取代的或未取代的。在基团的解释中，使用 R' 来代表烷基。取代烷基是指烷基中的一个或多个 H 原子被其他基团所取代的基团。卤代烷基是指烷基中的一个或多个 H 原子被卤素所取代的基团。

“烷氧基”，表示 $-\text{OR}'$ 基团，即 $-\text{O}-$ （未取代的烷基）和 $-\text{O}-$ （未取代的环烷基）基团，其进一步表示 $-\text{O}-$ （未取代的烷基）。其代表性实施例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。取代烷氧基是指烷氧基中的一个或多个 H 原子被其他基团所取代的基团。

“烷硫基”，表示 $-\text{SR}'$ ，即 $-\text{S}-$ （未取代的烷基）和 $-\text{S}-$ （未取代的环烷基）基团，其进一步表示 $-\text{S}-$ （未取代的烷基）。其代表性实施例包括但不限于甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、环丙硫基、环丁硫基、环戊硫基、环己硫基等。取代烷硫基是指烷硫基中的一个或多个 H 原子被其他基团所取代的基团。

“烷氨基”，表示 $-\text{NHR}'$ 或 $-\text{N}(\text{R}'^1)(\text{R}'^2)$ 基团，即氨基中的一个 H 原子或者两个 H 原子被烷基所取代的基团。 C_{1-4} 烷氨基中的 C_{1-4} 是指整个基团中含有 1-4 个 C 原子数。其代表性实施例包括但不限于：甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、 N,N -二甲氨基、 N,N -二乙氨基、 N,N -二丙氨基、甲基乙基氨基、甲基丙基氨基、乙基丙基氨基等。

“环烷氨基”，表示 $-\text{NH}-$ 环烷基或 $-\text{N}(\text{环烷基 } 1)(\text{环烷基 } 2)$ 基团，即氨基中的一个 H 原子或者两个 H 原子被环烷基所取代的基团。 C_{3-6} 环烷氨基中的 C_{3-6} 是指整个基团中含有 3-6 个 C 原子数。其代表性实施例包括但不限于：环丙烷基氨基、环丁烷基氨基、环戊烷基氨基等。

“环烷基”，表示具有 3 个以上 C 原子的单环或双环烷基，包括但不限于环丙基、环戊基、环己基、二环庚基。

“羰基”，表示 $\text{C}=\text{O}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团。

“羟基”，表示 $-\text{OH}$ 基团。

“醛基”，表示 $-\text{CH}(=\text{O})$ 基团。

“羧基”，表示-COOH 基团。

“酯基”，表示-COOR' 基团，即-COO-烷基。C₂₋₆ 酯基中的 C₂₋₆ 表示整个酯基中含有 2-6 个 C 原子，例如 C₂ 酯基表示甲酸甲酯、C₆ 酯基表示甲酸戊酯；常见的酯基包括但不限于甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯、甲酸异丙酯、甲酸正丁酯、甲酸异丁酯等。

“酰胺基”，表示-NH(C=O) 基团。取代的酰胺基表示酰胺基中的 H 原子被其他基团所取代。

“硝基”，表示-NO₂ 基团。

“氨基”，表示-NH₂ 基团。

“乙烯基”，表示-CH=CH₂ 基团。

“烷氨基羰基”，表示-C(=O)-NH-R' 或 -CO-N(R')₂ 基团，即-C(=O)-NH-烷基或者-C(=O)-N(烷基)₂ 基团。其中当 N 上有两个烷基时，这两个烷基可以相同，也可以不相同。C₁₋₄ 烷氨基羰基中的 C₁₋₄ 是指该基团中，作为羰基取代基的“C₁₋₄ 烷氨基”的 C 原子数为 1-4。其代表性实施例包括但不限于甲氨基羰基、乙氨基羰基、丙氨基羰基、异丙氨基羰基、丁氨基羰基、N,N-二甲氨基羰基、N,N-二乙氨基羰基、N,N-二丙氨基羰基、甲基乙氨基羰基、甲基丙氨基羰基、乙基丙氨基羰基等。

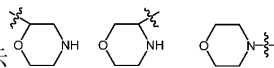
“烷氧基羰基”，表示-COOR' 基团，即-C(=O)-O-烷基，它习惯上又被称为酯基。C₁₋₄ 烷氧基羰基中的 C₁₋₄ 是指该基团中，作为羰基取代基的“烷氧基”的 C 原子数为 1-4。其代表性实施例包括但不限于甲氧基羰基（又称甲酸甲酯基）、乙氧基羰基（又称甲酸乙酯基）、丙氧基羰基（又称甲酸丙酯基）等。

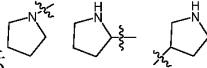
“氨基羰基”，表示-C(=O)-NH₂ 基团。“苯基氨基羰基”，表示-C(=O)-NHPh 或 -C(=O)-N(Ph)₂ 基团，其中 Ph 为苯基。

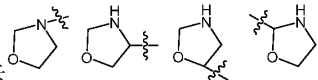
“烷基羰基”，表示-C(=O)-R' 基团。C₁₋₄ 烷基羰基中的 C₁₋₄ 是指该基团中，作为羰基取代基的“烷基”的 C 原子数为 1-4。其代表性实施例包括但不限于甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基等。

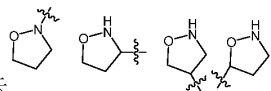
“烷氧基羰基氨基”，表示-NH-C(=O)-OR' 基团，即-NH-C(=O)-O-烷基团。C₁₋₄ 烷氧基羰基氨基中的 C₁₋₄ 是指该基团中的作为羰基氨基取代基的“烷氧基”的 C 原子数为 1-4。其代表性实施例包括但不限于甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基等。

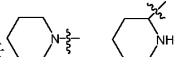
“烷氨基羰基氨基”，表示-NH-C(=O)-NHR' 或 -NH-C(=O)-N(R')₂ 基团。其中当 N 上有两个烷基时，这两个烷基可以相同，也可以不相同。C₁₋₄ 烷氨基羰基氨基中的 C₁₋₄ 是指该基团中的烷氨基的 C 原子数为 1-4。其代表性实施例包括但不限于甲氨基羰基氨基、乙氨基羰基氨基、丙氨基羰基氨基、异丙氨基羰基氨基、丁氨基羰基氨基、N,N-二甲氨基羰基氨基、N,N-二乙氨基羰基氨基、N,N-二丙氨基羰基氨基、甲基乙氨基羰基氨基、甲基丙氨基羰基氨基、乙基丙氨基羰基氨基等。

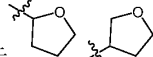
“吗啉基”，表示  中的一个。

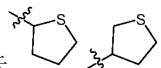
“吡咯烷基”，表示  中的一个。

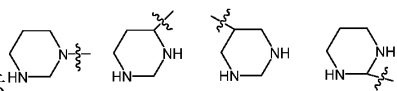
“噁唑烷基”，表示  中的一个。

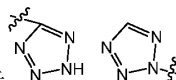
“异噁唑烷基”，表示  中的一个。

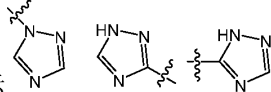
“哌啶基”，表示  中的一个。

“四氢呋喃基”，表示  中的一个。

“四氢噻吩基”，表示  中的一个。

“六氢嘧啶”，表示  中的一个。

“四唑基”，表示  中的一个。

“三唑基”，表示  中的一个。

“杂环烷基”，表示具有一个或多个 O、N、S、P 等杂原子作为环原子的环状饱和烷基，其代表性实施例包括但不限于吡咯烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、六氢嘧啶基等。

“杂环烷基羰基”，表示“-C(=O)-杂环烷基”基团。C₂₋₆ 杂环烷基羰基中的 C₂₋₆ 是指作为羰基取代基的杂环中的 C 原子数为 2-6。其代表性实施例包括但不限于吡咯烷基羰基、噁唑烷基羰基、异噁唑烷基羰基、哌啶基羰基、吗啉基羰基、哌嗪基羰基、四氢呋喃基羰基、四氢噻吩基羰基、六氢嘧啶基羰基等。

“杂环烷基酮基”，表示在杂环烷基的环原子上具有酮基(C=O)的基团，其代表性实施例包括但不限于吡咯烷酮基、噁唑烷酮基、异噁唑烷酮基、吗啉酮基、哌嗪酮基、哌啶酮基、四氢噻吩酮基等。

“磺酰氨基”，表示-NH-S(O)₂-OH 基团。

“磺酰氧基”，表示-O-S(O)₂-OH 基团。

“氨基磺酰基”，表示-S(O)₂-NH₂ 基团。

“氨基磺酰氧基”，表示-O-S(O)₂-NH₂ 基团。

“烷基磺酰氨基”，表示-NH-S(O)₂-R 基团。“C₁₋₄ 烷基磺酰氨基”中的 C₁₋₄ 是指作为磺酰氨基取代基

的烷基的 C 原子数为 1-4。其代表性实施例包括但不限于甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基、丙基磺酰氨基等。

“烷基氨基磺酰基”，表示 $-S(O)_2-NHR'$ 或 $-S(O)_2-N(R')_2$ 基团，其中当 N 上有两个烷基时，这两个烷基可以相同，也可以不相同。“ C_{1-4} 烷基氨基磺酰基”中的 C_{1-4} 是指作为氨基磺酰基取代基的烷基的 C 原子数为 1-4。其代表性实施例包括但不限于甲氨基磺酰基、乙氨基磺酰基、丙氨基磺酰基、异丙氨基磺酰基、丁氨基磺酰基、*N,N*-二甲氨基磺酰基、*N,N*-二乙氨基磺酰基、甲基乙基氨基磺酰基等。

“烷基氨基磺酰氨基”，表示 $-NH-S(O)_2-NHR'$ 或 $-NH-S(O)_2-N(R')_2$ 基团，其中当 N 上有两个烷基时，这两个烷基可以相同，也可以不相同。“ C_{1-4} 烷基氨基磺酰氨基”中的 C_{1-4} 是指作为氨基磺酰氨基的取代基的烷基的 C 原子数为 1-4。其代表性实施例包括但不限于甲氨基磺酰基氨基、乙氨基磺酰基氨基、丙氨基磺酰基氨基、异丙氨基磺酰基氨基、丁氨基磺酰基氨基、*N,N*-二甲氨基磺酰基氨基、*N,N*-二乙氨基磺酰基氨基、甲基乙基氨基磺酰基氨基等。

“烷基磺酰氧基”，表示 $-O-S(O)_2-R'$ 基团。“ C_{1-4} 烷基磺酰氧基”中的 C_{1-4} 是指作为磺酰氧基的取代基的烷基的 C 原子数为 1-4。其代表性实施例包括但不限于甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、丙基磺酰氧基等。

“烷基氨基磺酰氧基”，表示 $-O-S(O)_2-NHR'$ 或 $-O-S(O)_2-N(R')_2$ 基团。其中当 N 上有两个烷基时，这两个烷基可以相同，也可以不相同。“ C_{1-4} 烷基氨基磺酰氧基”中的 C_{1-4} 是指作为氨基磺酰氧基的取代基的烷基的 C 原子数为 1-4。其代表性实施例包括但不限于甲氨基磺酰基氧基、乙氨基磺酰基氧基、丙氨基磺酰基氧基、异丙氨基磺酰基氧基、丁氨基磺酰基氧基、*N,N*-二甲氨基磺酰基氧基、*N,N*-二乙氨基磺酰基氧基、甲基乙基氨基磺酰基氧基等。

“烷基羰基氧基”，表示 $-O-C(=O)-NHR'$ 或 $-O-C(=O)-N(R')_2$ 基团。其中当 N 上有两个烷基时，这两个烷基可以相同，也可以不相同。“ C_{1-4} 烷基羰基氧基”中的 C_{1-4} 是指作为氨基羰基氧基的取代基的烷基的 C 原子数为 1-4。其代表性实施例包括但不限于甲氨基羰基氧基、乙氨基羰基氧基、丙氨基羰基氧基、异丙氨基羰基氧基、丁氨基羰基氧基、*N,N*-二甲氨基羰基氧基、*N,N*-二乙氨基羰基氧基、甲基乙基氨基羰基氧基等。

“环烷基”，表示“-O-环烷基”基团。“ C_{3-6} 环烷基”中的 C_{3-6} 是指该基团中含有的 C 原子数为 3-6。其代表性实施例包括但不限于环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基等。

“杂环烷基氧基”，表示“-O-杂环烷基”基团。 C_{3-6} 杂环烷基氧基中的 C_{3-6} 是指该基团中含有的 C 原子数为 3-6。其代表性实施例包括但不限于吡咯烷基氧基、噁唑烷基氧基、异噁唑烷基氧基、哌嗪基氧基、吗啉基氧基、哌啶基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢噻吩氧基、六氢嘧啶氧基等。

“杂环烷基氨基”，表示 $-NH$ -杂环烷基或 $-N$ (杂环烷基) $_2$ 基团。 C_{3-6} 杂环烷基氨基中的 C_{3-6} 是指该基团中含有的 C 原子数为 3-6。其代表性实施例包括但不限于吡咯烷基氨基、噁唑烷基氨基、异噁唑烷基氨基、哌嗪基氨基、吗啉基氨基、哌啶基氨基、四氢呋喃基氨基、四氢噻吩基氨基、六氢嘧啶基氨基等。

“烷基羰基氨基”，表示-NH-C(=O)-R'基团。C₁₋₄烷基羰基氨基中的C₁₋₄是指作为羰基氨基取代基的烷基中含有的C原子数为3-6。其代表性实施例包括但不限于甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、丁基羰基氨基、异丁基羰基氨基等。

“杂环基”，表示除了C原子外还有N、O、S、P等杂原子作为环原子的环状基团，包括杂环烷基和杂环芳基。按环原子的数目分，它可以包括三元杂环基、四元杂环基、五元杂环基、六元杂环基、苯并杂环基等。常见的三元杂环基有：环氧乙烷基、环硫乙烷基等。四元杂环基有：四唑基、β-丙内酯、β-丙内酰胺等。五元杂环基有：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、四唑基、三唑基等。六元杂环基有：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基等。稠环杂环基有：吲哚基、喹啉基、蝶啶基、吡啶基等。

“硼酸基”，表示-B(OH)₂基团。

“药学上可接受的盐”，是包含通式(I)的化合物与有机酸或无机酸形成的盐，表示保留母体化合物的生物有效性和性质的那些盐。这类盐包括：

(1) 与酸成盐，通过母体化合物的游离碱与无机酸或有机酸的反应而得，无机酸例如（但不限于）盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、偏磷酸、硫酸、亚硫酸和高氯酸等，有机酸例如（但不限于）乙酸、丙酸、丙烯酸、草酸、(D)或(L)苹果酸、富马酸、马来酸、羧基苯甲酸、γ-羧基丁酸、甲氧基苯甲酸、邻苯二甲酸、甲磺酸、乙磺酸、萘-1-磺酸、萘-2-磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、扁桃酸、琥珀酸或丙二酸等。

(2) 存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子代替或者与有机碱配位化合所生成的盐，金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子，有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。

“药物组合物”，指的是在此描述的一种或多种化合物或者它们的药学上可接受的盐和前药与其它的化学成分，例如药学上可接受的载体和赋形剂的混合物。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

在下文中，除非特别地限制，作为治疗剂活性成分的式(I)化合物包括它们的所有药学上可接受的盐，它们应当理解为落入本发明的范围内。在本说明书中，仅仅为了方便，将它们简称为“式(I)的化合物”。

本发明包括一种药物组合物，其包含本发明中任一所述化合物、异构体、其药学上可接受的盐或其易水解的前药或酯作为活性成分，辅以药学上可接受的辅料。

本发明的化合物、异构体或其药学上可接受的盐可应用在制备抗炎药物方面，特别是应用在治疗急性痛风性关节炎、痛风或冠状病毒肺炎的药物方面。

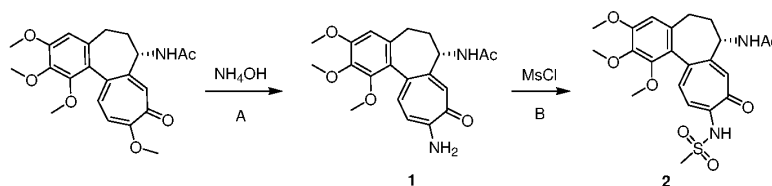
实验发现，本申请的化合物对大鼠痛风性关节炎具有显著的疗效，它能明显改善造模后大鼠的步态，显著降低造模后大鼠的踝关节肿胀率；本申请的化合物还可以降低造模后大鼠膝关节滑膜组织的TNF-α含量、IL-1β含量和IL-6含量，具有优异的对抗炎症因子的效果。本发明的化合物可以应用在多种与炎症相关疾病的治疗方面。因此本申请化合物在抗炎药物，包括治疗关节炎药物，特别是在治疗急性痛风性关

节炎药物、类风湿性关节炎药物、降低炎症因子药物、治疗炎症风暴药物或冠状病毒肺炎药物，等方面具有潜在的应用前景。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步的说明，但本发明的保护范围并不局限于以下各例。

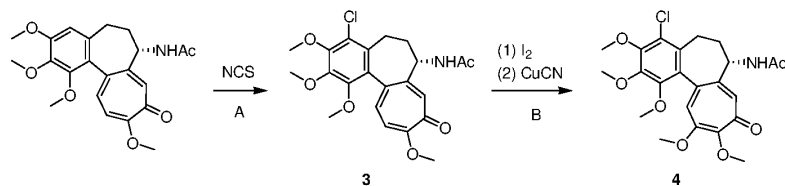
实施例 1: (S)-N-(1,2,3-三甲氧基-10-甲磺酰氨基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (2) 的合成



步骤 A: 将含有秋水仙碱 (800 mg, 2.0 mmol)、浓氨水 (15 mL) 和甲醇 (5 mL) 的混合物在 30℃ 搅拌 40 小时。加入饱和食盐水 (30 mL)，用乙酸乙酯 (40 mL×4) 萃取，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，得 (S)-N-(10-氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (1) (699 mg)。收率为 90.9%。

步骤 B: 向化合物 1 (140 mg, 0.364 mmol) 的吡啶 (7 mL) 溶液中加入甲基磺酰氯 (9 滴)，加完后，所得混合物在 55℃ 搅拌 3 小时。减压蒸除溶剂，加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶，石油醚:乙酸乙酯=1:1~1:6 洗脱)，得 (S)-N-(1,2,3-三甲氧基-10-甲磺酰氨基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (2) (101 mg)。收率为 60.0%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.72 (s, 1H), 8.81 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 4H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 461.1 [M-H]⁻。

实施例 2: (S)-N-(4-氯-1,2,3,10,11-五甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (4) 的合成

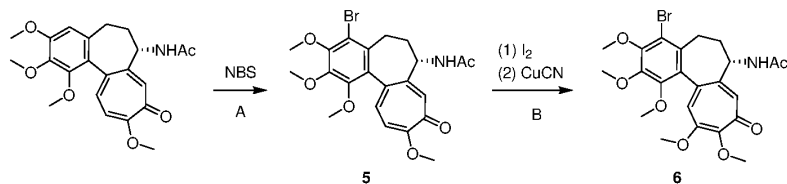


步骤 A: 将含有秋水仙碱 (3.0 g, 7.51 mmol)、NCS (1.30 g, 9.73 mmol) 和乙酸 (30 mL) 的混合物在氮气下 70℃ 搅拌 3.5 小时。减压蒸除大部分溶剂，加入水 (60 mL)，用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取，合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶，乙酸乙酯:甲醇=40:1~10:1 洗脱)，得 (S)-N-(4-氯-1,2,3,10,11-五甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (4)。

搭烯-7-基)乙酰胺 (**3**) (2.50 g)。收率为 76.7%。

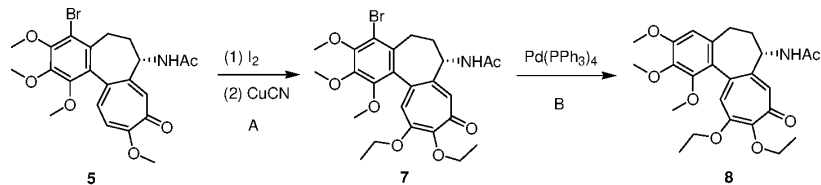
步骤 B: 将含有化合物 **3** (2.70 g, 6.22 mmol)、碘 (2.39 g, 9.42 mmol)、硝酸银 (1.60 g, 9.42 mmol) 和甲醇 (30 mL) 的混合物在 30℃ 搅拌过夜。加入水 (90 mL), 然后滴加饱和硫代硫酸钠溶液直到红棕色消失。用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯: 甲醇=40:1~10:1 洗脱), 得黄色固体 (1.48 g)。取该固体 (600 mg) 溶解于 DMF (6 mL), 然后加入氰化亚铜 (144 mg, 1.61 mmol), 所得混合物在 100℃ 搅拌 3 小时。加入水 (25 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并的有机相依次用水 (15 mL×2) 和饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯: 甲醇=50:1~20:1 洗脱), 得 (S)-N-(4-氯-1,2,3,10,11-五甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基) 乙酰胺 (**4**) (240 mg)。收率为 20.5%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 464.1 [M+H]⁺。

