

吡啶氮氧化合物及其制备方法和用途

本申请主张如下优先权：

CN201910863718.6，申请日：2019 年 09 月 12 日；

CN201911094782.9，申请日：2019 年 11 月 11 日；

CN202010531381.1，申请日：2020 年 06 月 11 日；

CN202010923311.0，申请日：2020 年 09 月 04 日。

技术领域

本发明属于药物化学领域。具体地，本发明涉及新的化合物或其立体异构体、外消旋物、几何异构体、互变异构体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，以及含有它们的药物组合物，它们是具有全新结构的电压门控钠离子通道（Voltage-gated sodium channels, NaV）阻滞剂。

背景技术

疼痛是临床上最常见的症状之一，是继呼吸、脉搏、血压和体温之后的第五生命体征，严重影响患者的生活质量。据统计，2018 年全球镇痛药市场约为 360 亿美元，预计 2023 年将达到 560 亿美元。其中急性中重度主要依赖于阿片类药物，占镇痛药市场份额的三分之二左右，未来将以 2.5% 的年复合增长率稳定增长。而以神经病理性疼痛（neuropathic pain）和关节炎疼痛为主的慢性疼痛患者数量逐年增加，预计市场将呈现 18% 左右的年复合增长率，是驱动未来十年全球疼痛市场持续增长的主要推动力。

神经病理性疼痛是由于外周躯体感觉神经系统的损伤或疾病导致的一种慢性疼痛，其症状包括自发性疼痛以及对正常无害刺激产生的痛觉超敏。诱发神经病理性疼痛的常见病因包括：糖尿病、带状疱疹、脊髓损伤、脑卒中、多发性硬化、癌症、HIV 感染、腰或颈神经根性神经病变和创伤或术后神经损害等等。骨关节炎又称退化性关节炎，是由多种因素引起的骨关节软骨退化，能导致关节骨表面凹凸不平，并有可能形成骨刺，临床表现主要是关节疼痛和关节僵硬。长期疼痛不但影响患者睡眠、工作和生活能力，还会增加抑郁或焦虑等感情障碍的发病率，因此给患者家庭及社会带来沉重的经济负担。

根据国际疼痛学会神经病理性疼痛特别小组（NeuPSIG）发布的数据，神经病理性疼痛患病率约 3.3%-8.2%。据此推算，仅我国国内就有至少 5 千万以上患者。2017 年，美国、日本和欧盟五大市场（法国、德国、意大利、西班牙和英国）共有 3050 万例神经病理性疼痛患者，并呈逐年上升趋势。神经病理性疼痛是最难治疗的疾病之一，目前大多数治疗方案仍不能达到令人满意的效果。有报道指出，能通过药物治疗而及时止痛的门诊患者仅有 14.9%，即约 85% 的疼痛病人并没有得到及时有效的药物治疗，因而一些病人不得不寻求手术介入性治疗。目前临床上用于神经病理性疼痛治疗的一线药物主要是钙离子通道调节剂（如普瑞巴林、加巴喷丁）、三环类抗抑郁药和 5-羟色胺、去甲肾上腺素再摄取抑制药（如度洛西汀、文拉法辛等抗惊厥、抗抑郁的药物）。这些药疗效有限并伴随有各种不良反应。度洛西汀是神经病理性疼痛治疗的一线用药之一，主要副作用包括胃肠道反应、恶心、嗜睡、口干、多汗和头晕等，由此导致的停药率到达 15%-20%。抗癫痫药物加巴喷丁和普瑞巴林是治疗神经病理性疼痛的主要药物，会引起头晕、嗜睡、周围性水肿、体重增加、虚弱、头痛和口干等诸多不良反应。近年来还发现普瑞巴林会导致极少部分患者出现药物使用相关的自杀观念和自伤行为。

骨关节炎患者数量庞大，预计目前全世界骨关节炎患者超过 4 亿，中国患者人数已过亿。骨关节炎疼痛目前也没有有效的治疗方法。临床上有物理疗法和药物疗法和手术治疗。物理疗法包括热疗，水疗，超声和按摩等，另外辅助用具减少关节压力缓解疼痛，但效果均有限，大部分依然需要依赖药物进行治疗。这些药物均存在不同程度的副作用。非甾体类抗炎药只适用于轻中度疼痛，而且有胃肠道副作用和心脑血管方面的风险。阿片类镇痛药用于重度疼痛，但有明显的恶心呕吐、便秘和药物依赖等副作用，不适合长期服用。因此，研发靶向新靶点新机制以及安全有效的镇痛药物，满足未被满足的临床需求，具有重要的经济意义和社会意义。

近年来的研究成果逐步揭示了钠离子通道亚型 1.8（NaV1.8）在痛觉的发生和传递方面起重要作用。

Nav1.8 是一种电压门控钠离子通道，主要表达在包括感觉神经元在内的传入神经元上，通过控制钠离子进出细胞，在维持伤害性感觉神经元的兴奋性、动作电位的发放和持续以及痛觉敏感性的调节等方面，发挥着重要作用。Nav1.8 激活性突变病人出现小纤维神经病变（主要负责痛觉传递的 A δ 纤维和无髓纤维 C 型纤维受损）导致的阵发性疼痛。慢性炎症和糖尿病等疾病会引起 Nav1.8 表达增加或性质改变从而敏化伤害感受神经元，引起多种疼痛。而 Nav1.8 基因敲除小鼠对痛觉不敏感。

随着 Nav1.8 在慢性疼痛中地位的确定，基于此靶点的药物研究也日益火热，目前国际上有一个小分子阻滞剂处于临床 2 期，其他多个小分子阻滞剂及抗体在进行临床前开发，国内尚无其他针对该靶点的新药研发。处于研发前端的是美国福泰（Vertex）公司的小分子 Nav1.8 阻滞剂 VX-150，目前已在骨性关节炎、急性疼痛及小纤维神经病变导致疼痛的患者中进行了 2 期临床试验，并且所有三项研究均获得阳性结果，表明抑制 Nav1.8 活性可以缓解包括神经病理性疼痛在内的多种疼痛。目前 VX-150 获得了美国 FDA 突破性疗法认定，用于治疗中度至重度疼痛，再次证明 Nav1.8 是镇痛很有潜力的靶点。另外，Nav1.8 阻滞剂的作用机理及二期临床实验表明，其适应广泛，包括神经病理性疼痛、骨关节炎疼痛和急性损伤疼痛等多种疼痛；且安全性相对高，没有成瘾性，也没有非甾体类抗炎药的胃肠道副作用及心脑血管方面的副作用；可以与其他镇痛药联用，增强疗效，降低副作用。

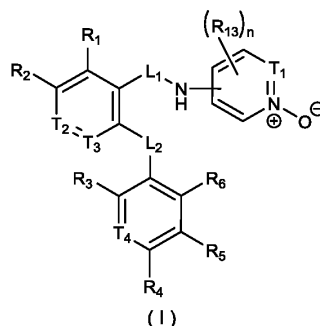
近年来还有研究表明钠离子通道亚型 1.8 (Nav1.8) 对咳嗽有一定的调控作用，Nav1.8 阻滞剂可能作为治疗咳嗽的有潜力药物。

发明内容

本发明的发明人通过反复的实验研究，合理设计与合成了一系列如下列通式(I)表示的新型结构的小分子化合物，其具有很高的钠离子通道 1.8 (Nav1.8) 阻滞活性。这些化合物或其立体异构体、外消旋物、几何异构体、互变异构体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐及药物组合物可用于治疗或/和预防由 Nav1.8 介导的相关疾病。