实施例 3: (S)-N-(4-溴-1,2,3,10,11-五甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基) 乙酰胺 (**6**) 的合成



合成化合物 **6** 的实验操作参见实施例 2, 其中实施例 2 步骤 A 中的 NCS 用 NBS 替代。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.98-1.76 (m, 5H)。MS (ESI, m/z): 508.0 [M+H]⁺。

实施例 4: (S)-N-(4-溴-10,11-二乙氧基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基) 乙酰胺 (**7**) 和 (S)-N-(10,11-二乙氧基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基) 乙酰胺 (**8**) 的合成

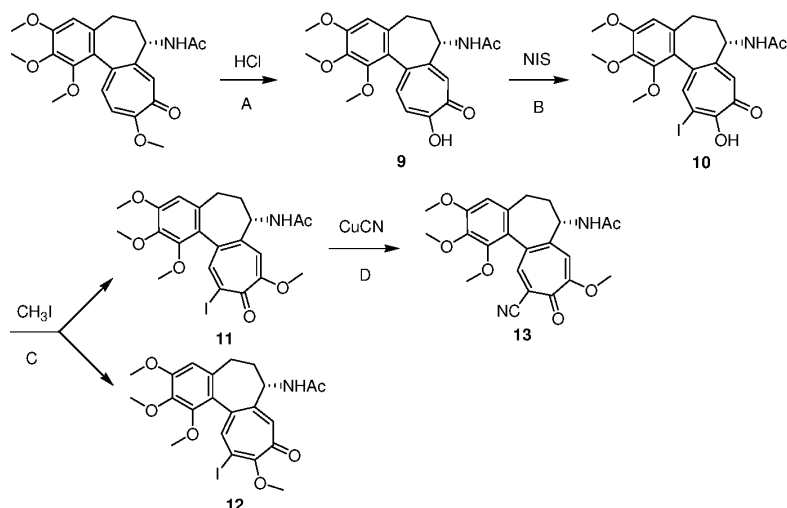


步骤 A: 以化合物 **5** 为原料, 合成化合物 **7** 的实验操作参见实施例 2 中的步骤 B, 其中实施例 2 步骤 B 中的甲醇和硝酸银分别用乙醇和硫酸银替代。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.26-4.08 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.20-3.16 (m,

1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 6H)。MS (ESI, m/z): 536.0 [M+H]⁺。

步骤 B: 向含有化合物 7 (200 mg, 0.373 mmol)、乙醇 (4 mL)、水 (2 mL) 和甲苯 (12 mL) 的混合物中加入二异丙基乙基胺 (120 mg, 0.929 mmol) 和四(三苯基磷)钼 (93 mg, 0.0805 mmol), 加完后, 所得混合物在氮气下回流搅拌过夜。加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相依次用水 (15 mL×2) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯: 甲醇=100:1~30:1 洗脱), 得(S)-N-(10,11-二乙氧基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (8)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.29-4.07 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 4H), 1.33-1.26 (m, 6H)。MS (ESI, m/z): 458.2 [M+H]⁺。

实施例 5: (S)-N-(11-碘-1,2,3,10-四甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (12) 和(S)-N-(11-氰基-1,2,3,9-四甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (13) 的合成



步骤 A: 将含有秋水仙碱 (6.0 g, 15.0 mmol)、水 (165 mL)、浓盐酸 (1.5 mL) 和乙酸 (27.3 mL) 的混合物在 100℃ 搅拌 5 小时。用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 值至 5~6。用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 得(S)-N-(10-羟基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (9) 粗品 (6.40 g)。该化合物不经纯化直接用于下一步反应。

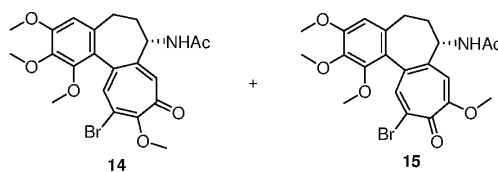
步骤 B: 向化合物 9 粗品 (5.60 g) 的乙腈 (70 mL) 溶液中加入 NIS (3.59 g, 16.0 mmol), 加完后, 所得混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (200 mL), 用 2 M 硫代硫酸钠溶液淬灭过量的 NIS。用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物

经柱层析纯化(200~300目硅胶, 乙酸乙酯:甲醇=80:1~20:1洗脱), 得(S)-N-(10-羟基-11-碘-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺(**10**)(4.0 g)。步骤A和B两步反应总收率为59.6%。

步骤C: 向化合物**10**(3.50 g, 6.85 mmol)的DMF(35 mL)溶液中加入碳酸钾(1.40 g, 10.1 mmol)和碘甲烷(1.19 g, 8.38 mmol), 加完后, 所得混合物在室温下搅拌过夜。加入水(140 mL), 用乙酸乙酯(70 mL×3)萃取。合并的有机相依次用水(40 mL×2)和饱和食盐水(40 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化(200~300目硅胶, 石油醚:乙酸乙酯:甲醇=1:1:0~0:30:1洗脱), 得(S)-N-(11-碘-1,2,3,9-四甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺(**11**)(1.20 g, 乙酸乙酯:甲醇=5:1, $R_f=0.3$)和(S)-N-(11-碘-1,2,3,10-四甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺(**12**)(270 mg, 乙酸乙酯:甲醇=5:1, $R_f=0.5$)。收率分别为33.3%和7.50%。化合物**12**: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 526.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤D: 向化合物**11**(220 mg, 0.419 mmol)的DMF(5 mL)溶液中加入氧化亚铜(100 mg, 1.12 mmol), 加完后, 所得混合物在100℃搅拌3小时。加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并的有机相依次用水(15 mL×2)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化(200~300目硅胶, 乙酸乙酯:甲醇=40:1~10:1洗脱), 得(S)-N-(11-氟基-1,2,3,9-四甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺(**13**)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 3H), 1.91 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 425.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

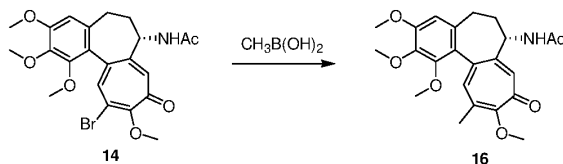
实施例6: (S)-N-(11-溴-1,2,3,10-四甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺(**14**)和(S)-N-(11-溴-1,2,3,9-四甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺(**15**)的合成



以化合物**9**为原料, 合成化合物**14**和**15**的实验操作参见实施例5中的步骤B和C, 其中实施例5步骤B中的NIS用NBS替代。化合物**14**: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.61 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 478.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物**15**: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.72 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.59-2.56 (m,

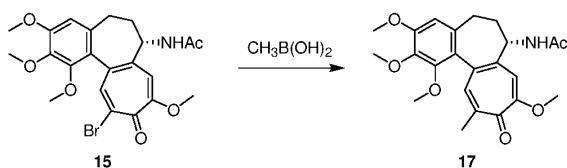
1H), 2.22-2.05 (m, 3H), 1.89 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 478.0 [M+H]⁺。

实施例 7: (S)-N-(1,2,3,10-四甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (16) 的合成



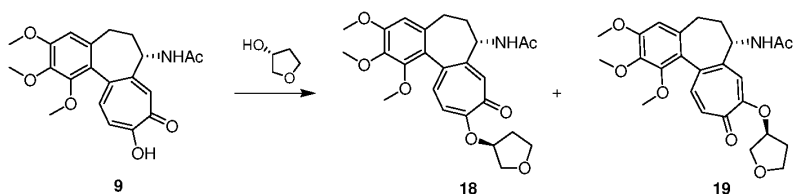
向含有化合物 **14** (150 mg, 0.314 mmol)、甲基硼酸 (38 mg, 0.635 mmol)、碳酸钾 (216 mg, 1.57 mmol) 和甲苯 (10 mL) 的混合物中加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (23 mg, 0.0314 mmol)，加完后，所得混合物在氮气下 100℃ 搅拌过夜。减压蒸除溶剂，产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶，乙酸乙酯: 二氯甲烷: 甲醇 = 1:1:0~30:10:1 洗脱)，得 (S)-N-(1,2,3,10-四甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (**16**)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.63 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 9H), 3.66 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 1H)。MS (ESI, m/z): 414.1 [M+H]⁺。

实施例 8: (S)-N-(1,2,3,9-四甲氧基-11-甲基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (17) 的合成



以化合物 **15** 为原料，合成化合物 **17** 的实验操作参见实施例 7。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 9H), 3.58 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 4H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 414.1 [M+H]⁺。

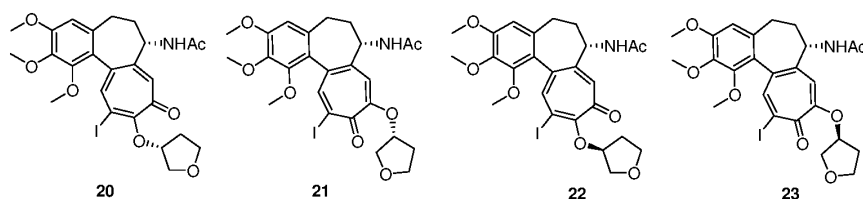
实施例 9: N-[(S)-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-[(S)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (18) 和 N-[(S)-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-9-[(S)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (19) 的合成



在氮气下，向化合物 **9** (500 mg, 1.30 mmol)、三苯基磷 (1.02 g, 3.89 mmol) 和 (R)-3-羟基四氢呋喃 (137 mg, 1.56 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中加入偶氮二甲酸二异丙酯 (787 mg, 3.89 mmol)，加完后，

所得混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸除溶剂，产物经制备 HPLC 和 SFC 纯化，得 N-[(S)-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-[(S)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (18) 和 N-[(S)-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-9-[(S)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (19)。化合物 18: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.15-5.13 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 5H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 456.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物 19: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 9H), 3.56 (s, 3H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 3H), 1.93-1.87 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 456.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

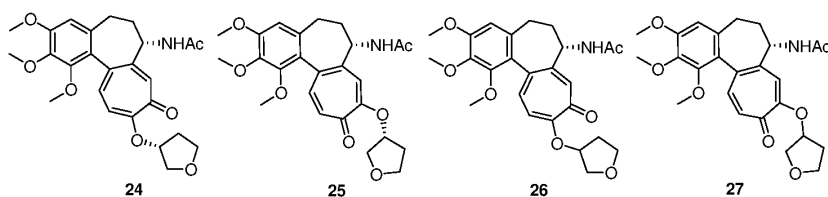
实施例 10: N-[(S)-11-碘-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-[(R)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (20)、N-[(S)-11-碘-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-9-[(R)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (21)、N-[(S)-11-碘-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-[(S)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (22) 和 N-[(S)-11-碘-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-9-[(S)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (23) 的合成



以化合物 10 和(S)-3-羟基四氢呋喃 (或(R)-3-羟基四氢呋喃) 为原料，合成化合物 20 和 21、22 和 23 的实验操作参见实施例 9。化合物 20: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.02-3.83 (m, 9H), 3.73 (s, 3H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 1H)。MS (ESI, m/z): 582.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物 21: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 10H), 3.72 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 582.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物 22: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.64-5.62 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 7H), 3.74 (s, 3H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 5H)。MS (ESI, m/z): 582.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物 23: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.31 (s, 1H),

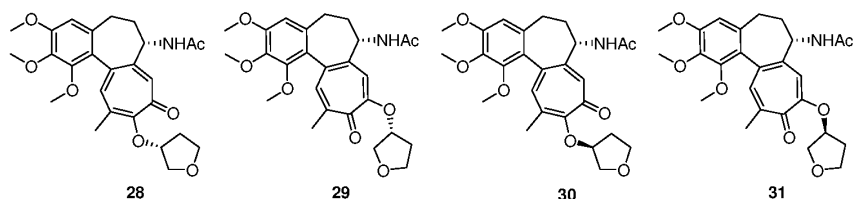
5.25 (s, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.06-3.85 (m, 10H), 3.72 (s, 3H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 582.1 [M+H]⁺。

实施例 11: N-[(S)-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-[(R)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (24)、N-[(S)-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-9-[(R)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (25)、(S)-N-(1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-[(四氢呋喃-3-基)氧基]-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚二烯-7-基)乙酰胺 (26) 和 (S)-N-(1,2,3-三甲氧基-10-氧代-9-[(四氢呋喃-3-基)氧基]-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚二烯-7-基)乙酰胺 (27) 的合成



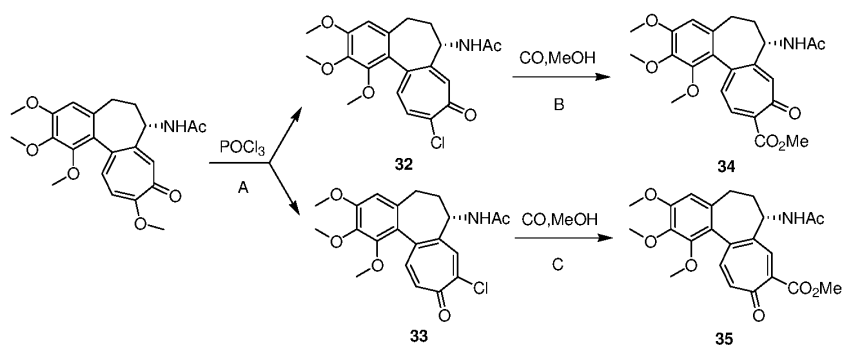
以化合物 9 和 (S)-3-羟基四氢呋喃 (或 3-羟基四氢呋喃) 为原料, 合成化合物 24、25、26 和 27 的实验操作参见实施例 9。化合物 24: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 5H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 456.4 [M+H]⁺。化合物 25: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.81-3.74 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 4H), 1.88 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 456.4 [M+H]⁺。化合物 26: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 9H), 3.52 (s, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 456.1 [M+H]⁺。化合物 27: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.68-8.65 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.91-3.74 (m, 10H), 3.56 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 456.2 [M+H]⁺。

实施例 12: N-[(S)-1,2,3-三甲氧基-11-甲基-9-氧代-10-[(R)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (28)、N-[(S)-1,2,3-三甲氧基-11-甲基-10-氧代-9-[(R)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (29)、N-[(S)-1,2,3-三甲氧基-11-甲基-9-氧代-10-[(S)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (30) 和 N-[(S)-1,2,3-三甲氧基-11-甲基-10-氧代-9-[(S)-四氢呋喃-3-基]氧基]-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (31) 的合成



分别以化合物 **20** (或 **21**、**22**、**23**) 为原料, 合成化合物 **28** (或 **29**、**30**、**31**) 的实验操作参见实施例 7。化合物 **28**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.93-3.63 (m, 10H), 3.58 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 4H), 2.15-1.98 (m, 3H), 1.85-1.77 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 470.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物 **29**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.97-3.74 (m, 10H), 3.57 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18-1.97 (m, 4H), 1.87 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 470.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物 **30**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.90-3.73 (m, 10H), 3.58 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 4H), 2.07-1.90 (m, 3H), 1.84-1.76 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 470.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物 **31**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 9H), 3.58 (s, 3H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.94-1.88 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 470.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 13: (S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (**34**) 和 (S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酸甲酯 (**35**) 的合成



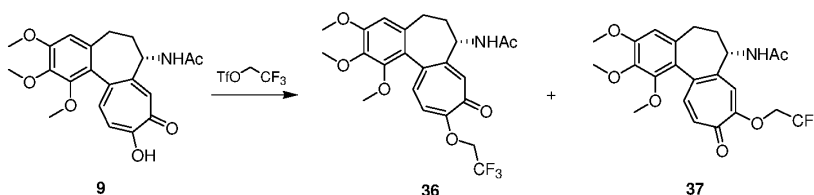
步骤A: 将含有三氯氧磷 (800 mg, 5.22 mmol)、秋水仙碱 (2.0 g, 5.01 mmol) 和 DMF (40 mL) 的混合物在室温下搅拌4小时。用冷水 (100 mL) 淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300目硅胶, 二氯甲烷: 甲醇=30:1~10:1洗脱), 得(S)-N-(10-氯-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-

基)乙酰胺 (32) 和(S)-N-(9-氯-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (33)。

步骤B: 向化合物32 (2.40 g, 5.94 mmol) 的甲醇 (40 mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (768 mg, 5.94 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氧化钨 (1.0 g, 1.37 mmol), 加完后, 所得混合物在一氧化碳 (50 psi) 下80℃搅拌过夜。然后通过制备HPLC和SFC分离, 得(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (34)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 428.0 [M+H]⁺。

步骤C的实验操作参见步骤B, 得(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酸甲酯 (35)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.24 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.26-2.05 (m, 3H), 1.84 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 428.1 [M+H]⁺。

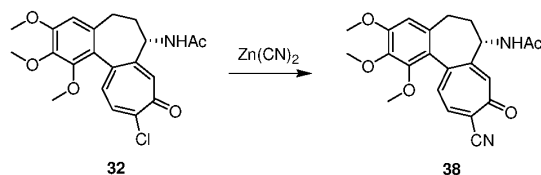
实施例 14: (S)-N-{1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (36) 和(S)-N-{1,2,3-三甲氧基-10-氧代-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (37) 的合成



将含有化合物9 (500 mg, 1.30 mmol)、碳酸钾 (717 mg, 5.19 mmol)、乙腈 (1.5 mL)、2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯 (602 mg, 2.59 mmol) 和DMF (3.5 mL) 的混合物在150℃微波反应1.5小时。加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备HPLC和SFC分离, 得(S)-N-{1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (36) (290 mg) 和(S)-N-{1,2,3-三甲氧基-10-氧代-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (37) (46 mg)。收率分别为47.7%和7.57%。化合物36: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.08 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.94-4.78 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 468.1 [M+H]⁺。化合物37: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.93-4.76 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.60-2.56

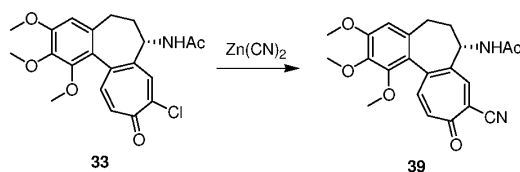
(m, 1H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.87 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 468.0 [M+H]⁺。

实施例 15: (S)-N-(10-氰基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (38) 的合成



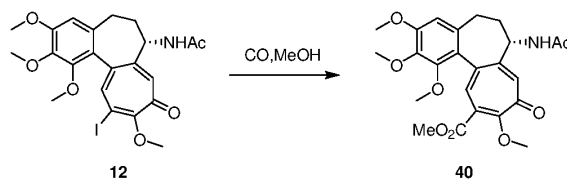
将含有化合物 **32** (1.0 g, 2.48 mmol)、氰化锌 (880 mg, 7.49 mmol)、四(三苯基膦)钯 (572 mg, 0.495 mmol) 和 DMF (20 mL) 在氮气下 100℃ 搅拌 1 小时。冷却到室温, 加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备 HPLC 和 SFC 分离, 得 (S)-N-(10-氰基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (**38**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 395.4 [M+H]⁺。

实施例 16: (S)-N-(9-氰基-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (39) 的合成



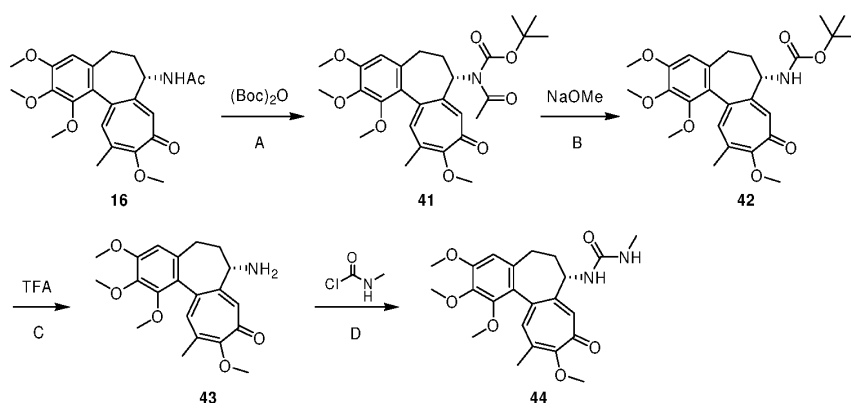
以化合物 **33** 为原料, 合成化合物 **39** 的实验操作参见实施例 15。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 3H), 1.87 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 395.3 [M+H]⁺。