本发明的化合物具有高的 Nav1.8 阻滞活性，为疼痛等疾病的治疗提供了新的治疗选择。

本发明提供了式 (I) 所示化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

T₁ 选自 N 或 C(R₇)；

T₂ 选自 N 或 C(R₈)；

T₃ 选自 N 或 C(R₉)；

T₄ 选自 N 或 C(R₁₀)；

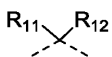
R₁、R₂、R₈、R₉ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、SF₅、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、乙烯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3~6 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3~6 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-O-、苯基-C₁₋₃ 烷基-、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₃ 烷基-O-、3~6 元杂环烷基-C₁₋₃ 烷基-O-、苯基-C₁₋₃ 烷基-O-、苯基-C₁₋₃ 烷基-NH-、5~6 元杂芳基-C₁₋₃ 烷基-、5~6 元杂芳基-C₁₋₃ 烷基-O-和 5~6 元杂芳基-C₁₋₃ 烷基-NH-，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、乙烯基-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3~6 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3~6 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-O-、苯基-C₁₋₃

烷基-、C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基-O-、3~6元杂环烷基-C₁₋₃烷基-O-、苯基-C₁₋₃烷基-O-、苯基-C₁₋₃烷基-NH-、5~6元杂芳基-C₁₋₃烷基-、5~6元杂芳基-C₁₋₃烷基-O-或5~6元杂芳基-C₁₋₃烷基-NH-任选被1、2或3个R取代；

且，当T₃选自N时，R₁不选自H；

R₃、R₄、R₅、R₆、R₁₀分别独立地选自H、卤素、OH、NH₂、SF₅、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氨基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、-O-C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₆烷基-和3~6元杂环烷基-C₁₋₆烷基-，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氨基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、-O-C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₆烷基-或3~6元杂环烷基-C₁₋₆烷基-任选被1、2或3个R取代；

R₇选自H、F、Cl、Br、I、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷氨基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R取代；

L₁选自C(=O)、NH和  ;

L₂选自O、S、NH和CH₂，所述CH任选被1或2个R取代，NH任选被R取代

R₁₁、R₁₂分别独立地选自H、卤素、OH、NH₂和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；

或者，R₁₁、R₁₂连接在一起，形成一个3~6元环；

R₁₃分别独立地选自H、卤素和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；

n选自1、2或3；

R分别独立地选自H、D、卤素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基和C₁₋₆烷氨基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R'取代；

R'选自F、Cl、Br、I、OH、NH₂和CH₃；

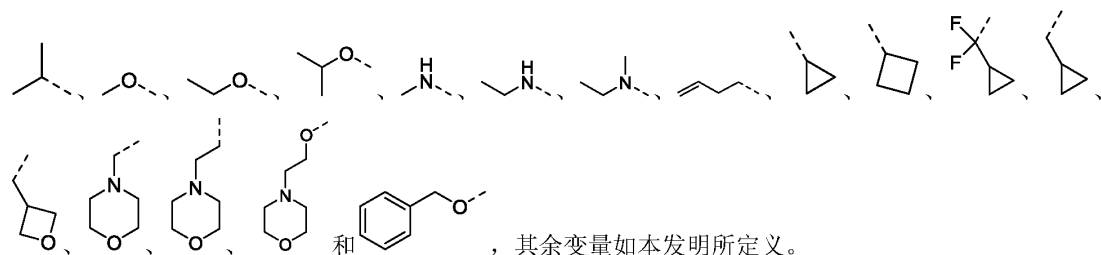
上述3~6元杂环烷基或5~6元杂芳基包含1、2或3个独立选自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和N的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中，上述R选自H、D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、、Me、CF₃、CHF₂、、和，其余变量如本发明所定义。