实施例 17: (S)-7-乙酰氨基-1,2,3,10-四甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-11-甲酸甲酯 (40) 的合成



以化合物 **12** 为原料, 合成化合物 **40** 的实验操作参见实施例 13 中的步骤 B。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 458.4 [M+H]⁺。

实施例 18: (S)-1-甲基-(1,2,3,10-四甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)脲 (44) 的合成



步骤A: 将含有化合物**16** (1.35 g, 3.27 mmol)、三乙胺 (330 mg, 3.27 mmol)、DMAP (800 mg, 6.55 mmol)、碳酸酐二叔丁酯 (2.30 g, 10.5 mmol) 和乙腈 (13 mL) 的混合物在80℃搅拌2小时, 再加入碳酸酐二叔丁酯 (1.40 g, 6.41 mmol), 然后在回流下搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300目硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=2:3洗脱), 得 (S)-乙酰基(1,2,3,10-四甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)氨基甲酸叔丁酯 (**41**) (921 mg)。收率为54.8%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.18 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

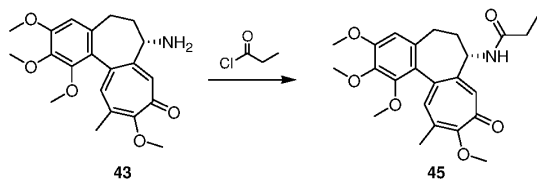
步骤B: 将含有化合物**41** (1.10 g, 2.14 mmol) 和甲醇钠 (463 mg, 8.57 mmol) 的甲醇 (8 mL) 溶液在40℃搅拌1小时。加入饱和氯化铵溶液 (25 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 得(S)-(1,2,3,10-四甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)氨基甲酸叔丁酯 (**42**) (900 mg)。收率为89.2%。

步骤C: 将含有化合物**42** (900 mg, 1.91 mmol)、三氟乙酸 (3 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 的混合物在室温下搅拌4小时。加入水 (30 mL), 用饱和碳酸氢钠溶液调节pH值至7~8, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300目硅胶, 二氯甲烷:甲醇=200:3, 再加0.2%三乙胺洗脱), 得(S)-7-氨基-1,2,3,10-四甲氧基-11-甲基-6,7-二氢苯并[a]庚搭烯-9(5H)-酮 (**43**) (490 mg)。收率为69.1%。

步骤D: 在冰水浴下, 将甲氨基甲酰氯 (102 mg, 1.09 mmol) 滴加到化合物**43** (170 mg, 0.458 mmol) 和三乙胺 (139 mg, 1.38 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 加完后, 所得混合物在室温下搅拌过夜, 再升温到35℃并继续搅拌2小时。加入水 (15 mL), 用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300目硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1~2:3洗脱), 得(S)-1-甲基-(1,2,3,10-四甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)脲 (**44**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.57-2.53 (m, 7H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.81-1.73 (m,

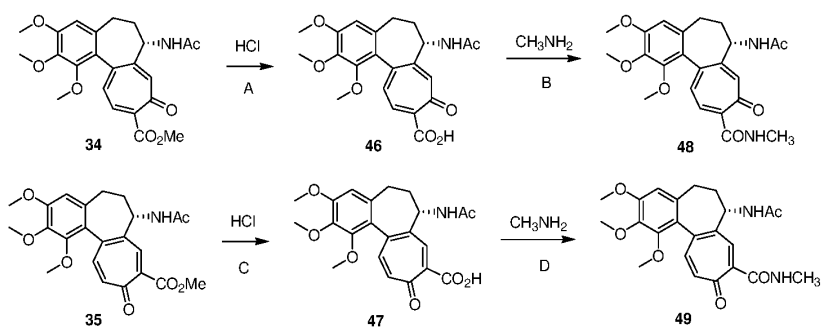
1H)。MS (ESI, m/z): 429.1 [M+H]⁺。

实施例 19: (S)-N-(1,2,3,10-四甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)丙酰胺 (45) 的合成



合成化合物45的实验操作参见实施例18中的步骤D, 其中实施例18步骤D中的甲氨基甲酰氯用丙酰氯替代。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.58-2.55 (m, 4H), 2.22-2.15 (m, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 428.1 [M+H]⁺。

实施例 20: (S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸 (46)、(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酸 (47)、(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (48) 和(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-N-甲基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酰胺 (49) 的合成



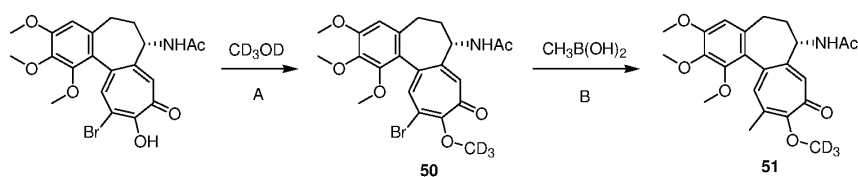
步骤A: 将含有化合物34 (2.03 g, 2.34 mmol)、6 M盐酸 (8.83 mL) 和醋酸 (10 mL) 的混合物在室温下搅拌4小时。加入水 (40 mL), 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物用制备HPLC纯化, 得(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸 (46)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 414.0 [M+H]⁺。

步骤B: 在冰水浴下, 向含有化合物46 (1.0 g, 2.42 mmol)、二异丙基乙基胺 (1.56 g, 12.1 mmol) 和 DMF (10 mL) 的混合物中加入HATU (1.38 g, 3.63 mmol), 加完后, 在室温下搅拌0.5小时。再加入甲氨盐酸盐 (196 mg, 2.90 mmol), 然后继续搅拌2小时。加入水 (40 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物用制备HPLC和SFC纯化, 得(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (48)。¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.24 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 427.4 [M+H]⁺。

步骤C和D的实验操作依次参见步骤A和B, 其中步骤A中的化合物**34**用化合物**35**替代, 得(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酸(**47**)和(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-N-甲基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酰胺(**49**)。化合物**47**: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.26-2.07 (m, 3H), 1.85 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 414.0 [M+H]⁺。化合物**49**: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.31 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.84 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 427.4 [M+H]⁺。

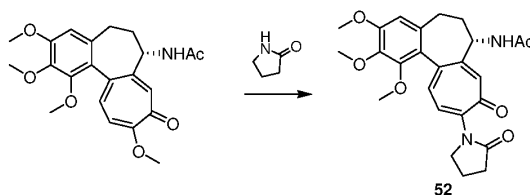
实施例 21: (S)-N-(1,2,3-三甲氧基-10-三氘代甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (51) 的合成



步骤A: 在冰水浴下, 向(S)-N-(11-溴-10-羟基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (1.60 g, 3.43 mmol)、氘代甲醇 (0.5 mL) 和三苯基磷 (2.70 g, 10.3 mmol) 的THF (32 mL) 溶液中加入偶氮二甲酸二异丙酯 (2.08 g, 10.3 mmol), 加完后, 所得混合物在氮气下室温搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300目硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1~0:1洗脱), 得(S)-N-(11-溴-1,2,3-三甲氧基-10-三氘代甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (**50**) (589 mg)。收率为35.7%。

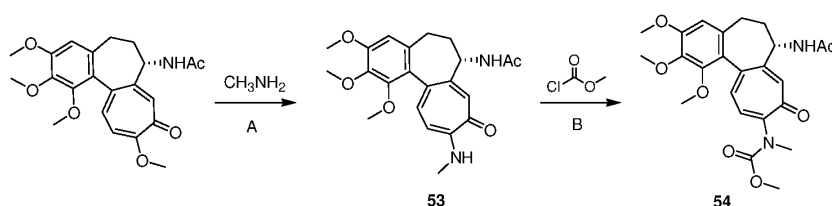
步骤B的实验操作参见实施例7, 得(S)-N-(1,2,3-三甲氧基-10-三氘代甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (**51**)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 417.2 [M+H]⁺。

实施例 22: (S)-N-[1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (52) 的合成



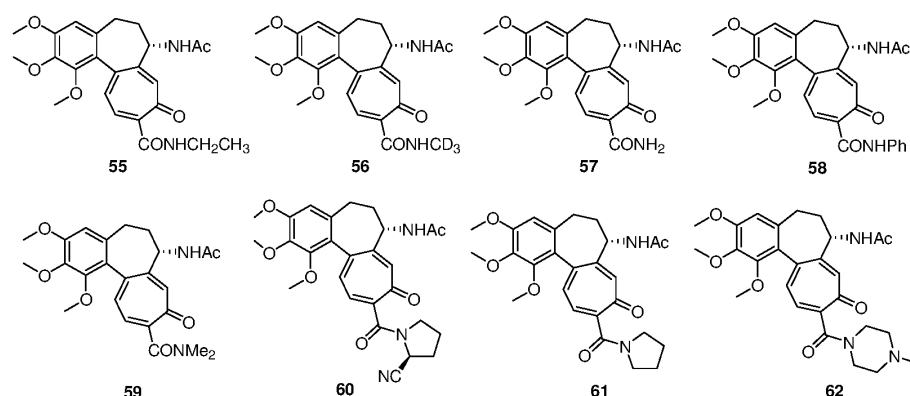
在冰水浴下，将60%氢化钠（120 mg，3.00 mmol）分批加入到吡咯烷酮（320 mg，3.76 mmol）的THF（10 mL）溶液中，然后在该温度下继续搅拌0.5小时，再加入秋水仙碱（1.0 g，2.50 mmol）。加完后，所得混合物在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵溶液（20 mL），用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（20 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，产物经制备HPLC分离纯化，得(S)-N-[1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(2-氧代-吡咯烷-1-基)5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺（**52**）。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 453.4 [M+H]⁺。

实施例 23: (S)-(7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-基)甲氨基甲酸甲酯 (54) 的合成



步骤A: 将含有秋水仙碱（5.0 g，12.5 mmol）、乙醇（50 mL）和30%甲胺水溶液（25 mL）的混合物在80℃搅拌1小时。减压蒸除溶剂，然后用石油醚打浆，得(S)-N-(10-甲氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺（**53**）（4.90 g）。收率为98.2%。步骤B: 在冰水浴下，将60%氢化钠（602 mg，15.1 mmol）分批加入到化合物**53**（1.0 g，2.51 mmol）的THF（10 mL）溶液中，然后在该温度下继续搅拌30分钟。再加入氯甲酸甲酯（2.57 g，27.2 mmol），加完后，所得混合物在室温下搅拌1小时。加入水（50 mL），用乙酸乙酯（50 mL×2）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，产物经制备HPLC纯化，得(S)-(7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-基)甲氨基甲酸甲酯（**54**）。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 457.4 [M+H]⁺。

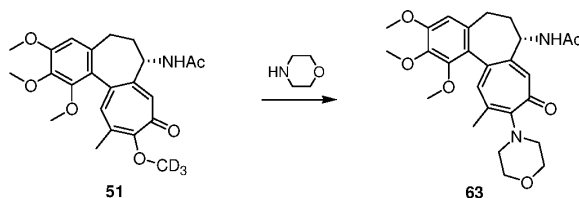
实施例 24: (S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-N-乙基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺(55)、(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-N-(三氘代)甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺(56)、(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺(57)、(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-N-苯基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺(58)、(S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-N,N-二甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺(59)、N-((S)-10-((S)-2-氰基吡咯烷-1-羰基)-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺(60)、(S)-N-{1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(吡咯烷-1-羰基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺(61)和(S)-N-{1,2,3-三甲氧基-10-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺(62)的合成



以化合物46和乙胺(或三氘代甲胺、氯化铵、苯胺、二甲胺、(S)-吡咯烷-2-甲腈、吡咯烷、N-甲基哌嗪)为原料,合成化合物55(或56、57、58、59、60、61、62)的实验操作参见实施例20中的步骤B。化合物55: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.35 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.25-2.24 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 4H), 1.12-1.10 (m, 3H)。MS (ESI, m/z): 441.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物56: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 430.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物57: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 413.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物58: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.31 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H),

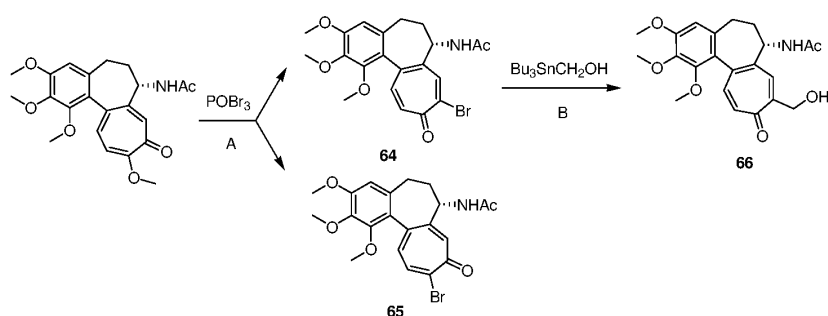
2.07-2.04 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 489.2 [M+H]⁺。化合物**59**: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 441.1 [M+H]⁺。化合物**60**: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 3H), 1.98-1.97 (m, 3H), 1.85-1.81 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 492.4 [M+H]⁺。化合物**61**: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 8H)。MS (ESI, m/z): 467.4 [M+H]⁺。化合物**62**: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (s, 5H), 3.20 (s, 2H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 5H), 2.19 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 496.4 [M+H]⁺。

实施例 25: (S)-N-(1,2,3-三甲氧基-11-甲基-10-吗啉基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (63) 的合成



将化合物**51** (137 mg, 0.329 mmol) 和吗啉 (143 mg, 1.64 mmol) 的乙腈 (5 mL) 溶液在 85℃ 搅拌 48 小时。减压蒸除溶剂。产物经柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶, 二氯甲烷: 甲醇 = 100:1 洗脱), 得 (S)-N-(1,2,3-三甲氧基-11-甲基-10-吗啉基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (**63**)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.67 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.13-3.09 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 469.2 [M+H]⁺。

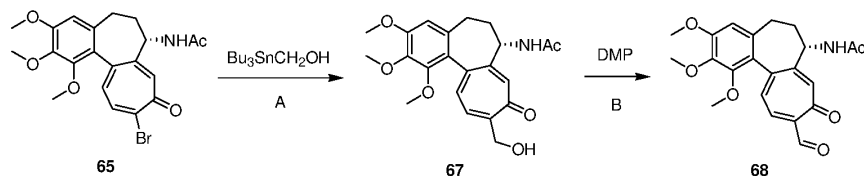
实施例 26: (S)-N-(9-羟甲基-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚二烯-7-基)乙酰胺 (66) 的合成



步骤A的实验操作参见实施例13中的步骤A，其中实施例13步骤A中的三氯氧磷用三溴氧磷替代，得化合物64和65。

步骤B：将含有化合物64（1.0 g，2.23 mmol）、THF（10 mL）和四(三苯基膦)钼（258 mg，0.223 mmol）的混合物在氮气下室温搅拌30分钟，然后加入三丁基锡甲醇（716.22 mg，2.23 mmol）。加完后，所得混合物在65℃搅拌过夜。冷却到室温，过滤除去不溶物。减压蒸除溶剂，产物经制备HPLC和SFC分离，得(S)-N-(9-羟甲基-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚二烯-7-基)乙酰胺（66）¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.50-3.36 (m, 2H), 4.25-4.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.84 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 400.0 [M+H]⁺。

实施例 27：(S)-N-(10-甲酰基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚二烯-7-基)乙酰胺（68）的合成

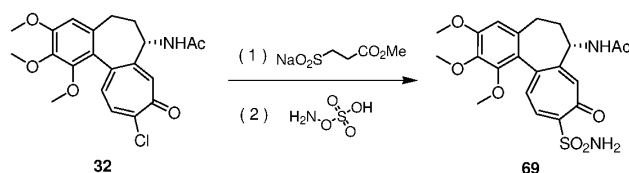


步骤A的实验操作参见实施例26中的步骤B，其中实施例26步骤B中的化合物64用化合物65替代，得(S)-N-(10-羟甲基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚二烯-7-基)乙酰胺（67）。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 400.0 [M+H]⁺。

步骤B：将含有化合物67（100 mg，0.250 mmol）、Dess-Martin氧化剂（127 mg，0.30 mmol）和二氯甲烷（10 mL）的混合物在室温下搅拌2小时。过滤除去不溶物。减压蒸除溶剂，产物经制备HPLC纯化，得(S)-N-(10-甲酰基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚二烯-7-基)乙酰胺（68）。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.12 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H),

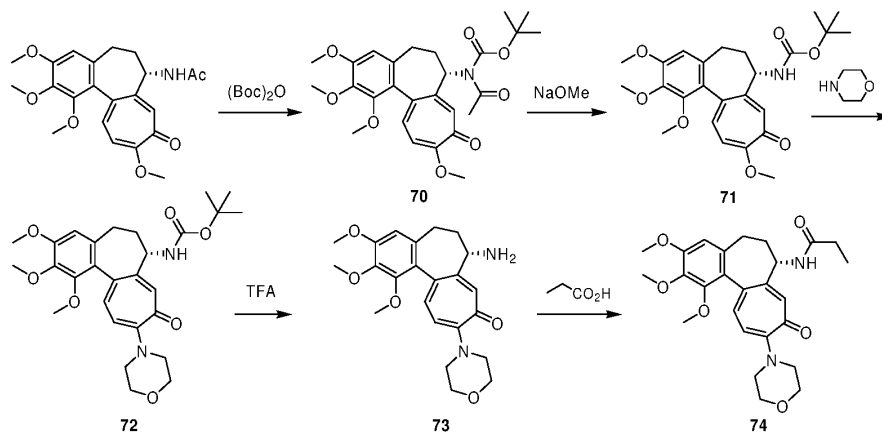
2.03-2.00 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 398.3 [M+H]⁺。

实施例 28: (S)-N-[1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-氨基磺酰基-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (69) 的合成



将化合物**32** (300 mg, 0.743 mmol) 和3-甲氧基-3-氧代丙烷亚磺酸钠 (155 mg, 0.891 mmol) 的DMSO (6 mL) 溶液在室温下搅拌2小时, 然后加入甲醇钠 (40 mg, 0.740 mmol), 在该温度下继续搅拌15分钟。再依次加入羟胺磺酸 (392 mg, 3.46 mmol) 和乙酸钠 (227 mg, 2.77 mmol) 的水 (1 mL) 溶液。加完后, 所得混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备HPLC纯化, 得(S)-N-[1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-氨基磺酰基-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (**69**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 449.4 [M+H]⁺。

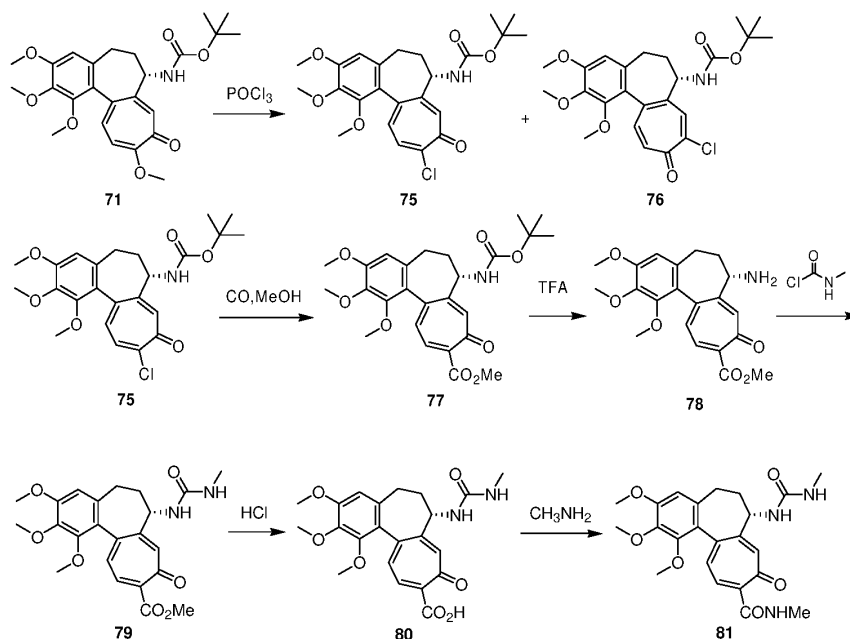
实施例 29: (S)-N-[1,2,3-三甲氧基-10-吗啉基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]丙酰胺 (74) 的合成



以秋水仙碱为原料, 合成化合物**74**的实验操作依次参见实施例18中的步骤A和B、实施例25、实施例18中的步骤C以及实施例20中的步骤B, 其中实施例20中步骤B中的化合物**46**用丙酸替代, 得(S)-N-[1,2,3-三甲氧基-10-吗啉基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]丙酰胺 (**74**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.77 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 3H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.2

Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 469.4 [M+H]⁺。

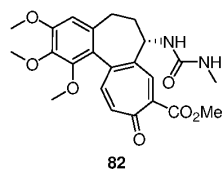
实施例 30: (S)-7-(叔丁氧羰基)氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (77)、(S)-1,2,3-三甲氧基-7-(3-甲基脒基)-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (79) 和 (S)-1,2,3-三甲氧基-N-甲基-7-(3-甲基脒基)-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (81) 的合成



以化合物71为原料, 合成化合物77、78、79和81的实验操作依次参见实施例13中的步骤A和B、实施例18中的步骤C和D以及实施例20。化合物77: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。MS (ESI, m/z): 486.3 [M+H]⁺。化合物78: MS (ESI, m/z): 386.0 [M+H]⁺。化合物79: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 2H), 5.79 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.47 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 1H)。MS (ESI, m/z): 443.1 [M+H]⁺。化合物81: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.30 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 2H), 5.80 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.47 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.74-1.73 (m, 1H)。MS (ESI, m/z): 442.4 [M+H]⁺。

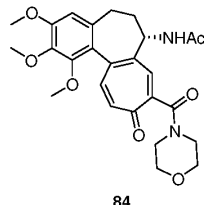
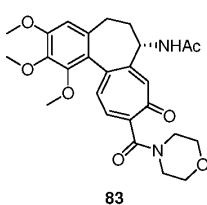
实施例 31: (S)-1,2,3-三甲氧基-7-(3-甲基脒基)-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酸甲酯 (82) 的合

成



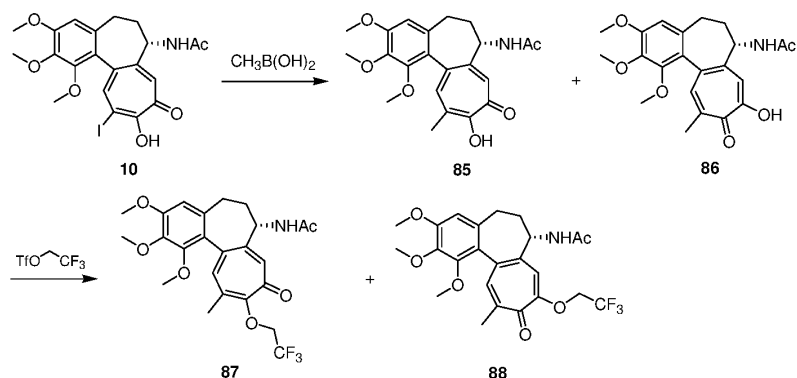
以化合物**76**为原料，合成化合物**82**的实验操作依次参见实施例13中的步骤B和实施例18中的步骤C和D。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.71(s, 1H), 7.23 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.80 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.47 (q, J = 4.4 Hz, 3H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.14-1.99 (m, 1H)。MS (ESI, m/z): 443.1 [M+H]⁺。

实施例 32: (S)-N-{1,2,3-三甲氧基-10-(吗啉-4-羰基)-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (83) 和(S)-N-{1,2,3-三甲氧基-9-(吗啉-4-羰基)-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (84) 的合成



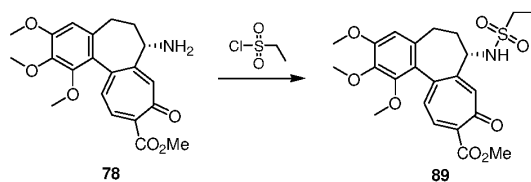
以化合物**46** (或**47**) 和吗啉为原料，合成化合物**83**或**84**的实验操作参见实施例20中的步骤B。化合物**83**: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.63-3.62 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 7H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 483.4 [M+H]⁺。化合物**84**: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.52 (m, 9H), 3.19 (s, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.83 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 483.2 [M+H]⁺。

实施例 33: (S)-N-{1,2,3-三甲氧基-11-甲基-9-氧代-10-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (87) 和(S)-N-{1,2,3-三甲氧基-11-甲基-10-氧代-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (88) 的合成



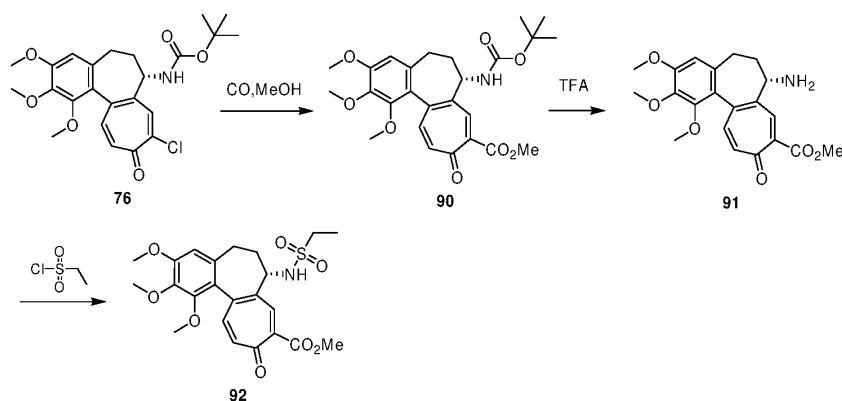
以化合物**10**为原料，合成化合物**87**和**88**的实验操作依次参见实施例7和实施例14，其中实施例7中的甲苯用二氧六环和水的混合溶剂替代。化合物**87**：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 482.4 [M+H]⁺。化合物**88**：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16-1.98 (m, 3H), 1.86 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 482.4 [M+H]⁺。

实施例 34: (S)-7-(乙基磺酰胺基)-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (89) 的合成



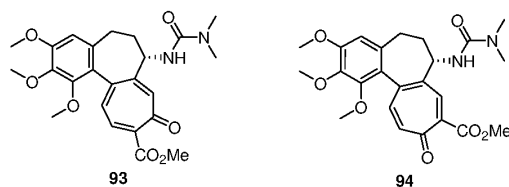
以化合物**78**和乙基磺酰氯为原料，合成化合物**89**的实验操作参见实施例18中的步骤D。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.52 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 478.4 [M+H]⁺。

实施例 35: (S)-7-(叔丁氧羰基)氨基-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酸甲酯 (90) 和(S)-7-(乙基磺酰胺基)-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酸甲酯 (92) 的合成



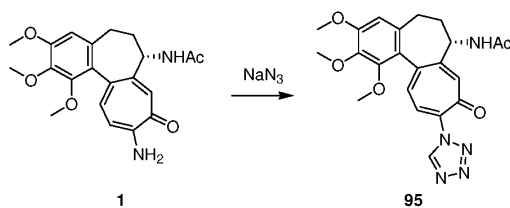
以化合物**76**为原料，合成化合物**90**和**92**的实验操作依次参见实施例13中的步骤B以及实施例18中的步骤C和D。化合物**90**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.71-7.69 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 3H), 1.33 (s, 9H)。MS (ESI, m/z): 486.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物**92**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 3H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 478.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 36: (S)-7-(3,3-二甲基脲基)-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (93) 和 (S)-7-(3,3-二甲基脲基)-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酸甲酯 (94) 的合成



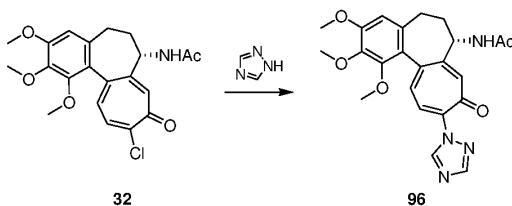
以化合物**78** (或**91**) 和二甲氨基甲酰氯为原料，合成化合物**93**或**94**的实验操作参见实施例18中的步骤D。化合物**93**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.63 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H)。MS (ESI, m/z): 457.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物**94**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.84-6.83 (m, 2H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 3H)。MS (ESI, m/z): 457.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 37: (S)-N-[1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(1H-四唑-1-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺 (95) 的合成



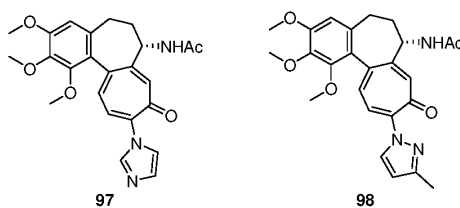
将含有化合物**1** (200 mg, 0.520 mmol)、叠氮化钠 (40.6 mg, 0.624 mmol)、原甲酸三乙酯 (355 mg, 2.39 mmol) 和乙酸 (5 mL) 的混合物在90℃搅拌2小时。冷却到室温, 加入水 (30 mL), 用饱和碳酸氢钠溶液调节pH值至7~8。用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备HPLC纯化, 得(S)-N-{1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(1H-四唑-1-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (**95**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.86 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.30-2.05 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 438.3 [M+H]⁺。

实施例 38: (S)-N-{1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (96**) 的合成**



将含有化合物**32** (100 mg, 0.248 mmol)、碳酸钾 (103 mg, 0.743 mmol)、1,2,4-三唑 (34.2 mg, 0.495 mmol)、碘化亚铜 (12.7 mg, 0.0669 mmol) 和DMSO (2 mL) 的混合物在80℃微波反应30分钟。冷却到室温, 加入水 (15 mL), 用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备HPLC纯化, 得(S)-N-{1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (**96**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.33 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.08-2.06 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 437.2 [M+H]⁺。

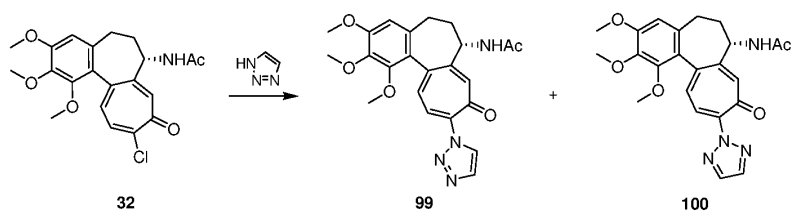
实施例 39: (S)-N-{10-(1H-咪唑-1-基)-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (97**) 和(S)-N-{1,2,3-三甲氧基-10-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (**98**) 的合成**



以化合物 **32** 和咪唑（或 3-甲基-1H-吡唑）为原料，合成化合物 **97** 或 **98** 的实验操作参见实施例 38。

化合物 **97**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 2.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 2.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 436.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物 **98**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.65-8.63 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 4H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 450.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

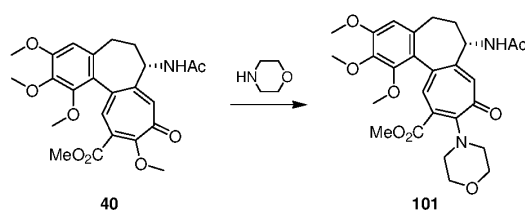
实施例40: (S)-N-(1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (**99**) 和(S)-N-(1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (**100**) 的合成



合成化合物 **99** 和 **100** 的实验操作参见实施例 38，其中实施例 38 中的 1,2,4-三唑用 1,2,3-三唑替代。

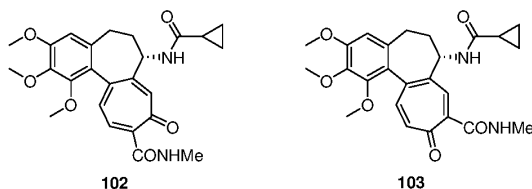
化合物 **99**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 437.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物 **100**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.83 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 437.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 41: (S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-10-吗啉基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-11-甲酸甲酯 (**101**) 的合成



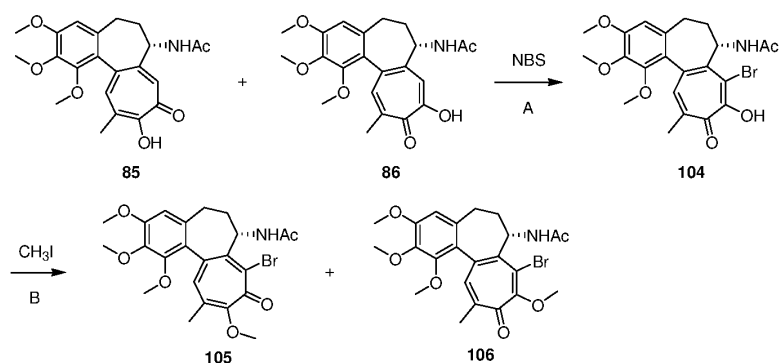
以化合物**40**为原料,合成化合物**101**的实验操作参见实施例25。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71-3.51 (m, 9H), 3.10 (s, 2H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 513.4 [M+H]⁺。

实施例 42: (S)-7-(3-环丙基甲酰氨基)-1,2,3-三甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (102) 和(S)-7-(3-环丙基甲酰氨基)-1,2,3-三甲氧基-N-甲基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酰胺 (103) 的合成



以化合物**78**(或**91**)和环丙基甲酸为原料合成相应的酰胺,然后水解甲酯得到的酸与甲胺发生缩合反应,得到化合物**102**或**103**,具体实验操作参见实施例20。化合物**102**: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.26 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H), 0.67-0.57 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 453.3 [M+H]⁺。化合物**103**: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.27 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 453.3 [M+H]⁺。

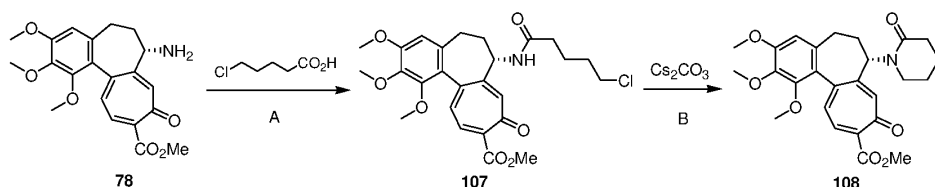
实施例 43: (S)-N-(8-溴-1,2,3,10-四甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (105) 和(S)-N-(8-溴-1,2,3,9-四甲氧基-11-甲基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (106) 的合成



步骤A: 向含有化合物 **85** 和 **86** 的混合物 (1.0 g, 2.50 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入溴化锂 (220 mg, 2.53 mmol) 和 NBS (530 mg, 2.98 mmol), 加完后, 所得混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (40 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 得(S)-N-(8-溴-9-羟基-1,2,3-三甲氧基-11-甲基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (**104**) 粗品 (3.60 g) (含有部分 DMF)。该化合物不经纯化直接用于下一步反应。

步骤B 的实验操作参见实施例 5 中的步骤 C, 得(S)-N-(1,2,3,10-四甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (**105**) 和(S)-N-(1,2,3,10-四甲氧基-11-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基)乙酰胺 (**106**)。化合物 **105** 的 MS (ESI, m/z): 492.0 [M+H]⁺。化合物 **106** 的 MS (ESI, m/z): 492.0 [M+H]⁺。

实施例 44: (S)-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-7-(2-氧代哌啶-1-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (**108**) 的合成

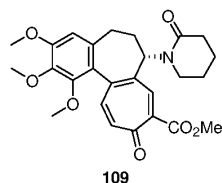


步骤A: 以化合物**78**和5-氯戊酸为原料, 合成化合物**107**的实验操作参见实施例20中的步骤B。

步骤B: 将含有化合物**107** (300 mg, 0.595 mmol)、碳酸铯 (582 mg, 1.79 mmol)、碘化亚铜 (34.0 mg, 0.179 mmol) 和 DMSO (4 mL) 的混合物在 80℃ 微波反应 0.5 小时。冷却到室温, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备 HPLC 和 SFC 分离纯化, 得(S)-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-7-(2-氧代哌啶-1-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (**108**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 4H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 1H)。MS (ESI, m/z): 468.4 [M+H]⁺。

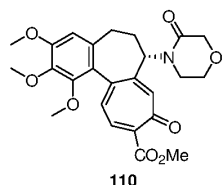
实施例 45: (S)-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-7-(2-氧代哌啶-1-基)-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酸甲酯 (**109**)

的合成



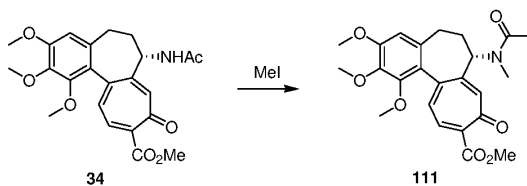
以化合物**91**和5-氯戊酸为原料，合成化合物**109**的实验操作参见实施例20中的步骤B和实施例44中的步骤B。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 4H), 1.88-1.62 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 468.4 [M+H]⁺。

实施例 46: (S)-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-7-(3-氧代吗啉基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (110) 的合成



以化合物**78**和2-(2-氯乙氧基)乙酸为原料，合成化合物**110**的实验操作参见实施例20中的步骤B和实施例43中的步骤B。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.11-3.93 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 7H), 3.59-3.56 (m, 4H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H)。MS (ESI, m/z): 470.1 [M+H]⁺。

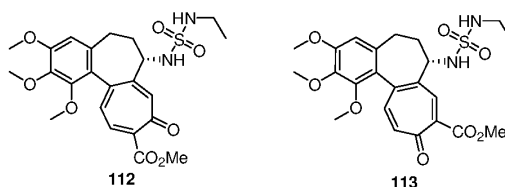
实施例47: (S)-1,2,3-三甲氧基-7-(N-甲基乙酰氨基)-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (111) 的合成



在冰水浴下，将60%氢化钠 (93.6 mg, 2.34 mmol) 加入到化合物**34** (500 mg, 1.17 mmol) 的DMF (7 mL) 溶液中，在该温度下继续搅拌0.5小时后，再加入碘甲烷 (664 mg, 4.68 mmol)。加完后，所得混合物在室温下搅拌1.5小时。加入饱和氯化铵溶液 (10 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并的有机相用饱和食盐水 (15 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，产物经制备HPLC纯化，得(S)-1,2,3-三甲氧基-7-(N-甲基乙酰氨基)-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (**111**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.62 (d, J = 9.6 Hz,

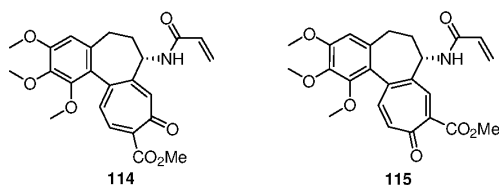
1H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 442.4 [M+H]⁺。

实施例 48: (S)-7-[(N-乙基磺酰)胺基]-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (112) 和(S)-7-[(N-乙基磺酰)胺基]-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酸甲酯 (113) 的合成



以化合物78 (或91) 和N-乙基氨基磺酰氯为原料, 合成化合物112或113的实验操作参见实施例18中的步骤D。化合物112: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 10H), 3.53 (s, 3H), 2.73-2.59 (m, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 493.4 [M+H]⁺。化合物113: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 10H), 3.58 (s, 3H), 2.73-2.58 (m, 3H), 2.19-2.16 (m, 3H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 493.4 [M+H]⁺。

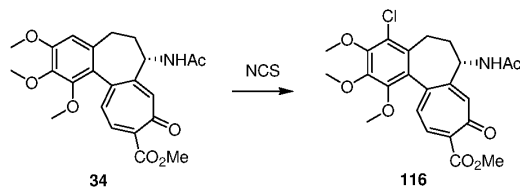
实施例49: (S)-7-丙烯酰氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (114) 和(S)-7-丙烯酰氨基-1,2,3-三甲氧基-10-氧代-5,6,7,10-四氢苯并[a]庚搭烯-9-甲酸甲酯 (115) 的合成



以化合物78 (或91) 和丙烯酰氯为原料, 合成化合物114或115的实验操作参见实施例18中的步骤D。化合物114: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.34-6.27 (m, 1H), 6.08-6.03 (m, 1H), 5.67-5.62 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H)。MS (ESI, m/z): 440.3 [M+H]⁺。化合物115: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.32-6.25 (m, 1H), 6.07-6.03 (m, 1H), 5.65-5.62 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 3H)。MS (ESI, m/z): 440.2

$[M+H]^+$ 。

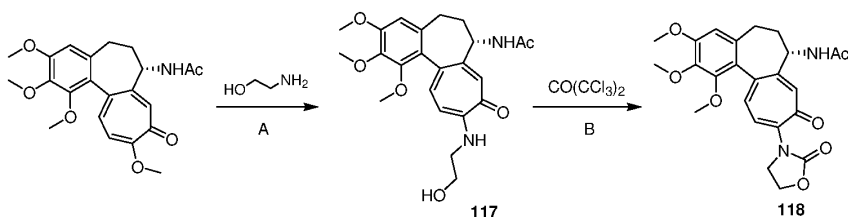
实施例50: (S)-7-乙酰氨基-4-氯-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酸甲酯 (**116**) 的合成



合成化合物**116**的实验操作参见实施例2中的步骤A,其中实施例2步骤A中的秋水仙碱用化合物**34**替代。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 4H). MS (ESI, m/z): 462.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 51: (S)-N-{1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(2-氧代恶唑烷-3-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (**118**) 的合成

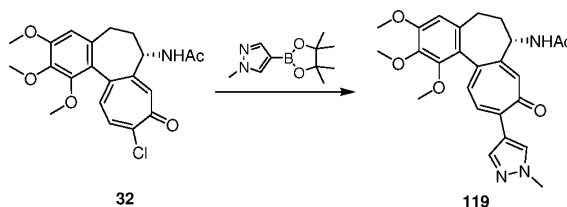


步骤 A: 将含有秋水仙碱 (3.0 g, 7.51 mmol)、乙醇胺 (56.9 g, 932 mmol) 和甲醇 (30 mL) 的混合物在 30℃ 搅拌 5 小时。加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯: 甲醇=9:1 洗脱), 得(S)-N-{10-[2-羟基乙基]氨基}-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (**117**) (2.70 g)。收率为 83.9%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.75-6.69 (m, 2H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 4H). MS (ESI, m/z): 429.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在冰水浴下, 将化合物 **117** (1.0 g, 2.33 mmol) 和三乙胺 (708 mg, 7.0 mmol) 加入到三光气 (370 mg, 1.25 mmol) 的二氯甲烷 (60 mL) 溶液中。加完后, 所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入水 (100 mL), 用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备 HPLC 纯化, 得(S)-N-{1,2,3-三甲氧基-9-氧代-10-(2-氧代恶唑烷-3-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (**118**)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.36-4.29

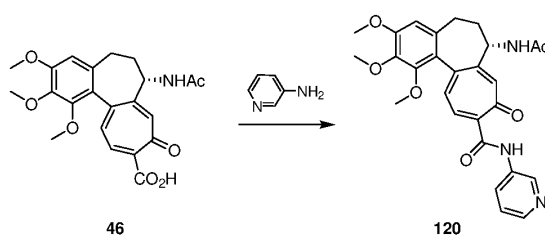
(m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 455.4 [M+H]⁺。

实施例 52: (S)-N-{1,2,3-三甲氧基-10-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (119) 的合成



向含有化合物 **32** (300 mg, 0.743 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (232 mg, 1.11 mmol)、碳酸钾 (308 mg, 2.23 mmol)、水 (3 mL) 和二氧六环 (6 mL) 的混合物中加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (54 mg, 0.0743 mmol)，加完后，所得混合物在氮气下 80℃ 搅拌 4 小时。加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，产物经制备 HPLC 纯化，得 (S)-N-{1,2,3-三甲氧基-10-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基}乙酰胺 (**119**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.60-8.57 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 450.2 [M+H]⁺。

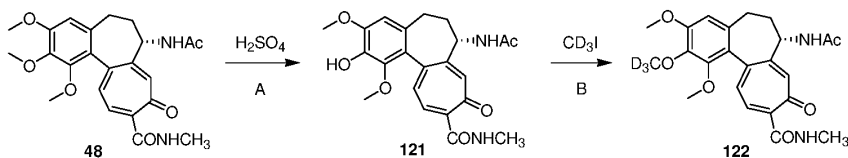
实施例 53: (S)-7-乙酰氨基-1,2,3-三甲氧基-9-氧代-N-(吡啶-3-基)-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (120) 的合成



以化合物 **46** 和 3-氨基吡啶为原料，合成化合物 **120** 的实验操作参见实施例 20 中的步骤 B。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.36 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 8.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 490.3 [M+H]⁺。

实施例 54: (S)-7-乙酰氨基-2-羟基-1,3-二甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (121) 的合成

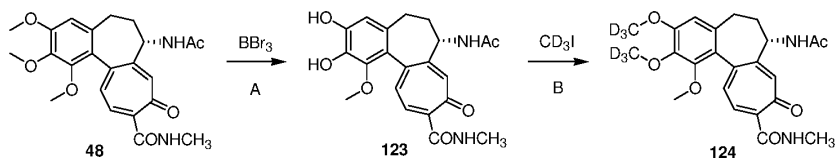
和(S)-7-乙酰氨基-1,3-二甲氧基-2-三氘代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺(**122**)的合成



步骤 A: 将含有化合物 **48** (200 mg, 0.469 mmol) 和硫酸 (2 mL) 的混合物在 45℃ 搅拌 7 小时。加入异丙醇 (5 mL), 然后将该混合物倒入冰水 (10 mL) 中。用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备 HPLC 纯化, 得(S)-7-乙酰氨基-2-羟基-1,3-二甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (**121**) (50.8 mg)。收率为 26.2%。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.29 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.20-2.19 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 413.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 B: 将含有化合物 **121** (100 mg, 0.242 mmol)、氘代碘甲烷 (1.40 g, 9.65 mmol)、碳酸钾 (101 mg, 0.731 mmol) 和丙酮 (3 mL) 的混合物在 60℃ 搅拌 1 小时。加入水 (10 mL), 用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备 HPLC 纯化, 得(S)-7-乙酰氨基-1,3-二甲氧基-2-三氘代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (**122**)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.25 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 430.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 55: (S)-7-乙酰氨基-2,3-二羟基-1-甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (**123**) 和(S)-7-乙酰氨基-1-甲氧基-2,3-二(三氘代甲氧基)-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (**124**) 的合成

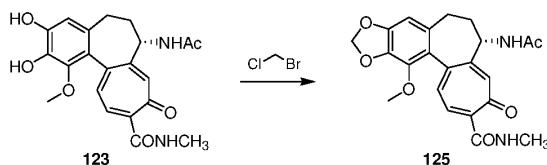


步骤 A: 在冰水浴下, 将 1 M 三溴化硼二氯甲烷溶液 (16.8 mL) 滴加到化合物 **48** (1.20 g, 2.81 mmol) 的二氯甲烷 (138 mL) 溶液中。加完后, 所得混合物在 10℃ 搅拌 4 小时。分批加入甲醇 (10 mL) 淬灭反应。减压蒸除溶剂, 产物经制备 HPLC 纯化, 得(S)-7-乙酰氨基-2,3-二羟基-1-甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-

四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (**123**) (300 mg)。收率为 26.8%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.32 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 399.0 [M+H]⁺。

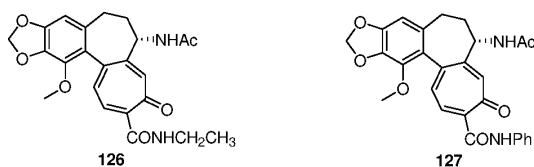
步骤 B 的实验操作参见实施例 54 中的步骤 B, 得(S)-7-乙酰氨基-1-甲氧基-2,3-二(三氘代甲氧基)-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (**124**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.25 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 433.2 [M+H]⁺。

实施例 56: (S)-6-乙酰氨基-13-甲氧基-N-甲基-4-氧代-4,6,7,8-四氢庚搭烯[1',2':4,5]苯并[1,2-d][1,3]二氧戊环-3-甲酰胺 (**125**) 的合成



将含有化合物 **123** (150 mg, 0.377 mmol)、氯溴甲烷 (341 mg, 2.64 mmol)、碳酸钾 (416 mg, 3.01 mmol) 和 N-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 的混合物在 70℃ 搅拌 1 小时。冷却到室温, 加入水 (5 mL), 用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备 HPLC 纯化, 得(S)-6-乙酰氨基-13-甲氧基-N-甲基-4-氧代-4,6,7,8-四氢庚搭烯[1',2':4,5]苯并[1,2-d][1,3]二氧戊环-3-甲酰胺 (**125**) (69 mg)。收率为 44.6%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.28 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.09 (dd, J = 0.8, 6.8 Hz, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 411.4 [M+H]⁺。

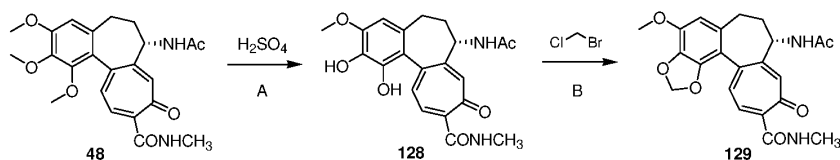
实施例 57: (S)-6-乙酰氨基-N-乙基-13-甲氧基-4-氧代-4,6,7,8-四氢庚搭烯[1',2':4,5]苯并[1,2-d][1,3]二氧戊环-3-甲酰胺 (**126**) 和(S)-6-乙酰氨基-13-甲氧基-4-氧代-N-苯基-4,6,7,8-四氢庚搭烯[1',2':4,5]苯并[1,2-d][1,3]二氧戊环-3-甲酰胺 (**127**) 的合成



以化合物 **55** (或 **58**) 为原料, 合成化合物 **126**(或 **127**) 的实验操作依次参见实施例 55 中的步骤 A 和

实施例 56。化合物 **126**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.37 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 425.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物 **127**: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.34 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 4H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 473.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

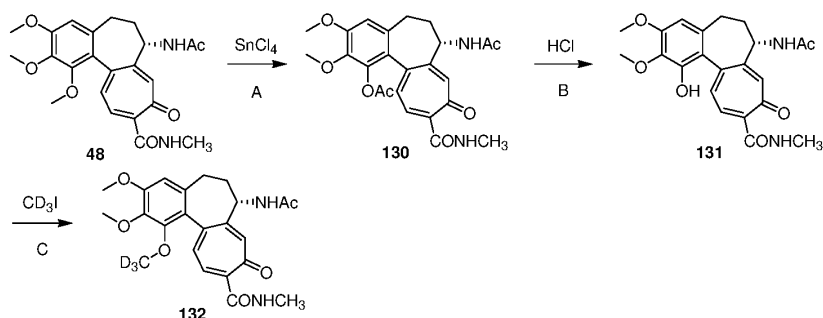
实施例 58: (S)-7-乙酰氨基-1,2-二羟基-3-甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (**128**) 和 (S)-8-乙酰氨基-4-甲氧基-N-甲基-10-氧代-6,7,8,10-四氢庚搭烯[1',2':3,4]苯并[1,2-d][1,3]二氧戊环-11-甲酰胺 (**129**) 的合成



步骤A: 将含有化合物**48** (800 mg, 1.88 mmol) 和硫酸 (8 mL) 的混合物在60℃搅拌0.5小时, 然后升温到75℃并继续搅拌1.5小时。得(S)-7-乙酰氨基-1,2-二羟基-3-甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (**126**)。冷却到室温, 将反应混合物分批倒入冰水 (20 mL) 中, 然后用20%氢氧化钠溶液调节pH值至5~6。用二氯甲烷/甲醇混合溶剂 (20 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备HPLC纯化, 得(S)-7-乙酰氨基-1,2-二羟基-3-甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (**128**) (370 mg)。收率为49.4%。MS (ESI, m/z): 399.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤B的实验操作参见实施例56, 得(S)-8-乙酰氨基-4-甲氧基-N-甲基-10-氧代-6,7,8,10-四氢庚搭烯并[1',2':3,4]苯并[1,2-d][1,3]二氧戊环-11-甲酰胺 (**129**)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.16 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 411.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 59: (S)-7-乙酰氨基-1-羟基-2,3-二甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (**131**) 和 (S)-7-乙酰氨基-2,3-二甲氧基-1-三氘代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (**132**) 的合成

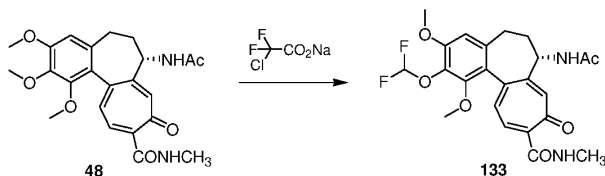


步骤A：在冰水浴下，将四氯化锡（11.2 g，42.8 mmol）滴加到化合物**48**（500 mg，1.17 mmol）和乙酰氯（3.30 g，42.0 mmol）的二氯甲烷（5 mL）溶液中。加完后，所得混合物在30℃搅拌12小时。加入水（20 mL），用二氯甲烷（30 mL×3）萃取，合并的有机相用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，得乙酸{(S)-7-乙酰氨基-2,3-二甲氧基-10-甲基氨基甲酰基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-1-基}酯（**130**）粗品（900 mg）。该化合物不经纯化直接用于下一步反应。

步骤B：将含有化合物**130**粗品（900 mg）和4 M 盐酸（10 mL）的混合物在25℃搅拌12小时。加入水（30 mL），用二氯甲烷（50 mL×3）萃取，合并的有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，产物经制备 HPLC 纯化，得(S)-7-乙酰氨基-1-羟基-2,3-二甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺（**131**）（220 mg）。步骤A和B两步反应总收率为45.6%。MS (ESI, m/z): 413.2 [M+H]⁺。

步骤C的实验操作参见实施例54中的步骤B，得(S)-7-乙酰氨基-2,3-二甲氧基-1-三氘代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺（**132**）。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.25 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 430.4 [M+H]⁺。

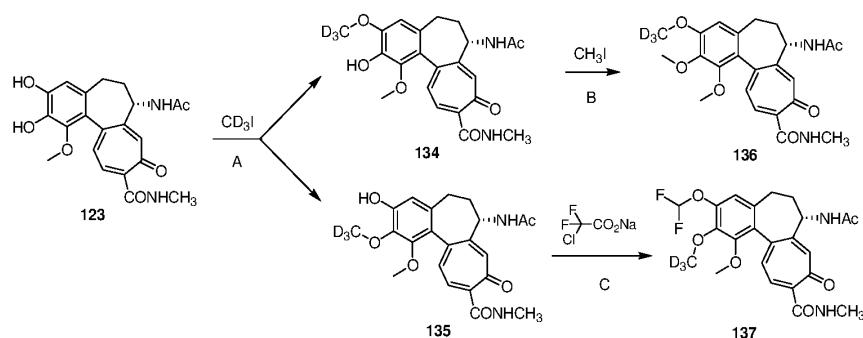
实施例60：(S)-7-乙酰氨基-2-二氟甲氧基-1,3-二甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺（**133**）的合成



将含有化合物**48**（200 mg，0.485 mmol）、二氟氯乙酸钠（74 mg，0.485 mmol）、碳酸铯（316 mg，0.970 mmol）和DMF（2 mL）的混合物在70℃搅拌2小时。冷却到室温，加入水（15 mL），用二氯甲烷（30 mL×3）萃取，合并的有机相用饱和食盐水（15 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，产物经制备 HPLC 纯化，得(S)-7-乙酰氨基-2-二氟甲氧基-1,3-二甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺

(133)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.19 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (s, 0.25H), 7.00 (d, J = 2.8 Hz, 0.5H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (s, 0.25H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 463.3 [M+H]⁺。

实施例 61: (S)-7-乙酰氨基-2-羟基-1-甲氧基-3-三氘代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (134) 和 (S)-7-乙酰氨基-3-羟基-1-甲氧基-2-三氘代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (135)、(S)-7-乙酰氨基-1,2-二甲氧基-3-三氘代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (136) 和 (S)-7-乙酰氨基-3-二氟甲氧基-1-甲氧基-2-三氘代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (137) 的合成



步骤 A: 向化合物 123 (500 mg, 1.25 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入碳酸钾 (520 mg, 3.76 mmol) 和氘代碘甲烷 (200 mg, 1.38 mmol), 加完后, 所得混合物在 50℃ 搅拌 0.5 小时。加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相依次用水 (10 mL×2) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备 HPLC 和 SFC 分离, 得 (S)-7-乙酰氨基-2-羟基-1-甲氧基-3-三氘代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (134) 和 (S)-7-乙酰氨基-3-羟基-1-甲氧基-2-三氘代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (135)。化合物 134: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.28 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.39-4.26 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 416.4 [M+H]⁺。化合物 135: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.77 (s, 1H), 9.28 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 416.4 [M+H]⁺。

步骤 B 的实验操作参见实施例 54 中的步骤 B, 其中实施例 54 步骤 B 中的氘代碘甲烷用碘甲烷替代, 得 (S)-7-乙酰氨基-1,2-二甲氧基-3-三氘代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (136)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.25 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 4H). MS (ESI, m/z): 430.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 C 的实验操作参见实施例 60, 得(S)-7-乙酰氨基-3-二氟甲氧基-1-甲氧基-2-三氟代甲氧基-N-甲基-9-氧代-5,6,7,9-四氢苯并[a]庚搭烯-10-甲酰胺 (137)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.17 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 0.25H), 7.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.22-7.21 (m, 1.5H), 7.04 (s, 0.25H), 6.94 (s, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 466.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 62: 化合物对大鼠痛风性关节炎的药效学实验 A

1. 实验材料

(1) 受试药物

化合物2、17、26和27临用前采用0.5% CMC-Na研磨, 配成相应浓度 (0.06 mg/mL) 混悬液供灌胃, 给药容积10 mL/kg。秋水仙碱, 购自萨恩化学技术(上海)有限公司, 批号为49ETRRAS, 临用前采用0.5% CMC-Na研磨, 配成相应浓度 (0.06 mg/mL) 混悬液供灌胃, 给药容积10 mL/kg。

(2) 实验动物

Sprague Dawley (SD) 大鼠, SPF级, 雄性, 体重180-240 g, 购自浙江维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号: SCXK (浙) 2019-0001; 动物合格证编号: 20210119Aazz0619000545 (浙江)。

2. 实验方法

(1) 分组方法

SD大鼠70只, 雄性, 体重180-240 g, 随机分为7组, 每组10只, 分别为: 空白对照组 (0.5% CMC-Na)、模型组 (0.5% CMC-Na)、阳性对照秋水仙碱组、化合物2组、化合物17组、化合物26组和化合物27组, 给药剂量均为0.6 mg/kg。各组受试物配成相应浓度混悬液, 给药体积均为10 mL/kg。

(2) 模型建立和给药方案

通过关节腔注射尿酸盐结晶 (每只大鼠左踝关节腔, 40 mg/mL) 的方法制备结晶性关节炎模型。通过灌胃给药方式, 分别给予不同剂量受试药。给药当天定义为试验第1天, 每天1次, 连续给药10天 (造模前先预给药7天, 于第8天造模, 并继续给药3天)。试验结束于第10天。

(3) 检测指标

a. 足爪体积

分组给药前、尿酸盐注射前、注射后2，4，8，10，24，48 h测定足爪体积。

b. 步态评分

足爪体积测量的同时观察造模关节的跛行程度并评分。

c. 疼痛评分

足爪体积测量的同时采用屈伸关节疼痛试验评分法进行疼痛程度评分。

(4) 数据处理与统计方法

试验所获数据采用IBM SPSS Statistics 22.0进行数据统计分析。所有计量资料以Mean±S.E.M s表示，数据采用SPSS 22.0统计软件分析，对参数进行方差齐性检验。

3. 实验结果

(1) 足爪体积

各组大鼠的足爪体积数据如表 1 所示。在造模后各个时间点，模型组大鼠足爪体积显著大于正常对照组（P<0.001）。秋水仙碱组在造模后 2 h、4 h、8 h、10 h、48 h 的大鼠足爪体积显著小于模型组（P<0.01）。各受试化合物组可在造模后的不同时间点减小大鼠的足爪体积，其中，化合物 2 和 26 可显著减小造模后 2 h、4 h、48 h 的足爪体积，化合物 17 可显著减小造模后 2 h、8 h、24 h、48 h 的足爪体积，化合物 27 可显著减小造模后 2 h、4 h、8 h、10 h、48 h 的足爪体积。

表 1. 各组足爪体积（cm³）（Mean±SEM）

化合物名称或编号	给药剂量（mg/kg）	造模前	2 h	4 h	8 h	10 h	24 h	48 h
正常对照组	-	2.18±0.04	2.15±0.02	2.15±0.01	2.14±0.02	2.13±0.02	2.15±0.02	2.14±0.03
模型组	-	2.22±0.03	2.71±0.05 ^{###}	2.67±0.04 ^{###}	2.66±0.04 ^{###}	2.64±0.03 ^{###}	2.60±0.03 ^{###}	2.52±0.04 ^{###}
秋水仙碱	0.6	2.18±0.03	2.44±0.02 ^{***}	2.45±0.03 ^{**}	2.44±0.04 ^{***}	2.46±0.04 ^{**}	2.46±0.05	2.24±0.03 ^{***}
2	0.6	2.18±0.02	2.51±0.06 [*]	2.54±0.04 [*]	2.63±0.06	2.59±0.07	2.52±0.08	2.35±0.06 [*]
17	0.6	2.19±0.03	2.54±0.02 ^{**}	2.58±0.02	2.54±0.04 [*]	2.55±0.03	2.41±0.05 ^{**}	2.23±0.03 ^{***}
26	0.6	2.19±0.04	2.53±0.04 [*]	2.54±0.03 [*]	2.55±0.04	2.57±0.05	2.47±0.06	2.34±0.07 [*]
27	0.6	2.16±0.04	2.51±0.04 ^{**}	2.54±0.03 [*]	2.57±0.04 [*]	2.55±0.04 [*]	2.50±0.07	2.29±0.04 ^{**}

注：^{###} P<0.001，与同时时间点正常对照组比较；^{*} P<0.05，^{**} P<0.01，^{***} P<0.001，与同时时间点模型组比较。

(2) 步态评分

各组大鼠步态评分如表 2 所示。在造模后各个时间点，模型组大鼠步态评分显著高于正常对照组（P<0.001）。秋水仙碱组在造模后 2 h、24 h、48 h 改善大鼠步态（P<0.05 或 P<0.01）。各受试化合物组可在造模后的不同时间点改善大鼠步态，其中，化合物 2 可显著改善造模后 2 h、8 h、24 h、48 h 的步态，化合物 17 和 26 可显著改善造模后 2 h、8 h、24 h 的步态，化合物 27 可显著改善造模后 2 h、24 h、48 h 的步态（P<0.05 或 P<0.01）。

表 2. 化合物对尿酸钠诱发的痛风性关节炎大鼠步态评分的影响 (Mean±SEM)

化合物名称 或编号	给药剂量 (mg/kg)	造模前	2 h	4 h	8 h	10 h	24 h	48 h
正常对照组	-	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
模型组	-	0.00±0.00	1.60±0.16 ^{###}	1.30±0.1 ^{###}	1.70±0.1 ^{###}	1.40±0.1 ^{###}	1.60±0.1 ^{###}	1.50±0.17 ^{###}
秋水仙碱	0.6	0.00±0.00	1.10±0.10*	1.10±0.10	1.30±0.15	1.30±0.21	1.00±0.00**	1.00±0.00*
2	0.6	0.00±0.00	1.10±0.10*	1.10±0.10	1.10±0.10**	1.20±0.13	1.00±0.00**	1.00±0.00*
17	0.6	0.00±0.00	1.00±0.00**	1.20±0.13	1.00±0.00**	1.10±0.10	1.10±0.10*	1.10±0.10
26	0.6	0.00±0.00	1.00±0.00**	1.10±0.10	1.20±0.13*	1.30±0.15	1.10±0.10**	1.10±0.10
27	0.6	0.00±0.00	1.00±0.00**	1.10±0.10	1.40±0.22	1.20±0.20	1.00±0.00**	1.00±0.00*

注: ^{###}P<0.001, 与同时时间点正常对照组比较; *P<0.05, **P<0.01, 与同时时间点模型组比较。

(3) 疼痛评分

各组大鼠疼痛评分如表 3 所示。在造模后各个时间点, 模型组大鼠疼痛评分显著高于正常对照组 (P<0.001)。秋水仙碱组在造模后 2 h、8 h、24 h、48 h 改善大鼠疼痛 (P<0.05 或 P<0.01)。各受试化合物组可在造模后的不同时间点改善大鼠疼痛, 其中, 化合物 2 可显著改善造模后 2 h、4 h、8 h、10 h、24 h、48 h 的疼痛, 化合物 17 可显著改善造模后 2 h、8 h、24 h 的步态, 化合物 26 可显著改善造模后 2 h 的步态, 化合物 27 可显著改善造模后 2 h、8 h、10 h、24 h、48 h 的步态 (P<0.05 或 P<0.01)。

表 3. 各组大鼠疼痛评分 (Mean±SEM)

化合物名称 或编号	给药剂量 (mg/kg)	造模前	2 h	4 h	8 h	10 h	24 h	48 h
正常对照组	-	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
模型组	-	0.00±0.00	4.80±0.13 ^{###}	4.20±0.33 ^{###}	4.80±0.13 ^{###}	4.20±0.36 ^{###}	3.60±0.56 ^{###}	3.50±0.62 ^{###}
秋水仙碱	0.6	0.00±0.00	3.30±0.60*	2.90±0.71	3.20±0.61*	2.60±0.70	1.40±0.58*	0.80±0.44**
2	0.6	0.00±0.00	2.70±0.68*	1.30±0.52***	3.30±0.54*	2.20±0.68*	1.30±0.62*	1.00±0.67*
17	0.6	0.00±0.00	3.10±0.64*	3.20±0.66	3.00±0.68*	3.30±0.54	1.30±0.65*	1.60±0.70
26	0.6	0.00±0.00	3.00±0.56*	2.90±0.67	4.30±0.40	3.80±0.59	3.20±0.51	2.20±0.73
27	0.6	0.00±0.00	2.00±0.67**	2.80±0.68	3.30±0.47*	2.50±0.65*	1.50±0.60*	1.00±0.60**

注: ^{###}P<0.001, 与同时时间点正常对照组比较; *P<0.05, **P<0.01, 与同时时间点模型组比较。

实施例 63: 化合物对大鼠痛风性关节炎的药效学实验 B

1. 实验材料

(1) 受试药物

化合物12、16、19、30、34、36、38、40、44、48、49、52、58、69、83、98、102、119、121和122
临用前采用0.5% CMC-Na研磨, 配成相应浓度 (0.12 mg/mL) 混悬液供灌胃, 给药容积0.5 mL/100 g。秋
水仙碱, 购自MCE公司, 批号为41632, 临用前采用0.5% CMC-Na研磨, 配成相应浓度 (0.12和0.24 mg/mL)
混悬液供灌胃, 给药容积0.5 mL/100 g。

(2) 实验动物

Sprague Dawley (SD) 大鼠, SPF级, 雄性, 体重180-220 g, 购自斯莱克实验动物有限责任公司, 生产许可证号: SCXK (沪) 2017-0005, 质量合格证号: 20170005054931。

(3) 实验试剂

尿酸钠, 购自Sigma, 采用含10%吐温-80的生理盐水配成浓度为25 mg/mL混悬液。

2. 实验方法

(1) 分组方法

SD大鼠240只, 雄性, 适应一周后, 体重180-220 g。随机分为24组, 每组10只, 分别为: 空白对照组 (0.5% CMC-Na)、模型组 (0.5% CMC-Na)、阳性对照秋水仙碱低剂量组 (0.6 mg/kg)、阳性对照秋水仙碱高剂量组 (1.2 mg/kg)、各化合物组, 化合物组的给药剂量均为0.6 mg/kg。各组受试物配成相应浓度混悬液, 给药体积均为10 mL/kg。

(2) 模型建立和给药方案

取250 mg尿酸钠加入生理盐水9 mL, 再加吐温-80溶液1 mL, 加热搅拌, 配成10 mL尿酸钠溶液。大鼠抓持固定, 将0.2 mL尿酸钠溶液分别注入右侧踝关节及膝关节腔内, 建立大鼠痛风性关节炎模型。

阳性药物和受试化合物自造模前预给药7天, 每天1次, 于第8天造模, 造模后继续灌胃给药3天。

3. 检测指标

(1) 步态评分

按照改良的Coderre等介绍的步态分级标准进行评分。造模前及造模后2 h、4 h、8 h、10 h、24 h、48 h观察各鼠步态, 进行分级评分。步态分级标准为: 0分, 正常行走; 1分, 轻微跛行, 受试下肢略有弯曲; 2分: 中度跛行, 受试下肢刚触及地面; 3分, 重度跛行, 受试下肢离开地面, 三足着地行走。计算各组平均分并与模型组组间比较。

(2) 踝关节肿胀率

造模前以及造模后2 h、4 h、8 h、10 h、24 h、48 h采用软尺测定右侧踝关节周径或者测量脚踝处体积变化 (体积法), 计算踝关节肿胀度及肿胀率:

肿胀度 (mm) = 测定周径 (mm) - 基础周径 (mm)

肿胀率 (%) = 肿胀度 (mm) / 基础周径 (mm) × 100%

(3) 数据处理与统计方法

各试验计量数据均以平均数表示, 组间比较采用ANOVA-Dunnett T检验考察显著性, 以P<0.05作为显著性指标。

4. 实验结果

(1) 步态评分

各组大鼠步态评分如表 4 所示。与对照组比较，模型组造模后 8 h、10 h 时步态评分显著升高 ($P<0.05$)，但在造模后 24 h 步态开始恢复。在造模后 4 h、8 h、10 h、24 h，与模型组相比，秋水仙碱低剂量组和高剂量组能明显改善大鼠步态 ($P<0.05$)，化合物 12、16、19、30、34、36、38、40、44、48、49、52、58、69、83、98 组不同时间点步态均发生明显改善 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 4. 化合物对尿酸钠诱发的痛风性关节炎大鼠步态评分的影响

化合物名称或编号	给药剂量 (mg/kg)	步态评分						
		0 h	2 h	4 h	8 h	10 h	24 h	48 h
对照组	/	0	0	0	0	0	0	0
模型组	/	0	0	0.17	0.45 [#]	0.53 [#]	0.20	0.08
秋水仙碱低剂量组	0.6	0	0	0.02*	0.24*	0.16**	0.02*	0.02
秋水仙碱高剂量组	1.2	0	0	0**	0.1**	0.18**	0*	0
12	0.6	0	0	0	0*	0*	0	0
16	0.6	0	0	0.1	0*	0*	0	0
19	0.6	0	0.0	0	0**	0**	0.2	0.1
30	0.6	0	0	0	0*	0*	0.3	0
34	0.6	0	0	0	0**	0.1**	0	0
36	0.6	0	0	0	0*	0*	0.2	0.1
38	0.6	0	0	0	0*	0*	0	0
40	0.6	0	0	0	0*	0*	0.4	0
44	0.6	0	0	0	0*	0*	0	0
48	0.6	0	0	0.1	0.1**	0**	0*	0
49	0.6	0	0	0	0*	0*	0.2	0
52	0.6	0	0	0	0*	0*	0	0
58	0.6	0	0	0*	0.3	0.2**	0	0
69	0.6	0	0	0	0*	0*	0	0
83	0.6	0	0	0	0*	0*	0	0
98	0.6	0	0	0	0*	0*	0.1	0
102	0.6	0	0	0	0.27	0.09*	0	0
119	0.6	0	0	0	0.1*	0.4	0.	0
121	0.6	0	0	0	0.2	0.2	0	0
122	0.6	0	0	0.2	0.1	0.2	0.1	0

注：[#] $P<0.05$ ，与同时时间点对照组比较；* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，与同时时间点模型组比较。

(2) 踝关节肿胀率

各组大鼠踝关节肿胀率如表 5 所示。与对照组相比，模型组在造模后各时间点踝关节肿胀率均显著升高 ($P<0.01$)。与同时时间模型组相比，秋水仙碱低剂量组和高剂量组可显著降低造模后大鼠的踝关节肿胀率 ($P<0.01$)。各受试化合物均显著降低造模后不同时间点大鼠的踝关节肿胀率 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 5. 化合物对尿酸钠诱发的痛风性关节炎大鼠踝关节肿胀率的影响 ($\bar{x}$)

化合物名称 或编号	给药剂量 (mg/kg)	肿胀率					
		2 h	4 h	8 h	10 h	24 h	48 h
对照组	/	1.66%	1.28%	2.24%	2.39%	2.05%	1.29%
模型组	/	15.72% ^{##}	19.75% ^{##}	27.05% ^{##}	32.66% ^{##}	31.26% ^{##}	19.07% ^{##}
秋水仙碱 低剂量组	0.6	10.49%**	15.73%*	20.61%**	23.39%**	24.38%**	12.11%**
秋水仙碱 高剂量组	1.2	8.97%**	14.92%**	17.18%**	19.37%**	19.82%**	9.29%**
12	0.6	10.77%	16.53%	18.70%*	31.35%	22.77%*	15.01%
16	0.6	9.71%	12.97%*	17.78%**	17.38%**	18.59%**	6.17%**
19	0.6	8.77%*	10.88%**	17.09%**	14.05%**	19.45%**	7.77%**
30	0.6	-4.04%**	1.20%**	0.57%**	6.69%**	9.77%**	-1.34%**
34	0.6	3.98%**	8.32%**	16.22%**	17.30%**	21.05%**	9.96%**
36	0.6	-3.59%**	2.37%**	2.62%**	10.45%**	10.03%**	-2.54%**
38	0.6	6.34%**	12.63%*	10.41%**	17.87%**	16.90%**	6.71%**
40	0.6	5.81%**	7.96%**	11.21%**	9.90%**	21.73%*	9.33%*
44	0.6	-9.72%**	-8.92%**	-6.13%**	-1.47%**	3.17%**	-6.20%**
48	0.6	9.42%**	15.52%*	21.03%*	21.47%**	22.39%**	13.60%*
49	0.6	-1.02%**	7.38%**	8.12%**	16.54%**	12.89%**	1.43%**
52	0.6	10.98%	9.83%**	11.79%**	30.20%	21.98%*	7.88%*
58	0.6	6.48%**	13.85%**	17.19%**	20.43%**	18.13%**	8.42%**
69	0.6	5.65%**	7.01%**	14.66%**	26.82%*	19.00%*	5.21%**
83	0.6	8.31%**	10.38%**	16.57%**	21.13%*	26.26%	15.28%
98	0.6	7.9%**	13.4%*	16.4%**	17.7%**	19.7%*	8.9%*
102	0.6	14.1%	13.6%**	14.4%**	19.3%**	16.7%**	9.4%*
119	0.6	10.4%	14.1%**	19.4%*	22.2%*	15.8%**	5.3%**
121	0.6	11.8%	15.6%*	20.9%	22.5%*	16.3%**	9.4%*
122	0.6	7.9%**	12.1%**	15.8%**	15.3%**	12.5%**	4.7%**

注：^{##}P<0.01，与同时点对照组比较；*P<0.05，**P<0.01，与同时点模型组比较。

实施例64：化合物对炎症因子水平的药效学实验A

1. 实验材料

(1) 受试药物

化合物14、17和26临用前采用0.5% CMC-Na研磨，配成相应浓度（0.06 mg/mL）混悬液供灌胃，给药容积10 mL/kg。秋水仙碱，购自萨恩化学技术(上海)有限公司，批号为49ETRRAS，临用前采用0.5% CMC-Na研磨，配成相应浓度（0.06 mg/mL）混悬液供灌胃，给药容积10 mL/kg。

(2) 实验动物

Sprague Dawley (SD) 大鼠，SPF级，雄性，体重180-240 g，购自浙江维通利华实验动物技术有限公司，许可证号：SCXK（浙）2019-0001；动物合格证编号：20210119Aazz0619000545（浙江）。

2. 实验方法

(1) 分组方法

SD大鼠60只，雄性，体重180-240 g，随机分为6组，每组10只，分别为：空白对照组（0.5% CMC-Na）、模型组（0.5% CMC-Na）、阳性对照秋水仙碱组、化合物14组、化合物17组和化合物26组，给药剂量均为0.6 mg/kg。各组受试物配成相应浓度混悬液，给药体积均为10 mL/kg。

(2) 模型建立和给药方案

通过关节腔注射尿酸盐结晶（每只大鼠左踝关节腔，40 mg/ mL）的方法制备结晶性关节炎模型。通过灌胃给药方式，分别给予不同剂量受试药。给药当天定义为试验第1天，每天1次，连续给药10天（造模前先预给药7天，于第8天造模，并继续给药3天）。试验结束于第10天。

(3) 检测指标

a. 炎症因子

试验终点时（第10天）解剖动物，取造模处踝关节腔滑膜浸出液，测定IL-6和TNF- α 水平。

(4) 数据处理与统计方法

试验所获数据采用IBM SPSS Statistics 22.0进行数据统计分析。数据采用SPSS 22.0统计软件分析，对参数进行方差齐性检验。

3. 实验结果

(1) TNF- α

各组大鼠膝关节滑膜组织 TNF- α 下降百分率结果如表 6 所示。秋水仙碱可降低造模后大鼠膝关节滑膜组织 TNF- α 含量。各化合物组均可降低造模后大鼠膝关节滑膜组织 TNF- α 含量。

表 6. 化合物对尿酸钠诱发的痛风性关节炎大鼠膝关节滑膜组织 TNF- α 的影响

化合物名称或编号	给药剂量(mg/kg)	TNF- α 下降百分率%
秋水碱性	0.6	93.73
14	0.6	125.78
17	0.6	107.16
26	0.6	160.36

(2) IL-6

各组大鼠膝关节滑膜组织 IL-6 下降百分率结果如表 7 所示。秋水仙碱可降低造模后大鼠膝关节滑膜组织 IL-1 β 含量。各化合物组均可降低造模后大鼠膝关节滑膜组织 IL-6 含量。

表 7. 化合物对尿酸钠诱发的痛风性关节炎大鼠膝关节滑膜组织 IL-6 的影响

化合物名称或编号	给药剂量(mg/kg)	IL-6 下降百分率%
秋水碱性	0.6	107.14
14	0.6	119.58
17	0.6	132.54
26	0.6	113.37

实施例65：化合物对炎症因子水平的药效学实验B**1. 实验材料****(1) 受试药物**

化合物19、34、38、44、48、49、55、58、60、61、69、81、95、97、98、99、100、108、112、119、121和122临用前采用0.5% CMC-Na研磨，配成相应浓度（0.12 mg/mL）混悬液供灌胃，给药容积0.5 mL/100 g。秋水仙碱，购自MCE公司，批号为41632，临用前采用0.5% CMC-Na研磨，配成相应浓度（0.12和0.24 mg/mL）混悬液供灌胃，给药容积0.5 mL/100 g。

(2) 实验动物

Sprague Dawley（SD）大鼠，SPF级，雄性，体重180-220 g，购自斯莱克实验动物有限责任公司，生产许可证号：SCXK（沪）2017-0005，质量合格证号：20170005054931。

(3) 实验试剂

尿酸钠，购自Sigma，采用含10%吐温-80的生理盐水配成浓度为25 mg/mL混悬液。IL-1 β ，TNF- α 检测试剂盒（ELISA法），购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。IL-6检测试剂盒（ELISA法），购自杭州联科生物技术有限公司。

2. 实验方法**(1) 分组方法**

SD大鼠260只，雄性，适应一周后，体重180-220 g。随机分为26组，每组10只，分别为：空白对照组（0.5% CMC-Na）、模型组（0.5% CMC-Na）、阳性对照秋水仙碱低剂量组（0.6 mg/kg）、阳性对照秋水仙碱高剂量组（1.2 mg/kg）、各化合物组，化合物组的给药剂量均为0.6 mg/kg。各组受试物配成相应浓度混悬液，给药体积均为10 mL/kg。

(2) 模型建立和给药方案

取250 mg尿酸钠加入生理盐水9 mL，再加吐温-80溶液1 mL，加热搅拌，配成10 mL尿酸钠溶液。大鼠抓持固定，将0.2 mL尿酸钠溶液分别注入右侧踝关节及膝关节腔内，建立大鼠痛风性关节炎模型。

阳性药物和受试化合物自造模前预给药7天，每天1次，于第8天造模，造模后继续灌胃给药3天。

(3) 检测指标**a. 炎症因子**

滑膜组织IL-1 β 、IL-6和TNF- α 测定：造模后48 h，断头处死大鼠，剖取受试膝关节滑膜组织，制备组织匀浆，采用ELISA试剂盒测定滑膜组织IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的含量，计算各炎症因子水平的下降百分率。

(4) 数据处理与统计方法

各试验计量数据均以下降百分率表示。

3. 实验结果

(1) TNF-α

各组大鼠膝关节滑膜组织 TNF-α 下降百分率结果如表 8 所示。秋水仙碱低剂量组和高剂量组均可降低造模后大鼠膝关节滑膜组织 TNF-α 含量。各化合物组均可降低造模后大鼠膝关节滑膜组织 TNF-α 含量，且对造模后大鼠膝关节滑膜组织 TNF-α 含量的抑制均明显优于秋水仙碱。

表 8. 化合物对尿酸钠诱发的痛风性关节炎大鼠膝关节滑膜组织 TNF-α 的影响

化合物名称 或编号	给药剂量 (mg/kg)	TNF-α 下降 百分率%	化合物名称 或编号	给药剂量 (mg/kg)	TNF-α 下降 百分率%
秋水仙碱低剂量组	0.6	57.97	69	0.6	76.08
秋水仙碱高剂量组	1.2	52.46	81	0.6	77.98
19	0.6	84.70	95	0.6	70.03
34	0.6	82.86	97	0.6	92.04
38	0.6	86.57	98	0.6	98.89
44	0.6	72.57	99	0.6	91.73
48	0.6	81.58	100	0.6	119.69
49	0.6	79.18	108	0.6	103.68
55	0.6	86.42	112	0.6	97.82
58	0.6	80.45	119	0.6	104.77
60	0.6	85.83	121	0.6	119.21
61	0.6	71.23	122	0.6	98.89

(2) IL-1β

各组大鼠膝关节滑膜组织 IL-1β 下降百分率结果如表 9 所示。秋水仙碱低剂量组和高剂量组可降低造模后大鼠膝关节滑膜组织 IL-1β 含量。各化合物组均可降低造模后大鼠膝关节滑膜组织 IL-1β 含量，且大部分化合物对造模后大鼠膝关节滑膜组织 IL-1β 含量的抑制均明显优于秋水仙碱。

表 9. 化合物对尿酸钠诱发的痛风性关节炎大鼠膝关节滑膜组织 IL-1β 的影响

化合物名称 或编号	给药剂量 (mg/kg)	IL-1β 下降 百分率%	化合物名称 或编号	给药剂量 (mg/kg)	IL-1β 下降 百分率%
秋水仙碱低剂量组	0.6	74.20	69	0.6	109.93
秋水仙碱高剂量组	1.2	63.07	81	0.6	86.60
19	0.6	81.53	95	0.6	40.40
34	0.6	93.07	97	0.6	20.24
38	0.6	102.09	98	0.6	64.98
44	0.6	104.38	99	0.6	66.42
48	0.6	82.15	100	0.6	65.22
49	0.6	69.07	108	0.6	92.74
55	0.6	132.97	112	0.6	91.96
58	0.6	87.55	119	0.6	85.49
60	0.6	76.08	121	0.6	67.70

61	0.6	97.21	122	0.6	86.87
----	-----	-------	-----	-----	-------

(3) IL-6

各组大鼠膝关节滑膜组织 IL-6 下降百分率结果如表 10 所示。秋水仙碱低剂量组和高剂量组可降低造模后膝关节滑膜组织 IL-6 含量。各化合物组均可降低造模后大鼠膝关节滑膜组织 IL-6 含量，且大部分化合物对造模后大鼠膝关节滑膜组织 IL-6 含量的抑制均明显优于秋水仙碱。

表 10. 化合物对尿酸钠诱发的痛风性关节炎大鼠膝关节滑膜组织 IL-6 的影响

化合物名称 或编号	给药剂量 (mg/kg)	IL-6 下降 百分率%	化合物名称 或编号	给药剂量 (mg/kg)	IL-6 下降 百分率%
秋水仙碱低剂量组	0.6	83.54	69	0.6	83.05
秋水仙碱高剂量组	1.2	96.32	81	0.6	70.64
19	0.6	98.08	95	0.6	109.36
34	0.6	115.12	97	0.6	97.81
38	0.6	68.98	98	0.6	167.41
44	0.6	19.72	99	0.6	79.57
48	0.6	109.78	100	0.6	168.80
49	0.6	78.58	108	0.6	207.01
55	0.6	128.11	112	0.6	165.11
58	0.6	86.72	119	0.6	169.36
60	0.6	59.51	121	0.6	231.24
61	0.6	52.45	122	0.6	220.07

实施例66：化合物34、48、55和58的小鼠单次给药急性毒性试验

1. 实验材料

化合物 34、48、55 和 58 临用前采用 0.5% CMC-Na 研磨，配成相应浓度混悬液供灌胃，给药容积 0.1 mL/10 g。秋水仙碱，购自萨恩化学技术（上海）有限公司，批号为 49ETRRAS，临用前采用 0.5% CMC-Na 研磨，配成相应浓度混悬液供灌胃，给药容积 0.1 mL/10 g。

2. 试验动物及饲养条件

ICR 小鼠，SPF 级，体重 18~20 g，6~8 周龄。由南通大学提供，实验动物生产许可证：SCXK（苏）2016-0010，实验动物使用许可证：SYXK（苏）2017-0035。

2. 实验方法与结果

ICR 小鼠随机分成 18 组，即正常组、秋水仙碱组（50 mg/kg）、化合物 34 的 50 mg/kg 剂量组、化合物 34 的 100 mg/kg 剂量组、化合物 34 的 400 mg/kg 剂量组、化合物 34 的 600 mg/kg 剂量组、化合物 48 的 50 mg/kg 剂量组、化合物 48 的 100 mg/kg 剂量组、化合物 48 的 400 mg/kg 剂量组、化合物 48 的 600 mg/kg 剂量组、化合物 55 的 50 mg/kg 剂量组、化合物 55 的 100 mg/kg 剂量组、化合物 55 的 400 mg/kg 剂量组、化合物 55 的 600 mg/kg 剂量组、化合物 58 的 50 mg/kg 剂量组、化合物 58 的 100 mg/kg 剂量组、化合物

58 的 400 mg/kg 剂量组、化合物 58 的 600 mg/kg 剂量组，每组 6 只，雌雄各半。禁食过夜后，按给药体积 0.1 mL/10 g，灌胃给药一次。正常组按体重给予相应体积的 0.5% CMC-Na 溶液。给药后观察动物状态，每天称量动物体重，记录死亡数，连续观察 14 天。

各组小鼠给药剂量及死亡率见表 11。各化合物组给药后均未见即时毒性反应，24 小时后至 14 天的观察期均未见延时毒性反应，动物状态良好，体重增加，小鼠全部存活。化合物 34、48、55 和 58 的小鼠急性毒性试验的最大耐受剂量均大于 600 mg/kg，而秋水仙碱的小鼠最大耐受剂量小于 50 mg/kg。

表 11. ICR 小鼠给药剂量及死亡率

组别	给药剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	死亡率
正常组	/	6	0/6
秋水仙碱组	50	6	3/6
化合物 34 组	50	6	0/6
	100	6	0/6
	400	6	0/6
	600	6	0/6
化合物 48 组	50	6	0/6
	100	6	0/6
	400	6	0/6
	600	6	0/6
化合物 55 组	50	6	0/6
	100	6	0/6
	400	6	0/6
	600	6	0/6
化合物 58 组	50	6	0/6
	100	6	0/6
	400	6	0/6
	600	6	0/6

实施例 67：化合物 48、55、56、58、69、124、125 和 132 的 SD 大鼠体内药物代谢动力学实验

1. 实验材料

(1) 受试药物

化合物储备液配制：分别称取适量化合物固体粉末，加入一定量的 DMSO，涡旋超声，得 20 mg/mL 的储备液。

用于灌胃的试验化合物配制：分别移取适量化合物储备液，加入一定量 Solutol HS15 溶液，涡旋 1 分钟，再加入一定量生理盐水，充分混合均匀，得 1 mg/mL 的溶液。

用于静脉注射的试验化合物配制：分别移取适量化合物储备液，加入一定量 Solutol HS15 溶液，涡旋 1 分钟，再加入一定量生理盐水，充分混合均匀，得 0.5 mg/mL 的溶液。

(2) 实验动物

SD 大鼠, 雄性, SPF 级, 6-8 周龄。购自 JH Laboratory Animal Co. LTD。许可证号: SCXK (SH) 2017-0012, 合格证编号: 20170012022077。

2. 实验方法

(1) 给药剂量及方式

试验动物在灌胃给药前禁食过夜, 给药 4 小时后再给予食物, 期间自由饮水。每个试验化合物均设 2 个组别, 分别为静脉给药组合口服给药组, 具体给药剂量及方式见下表 12。

表 12. 化合物对 SD 大鼠的给药剂量和方式

组别	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	浓度 (mg/mL)	给药途径
静脉给药组	1	2	0.5	静脉注射
口服给药组	10	10	1	口服

(2) 实验操作

分别于给药前和给药后 5 分钟(仅静脉给药组)、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时和 24 小时, 采集 SD 大鼠颈静脉血样 (150 μ L/样本), 并置于含有抗凝剂肝素钠的离心管中, 4℃, 2000 g 离心 5 分钟分离血浆。采用 LC/MS/MS 对血浆样品进行分析, 检测血浆样本中各受试化合物的浓度。

(3) 药物代谢动力学分析

非房室模型相关参数由 WinNonlin® Professional 软件计算获得。

$$\text{生物利用度 } F\% = (\text{Dose}_{(IV)} \times \text{AUC}_{(0-t)(PO)}) / (\text{Dose}_{(PO)} \times \text{AUC}_{(0-t)(IV)}) \times 100\%$$

3. 实验结果

依据上述方法获得的各受试化合物的 SD 大鼠药物代谢动力学参数如表 13 所示。本发明的各化合物的药物代谢动力学相关参数良好, 生物利用度高, 且优于秋水仙碱。

表 13. 口服或静脉注射给予各化合物的 SD 大鼠药物代谢动力学参数

灌胃给药 – 10 mg/kg						
化合物编号	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{INF} (hr*ng/mL)	F^* (%)	MRT_{INF} (h)
秋水仙碱	/	0.417	175	735	8.73	25.7
48	1.61	0.25	1933	3305	57.0	1.83
55	2.02	0.333	2043	6257	115	2.72
56	1.27	0.417	1640	3716	62.3	2.20
58	2.22	2.67	2043	15113	109	4.58
122	1.79	0.250	1153	3129	50.1	2.47
124	1.38	0.333	2257	3379	44.7	1.71

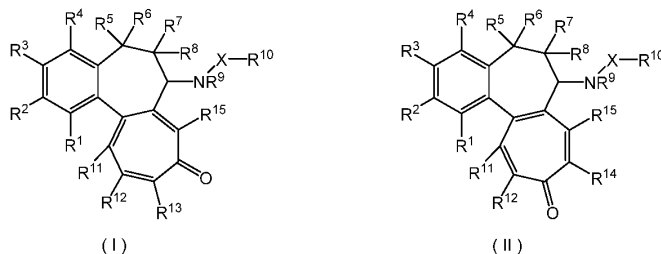
125	3.33	0.25	4153	5459	93.0	1.8
132	1.39	0.25	1783	3335	47.5	2.10
静脉注射给药 – 1 mg/kg						
化合物编号	t_{1/2} (h)	AUC_{INF} (hr*ng/mL)	V_{SS} (L/kg)	CL (L/hr/kg)	MRT_{INF} (h)	
秋水仙碱	/	567	17.6	1.91	11.0	
48	0.536	580	1.11	1.75	0.641	
55	0.6	543	1.10	1.87	0.592	
56	0.590	597	0.977	1.72	0.582	
58	1.92	1388	1.44	0.728	2.04	
122	1.57	624	1.99	1.63	1.34	
124	0.644	756	0.864	1.34	0.652	
125	1.19	587	1.15	1.71	0.675	
132	2.12	702	1.39	1.46	1.06	

*: 由 AUC_{INF} 计算获得

以上所述，仅为本发明较佳的具体实施方式，但本发明的保护范围并不局限于此，任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内，根据本发明的技术方案及其发明构思加以等同替换或改变，都应涵盖在本发明保护范围之内。

权 利 要 求 书

1、式 (I) 或式 (II) 所示结构的化合物、异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

R¹、R²、R³或R⁴分别独立地为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₃烷氧基、羟基、醛基、羧基、C₂₋₆酯基、酰胺基、取代的酰胺基、C₁₋₃烷基、取代的C₁₋₃烷氧基或取代的C₁₋₃烷基，其中的取代基选自氘、卤素、羟基、羧基、C₁₋₃烷基或氰基中的一种或多种；

或者，R¹、R²、R³和R⁴中相邻的两个基团相连共同构成-O-R¹⁷-O-基团，所述R¹⁷为C₁₋₆烷基；

R⁵、R⁶、R⁷或R⁸分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氰基、羧基、C₂₋₆酯基或取代或非取代的下述基团：氨基、酰胺基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃烷基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基中的一种或多种；

R⁹为氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄取代烷基，其中的取代基选自氘、羟基、C₁₋₂烷氧基或氰基中的一种或多种；

X为-C(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)-、-C(=NH)-或取代-C(=NH)-基团，其中的取代基选自CN或SO₂NH₂；

R¹⁰为C₁₋₄烷基、取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、取代的C₃₋₆环烷基、氨基、C₁₋₄烷氨基、取代的C₁₋₄烷氨基、C₃₋₆环烷氨基、C₁₋₄烷氧基、取代的C₁₋₄烷氧基或乙烯基；或者R⁹与R¹⁰相连使R⁹-N-X-R¹⁰一起构成环状基团；其中的取代基选自氘、卤素或氰基中的一种或多种；

R¹¹为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、羧基或C₁₋₃烷基取代的酰胺基；

R¹²为氢、氘、卤素、羟基、氰基、羧基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、吗啉基、氨基羧基、C₁₋₄烷氨基羧基或C₁₋₄烷氧基羧基；其中的取代基选自氘、卤素或氰基中的一种或多种；并且

(a) 当R¹²为氢时，R¹³为氰基、醛基、羧基、硼酸基、取代的C₁₋₄烷氧基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄烷氧基羧基、氨基羧基、苯基氨基羧基、吡啶基氨基羧基、C₁₋₄烷氨基羧基、C₁₋₄烷氧基羧基氨基、C₁₋₄烷氨基羧基氨基、C₂₋₆杂环烷基羧基、C₃₋₆杂环烷基酮基、C₁₋₂烷基羧基、磺酰氨基、磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷基磺酰氨基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰氨基、C₁₋₄烷基磺酰氧基、C₁₋₄烷基氨基磺酰氧基、C₁₋₄烷氨基羧基氧基、四唑基、三唑基、咪唑基、吗啉基、C₁₋₄烷硫基、

C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基氧基, 其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、吡啶基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基中的一种或多种;

(b) 当 R¹² 为非氢时, R¹³ 为氰基、醛基、羧基、硼酸基或者取代或非取代的下述基团: C₁₋₄ 烷氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基氨基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基氨基、C₂₋₆ 杂环烷基羰基、C₃₋₆ 杂环烷基酮基、C₁₋₄ 烷基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、C₁₋₄ 烷基磺酰氨基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰氨基、C₁₋₄ 烷基磺酰氧基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰氧基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基氧基、杂环基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基氧基、C₃₋₆ 杂环烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羰基氨基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基或 C₁₋₄ 烷基, 其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、吡啶基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基中的一种或多种;

R¹⁴ 为氰基、羧基或者取代或非取代的下述基团: C₁₋₄ 烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基氨基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基氨基、C₂₋₆ 杂环烷基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基、杂环基、C₃₋₆ 杂环烷基、C₃₋₆ 杂环氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基或 C₁₋₄ 烷基, 其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基中的一种或多种;

R¹⁵ 为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、羧基或 C₁₋₃ 烷基取代的酰胺基;

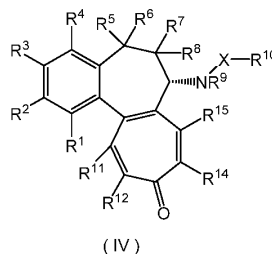
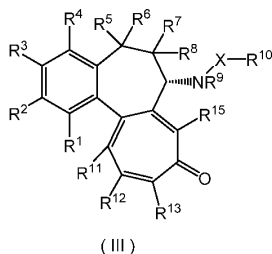
条件是排除以下情况:

(i) 在式 (I) 中, R¹-R³ 为甲氧基、R⁴-R⁹ 为氢、R¹⁰ 为甲基、R¹¹-R¹² 为氢以及 R¹⁵ 为氢时, R¹³ 为以下基团: C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、氘代 C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷氧基羰基氨基、丁基羰基或吗啉基;

(ii) 在式 (I) 中, R¹-R³ 为甲氧基、R⁴-R⁹ 为氢、R¹⁰ 为氘代甲基、R¹¹ 为氢、R¹² 为氘、R¹³ 为甲氧基和 R¹⁵ 为氘;

(iii) 在式 (I) 中, R¹-R³ 为甲氧基、R⁴-R⁹ 为氢、R¹⁰ 为甲基、R¹¹ 为氢、R¹² 为溴、R¹³ 为甲氧基和 R¹⁵ 为溴。

2、根据权利要求 1 所述的化合物、异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自式 (III) 或式 (IV) 所示结构的化合物,



上式中,

R¹、R²、R³或R⁴分别独立地为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₃烷氧基、醛基、C₁₋₃烷基、取代的C₁₋₃烷氧基或取代的C₁₋₃烷基，其中的取代基选自氘、卤素、C₁₋₃烷基或氰基中的一种或多种；

或者, R¹与R²、R²与R³或R³与R⁴相连共同构成-O-R¹⁷-O-基团, 所述R¹⁷为C₁₋₃烷基;

R⁵、R⁶、R⁷或R⁸分别独立地为氢、氘、卤素、氰基、羧基、羟基或氨基;

R^9 为氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 取代烷基，其中的取代基选自氖、羟基、 C_{1-2} 烷氧基或氰基中的一种或多种；

X 为-C(=O)-或-S(=O)₂-基团;

R¹⁰ 为 C₁₋₄ 烷基、取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、取代的 C₃₋₆ 环烷基、氨基、C₁₋₄ 烷氨基、取代的 C₁₋₄

烷氨基、C₃₋₆ 环烷氨基、C₁₋₄ 烷氧基、取代的 C₁₋₄ 烷氧基或乙烯基，或者 R⁹-N-X-R¹⁰ 构成
 
 基团；

其中的取代基选自氧或氮基中的一种或多种；

R¹¹ 为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、羧基或 C₁₋₃ 烷基取代的酰胺基；

R¹²为氢、氘、卤素、羟基、氰基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、吗啉基、C₁₋₄烷氨基羰基或C₁₋₄烷氧基羰基；其中的取代基选自氘、卤素或氰基中的一种或多种；并且

(a) 当 R^{12} 为氢时, R^{13} 为氰基、醛基、羧基、硼酸基、取代的 C_{1-4} 烷氧基或者取代或非取代的下述基团: C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-4} 烷氨基羰基氨基、吡咯烷基羰基、哌嗪基羰基、吗啉基羰基、吡咯烷酮基、噁唑烷酮基、吗啉酮基、 C_{1-2} 烷基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、 C_{1-4} 烷基磺酰氨基、 C_{1-4} 烷基氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基氨基磺酰氧基、 C_{1-4} 烷基氨基磺酰氧基、 C_{1-4} 烷基氨基磺酰氧基、四唑基、三唑基、咪唑基、吗啉基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷氧基或四氢呋喃基氧基, 其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基中的一种或多种;

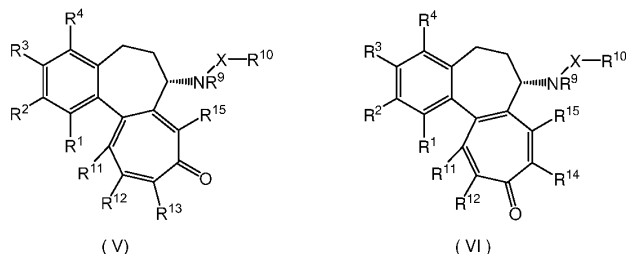
(b) 当 R^{12} 为非氢时, R^{13} 为氰基、醛基、羧基、硼酸基或者取代或非取代的下述基团: C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-4} 烷氨基羰基氨基、 C_{2-6} 杂环烷基羰基、 C_{3-6} 杂环烷基酮基、 C_{1-4} 烷基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、 C_{1-4} 烷基磺酰氨基、 C_{1-4} 烷基氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基氨基磺酰氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰氧基、 C_{1-4} 烷基氨基磺酰氧基、 C_{1-4} 烷氨基羰基氧基、杂环基、 C_{1-4} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷氨基、四氢呋喃基氧基、四氢呋喃基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{3-6} 杂环烷基或 C_{1-4} 烷基, 其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基中的一种或多种;

R¹⁴ 为氧基、羧基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄ 烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₄ 烷氨基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基氨基、C₁₋₄ 烷氨基羰基氨基、*N*-吡咯烷基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基、杂环基、四氢呋喃基羰基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基或 C₁₋₄ 烷基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、C₁₋₃

烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基中的一种或多种；

R¹⁵ 为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、羧基或 C₁₋₃ 烷基取代的酰胺基。

3、根据权利要求 2 所述的化合物、异构体或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自式 (V) 或式 (VI) 所示结构的化合物，



式中，

R¹、R² 或 R³ 分别独立地为 C₁₋₃ 烷氧基；或者，R¹ 与 R² 或 R² 与 R³ 相连共同构成 -O-R¹⁷-O- 基团，所述 R¹⁷ 为 C₁₋₂ 烷基；

R⁴ 为氢、氘、卤素或氰基；

R⁹ 为氢或 C₁₋₃ 烷基；

X 为 -C(=O)- 或 -S(=O)₂- 基团；

R¹⁰ 为 C₁₋₃ 烷基、取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₃ 烷氧基或乙烯基，或者 R⁹ 与

N-X-R¹⁰ 一起构成 R⁹-R¹⁰ 基团；其中的取代基选自氘或氰基中的一种或多种；

R¹¹ 为氢、氘或卤素；

R¹² 为氢、氘、卤素、氰基、或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基、C₁₋₃ 烷氧基、吗啉基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基；其中的取代基选自氘或卤素中的一种或多种；并且

(a) 当 R¹² 为氢时，R¹³ 为氰基、醛基、羧基、硼酸基、取代的 C₁₋₄ 烷氧基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄ 烷氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基、C₁₋₄ 烷氧基氨基羰基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基氨基、N-吡咯烷基羰基、哌嗪基羰基、吗啉基羰基、吡咯烷酮基、噁唑烷酮基、3-吗啉酮基、C₁₋₂ 烷基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、C₁₋₄ 烷基磺酰氨基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰氧基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基氧基、四唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、吗啉基、C₁₋₄ 烷硫基、C₃₋₆ 环烷氧基或四氢呋喃基氧基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、吡啶基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基中的一种或多种；

(b) 当 R¹² 为非氢时，R¹³ 为氰基、醛基、羧基、硼酸基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄ 烷氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基、C₁₋₄ 烷氧基氨基羰基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基

基氨基、吡咯烷酮基、2-噁唑烷酮基、3-吗啉酮基、吡咯烷基羰基、甲基哌嗪基羰基、吗啉基羰基、C₁₋₄ 烷基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、C₁₋₄ 烷基磺酰氨基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰氧基、C₁₋₄ 烷基磺酰氧基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰氧基、C₁₋₄ 烷氨基羰基氧基、杂环基、C₁₋₄ 烷氨基、C₃₋₆ 环烷基、四氢呋喃基氧基、四氢呋喃基氨基、C₁₋₄ 烷基羰基氨基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₃₋₆ 杂环烷基或 C₁₋₄ 烷基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、吡啶基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基中的一种或多种；

R¹⁴ 为氰基、羧基或者取代或非取代的下述基团：C₁₋₄ 烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₄ 烷氨基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基氨基、C₁₋₄ 烷氨基羰基氨基、N-吡咯烷基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基、吡咯烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌嗪基、吗啉基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、六氢嘧啶基、四唑基、三唑基、四氢呋喃基氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基或 C₁₋₄ 烷基，其中的取代基选自氘、卤素、氰基、羟基、苯基、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基中的一种或多种；

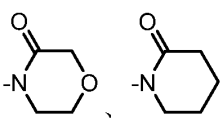
R¹⁵ 为氢、氘、卤素、甲基、乙基、卤代甲基或卤代乙基。

4、根据权利要求 1、2 或 3 所述的化合物、异构体或其药学上可接受的盐，其中，

R⁹ 为氢、甲基或乙基；

X 为 -C(=O)- 或 -S(=O)₂- 基团；

R¹⁰ 为甲基、乙基、环丙基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲氧基、乙氧基、氰基

甲基或氰基乙基，或者 R⁹ 与 N-X-R¹⁰ 一起构成  基团。

5、根据权利要求 1、2 或 3 所述的化合物、异构体或其药学上可接受的盐，其中，

R¹² 为氢、氘、甲基、乙基、卤素、氰基、甲氧基、乙氧基、吗啉基、氨基羰基、苯基氨基羰基、甲基氨基羰基、甲酸甲酯基或甲酸乙酯基；并且

(a) 当 R¹² 为氢时，R¹³ 为氰基、醛基、羧基、硼酸基、卤代甲氧基、卤代乙氧基、氘代甲氧基、氘代乙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、甲基氨基羰基、氘代甲基氨基羰基、卤代甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、二甲氨基羰基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、(甲氧基羰基)(甲基)氨基、甲基氨基羰基氨基、乙基氨基羰基氨基、二甲氨基羰基氨基、吡咯烷基羰基、氨基吡咯烷基羰基、哌嗪基羰基、甲基哌嗪基羰基、吗啉基羰基、吡咯烷酮基、2-噁唑烷酮基、3-吗啉酮基、甲基羰基、乙基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、羟基磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基、甲基氨基磺酰基、甲基氨基磺酰氨基、甲基氨基磺酰氧基、N-乙基甲基氨基羰基氧基、四唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、吗啉基、甲硫基、乙硫基、卤代甲硫基、

卤代乙硫基、氘代甲硫基、氘代乙硫基或四氢呋喃氧基；

(b) 当 R^{12} 为非氢时, R^{13} 为氰基、醛基、羧基、硼酸基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氨基羰基、二甲氨基羰基、氨基羰基、苯基氨基羰基、吡啶基氨基羰基、乙基氨基羰基、卤代甲基氨基羰基、氘代甲基氨基羰基、(甲氧基)(甲基)氨基、甲基氨基羰基氨基、乙基氨基羰基氨基、二甲氨基羰基氨基、吡咯烷基羰基、氧基吡咯烷基羰基、哌嗪基羰基、甲基哌嗪基羰基、吗啉基羰基、吡咯烷酮基、2-噁唑烷酮基、3-吗啉酮基、甲基羰基、乙基羰基、磺酰氨基、磺酰氧基、羟基磺酰氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰氧基、甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基、甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基、甲基氨基磺酰氧基、*N*-乙基甲基氨基羰基氧基、四唑基、三唑基、甲基氨基、乙基氨基、四氢呋喃氧基、四氢呋喃氨基、甲基羰基氨基、甲氧基、卤代甲氧基、氘代甲氧基、乙氧基、卤代乙氧基、氘代乙氧基、甲硫基、卤代甲硫基、氘代甲硫基、乙硫基、卤代乙硫基、氘代乙硫基、四氢呋喃基、哌嗪基、哌啶基、甲基哌啶基、咪唑基、吡唑基、吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、吗啉基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、卤代甲基或卤代乙基。

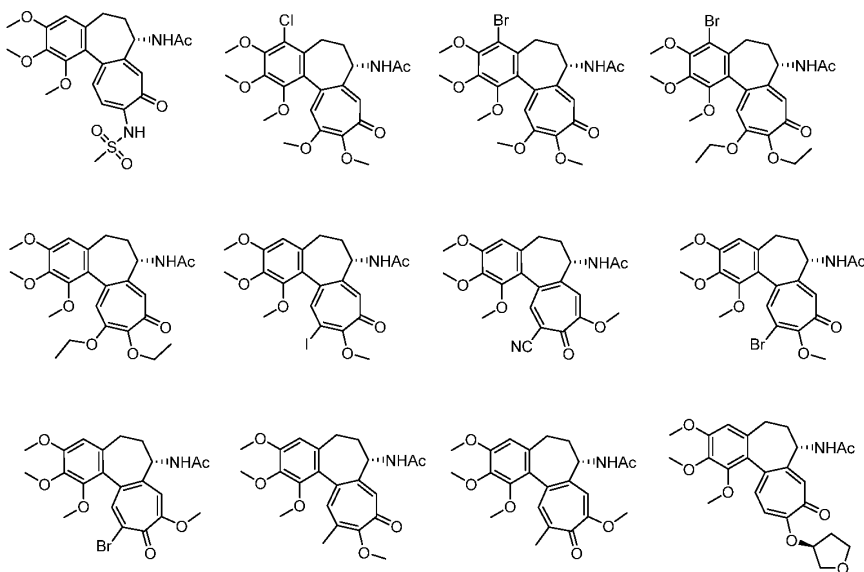
6、根据权利要求 1、2 或 3 所述的化合物、异构体或其药学上可接受的盐, 其中,

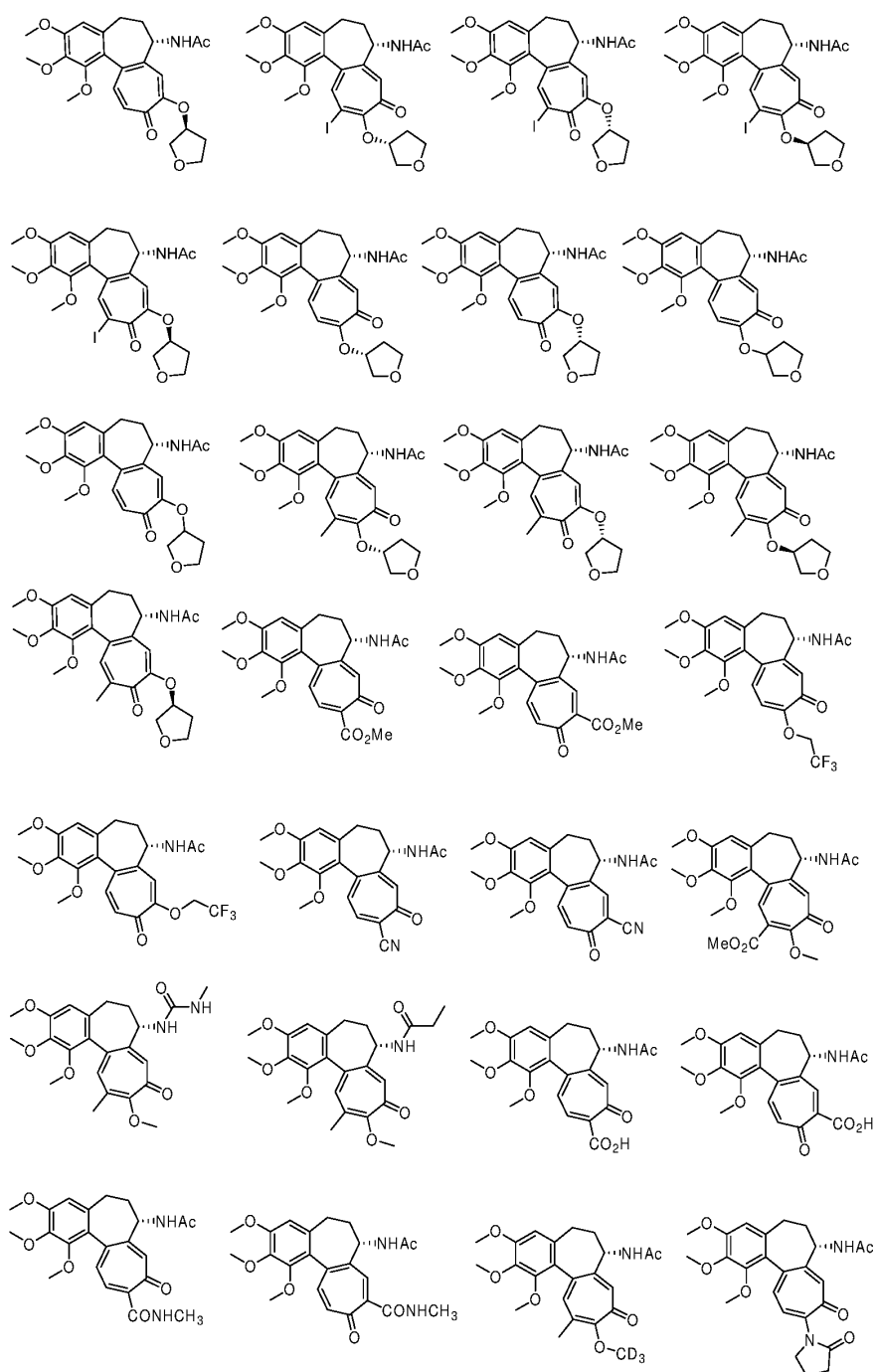
R^{11} 为氢或氘;

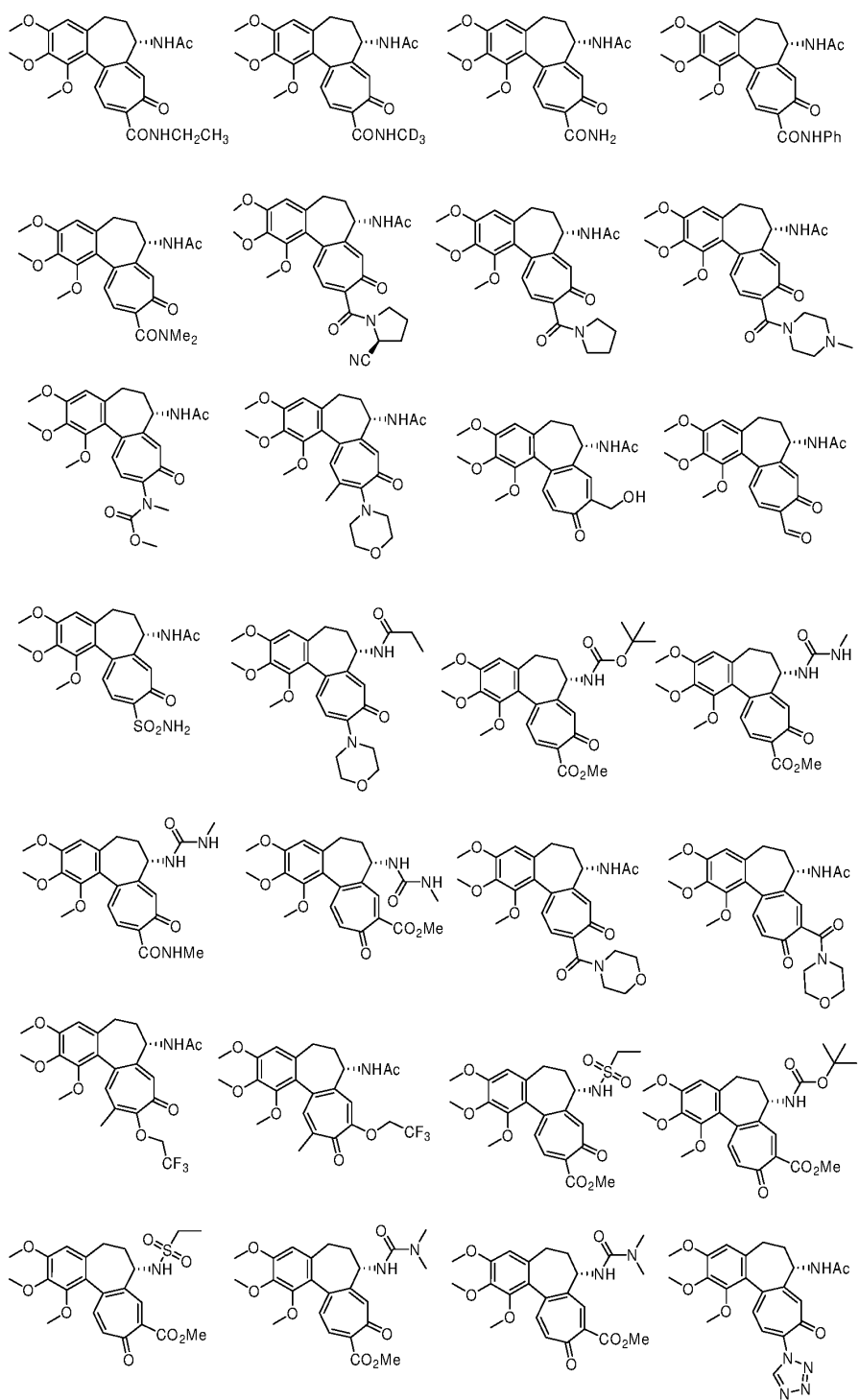
R^{14} 为甲氨基羰基、二甲氨基羰基、氰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、羧基、*N*-吡咯烷基羰基、四氢呋喃基氧基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、卤代甲氧基、卤代乙氧基、氘代甲氧基、氘代乙氧基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、四唑基、三唑基、吗啉基、卤代甲基或卤代乙基;

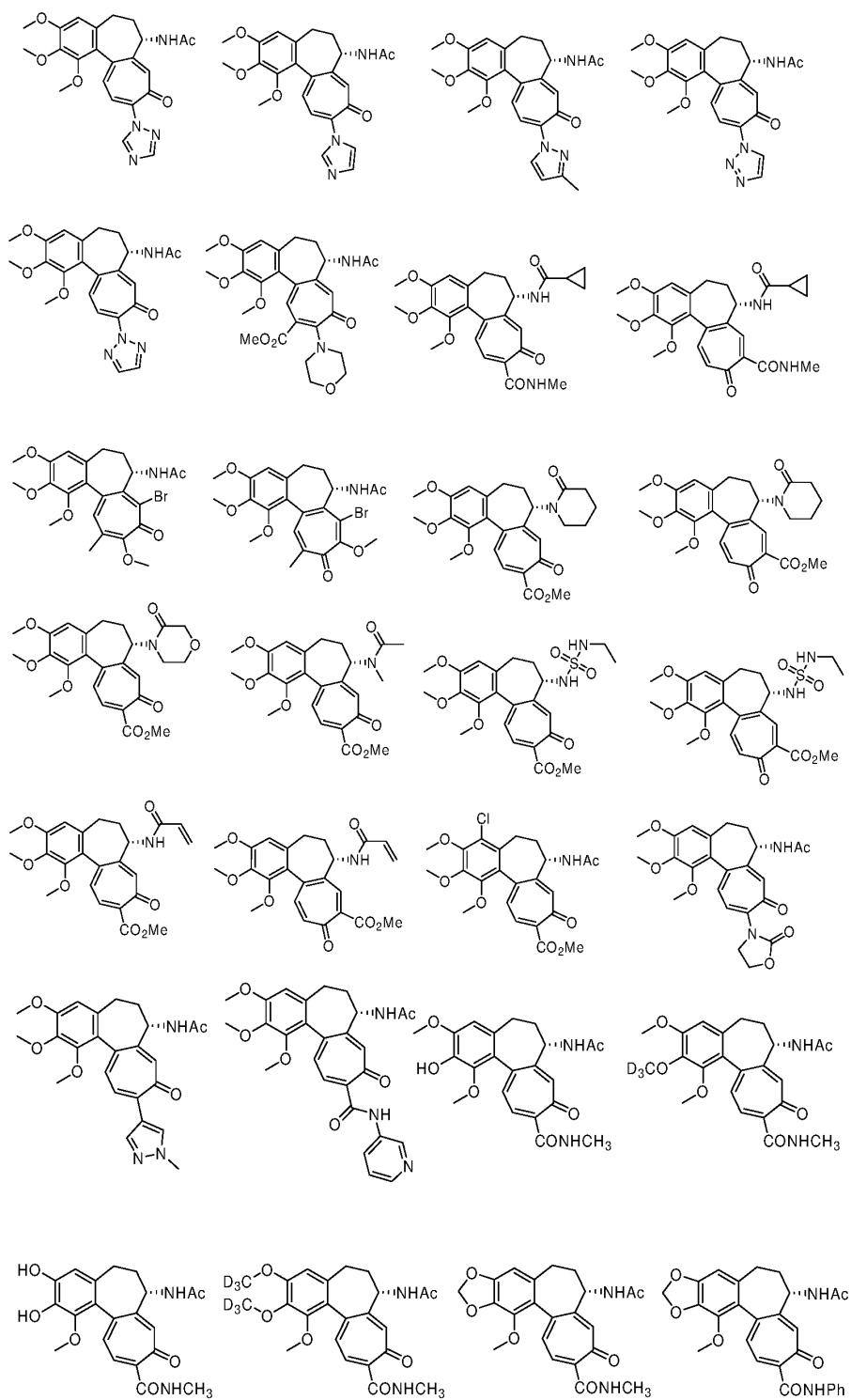
R^{15} 为氢、氘、甲基、乙基、卤代甲基或卤代乙基。

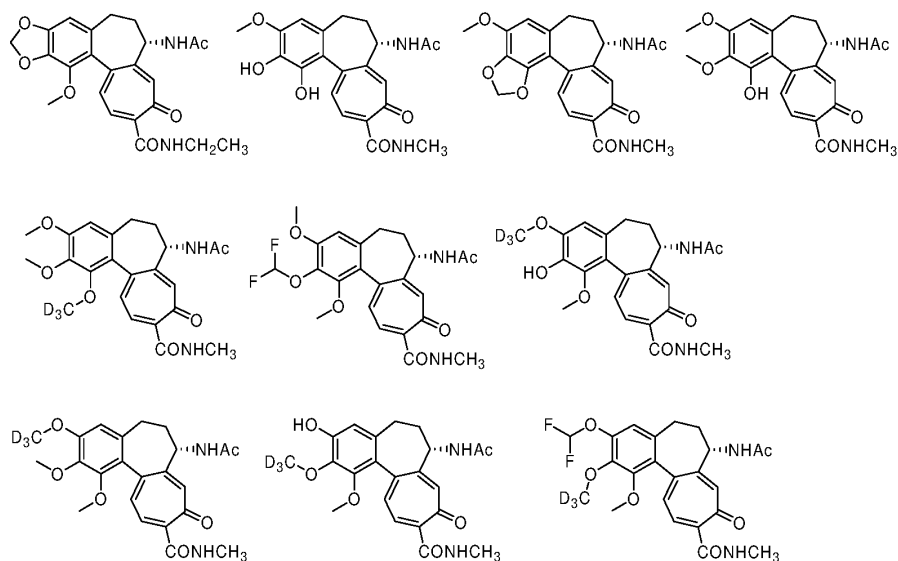
7、根据权利要求 1 所述的化合物、异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自:











8、一种药物组合物，其以权利要求 1~7 中任一项所述的化合物、异构体或其药学上可接受的盐为活性成分，辅以药学上可接受的辅料。

9、权利要求 1~7 中任一项所述的化合物、异构体或其药学上可接受的盐在制备抗炎或镇痛药物方面的用途。

10、权利要求 1~7 中任一项所述的化合物、异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗关节炎的药物方面的用途，或者在制备治疗急性痛风性关节炎药、类风湿性关节炎、降低炎症因子、治疗炎症风暴或冠状病毒肺炎的药物方面的用途。