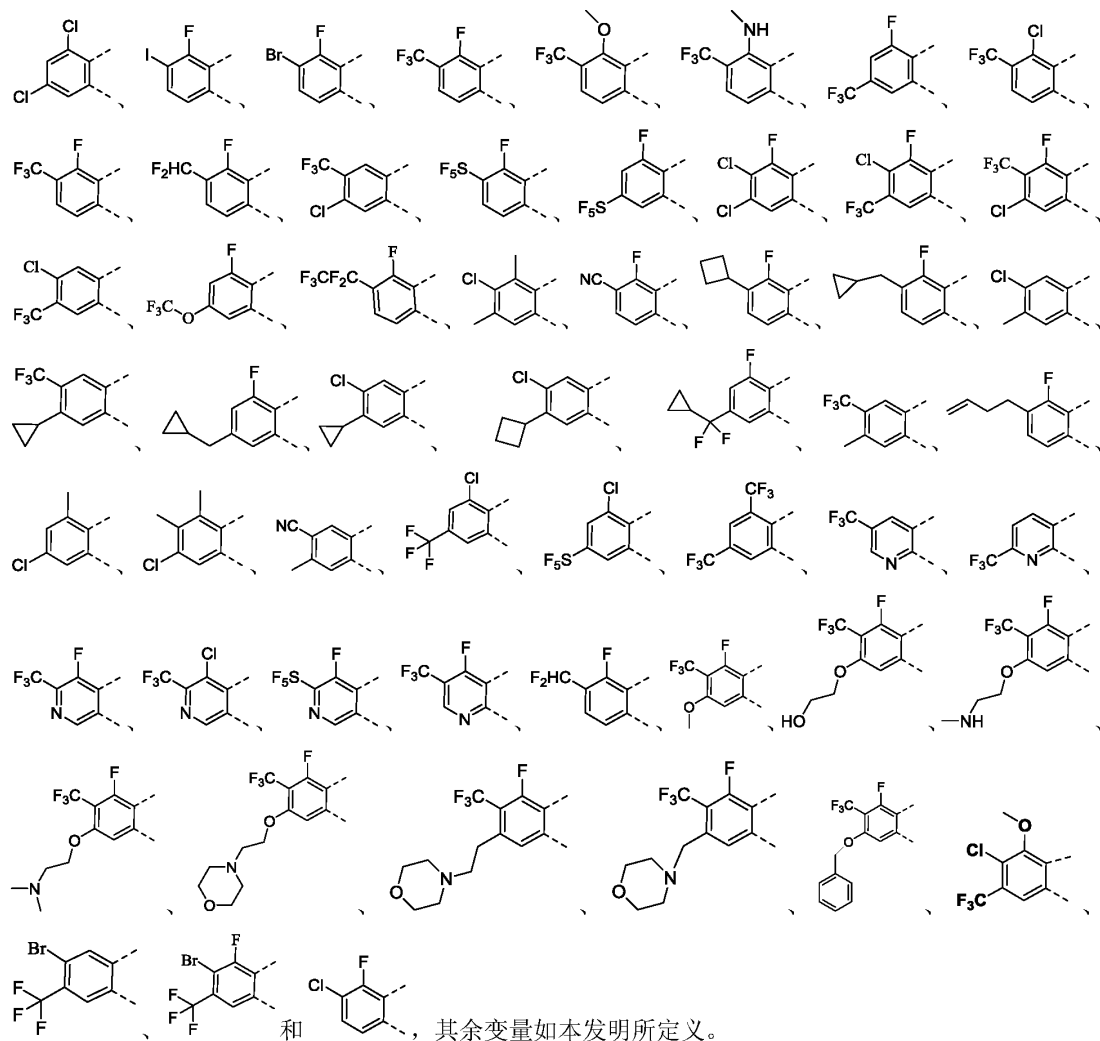
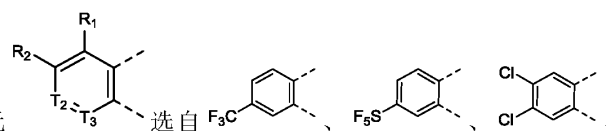
本发明的一些方案中，上述R₁、R₂、R₈、R₉分别独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN、SF₅、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氨基、乙烯基-C₁₋₃烷基-、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基-、3~6元杂环烷基-C₁₋₃烷基-、3~6元杂环烷基-C₁₋₃烷基-O-、苯基-C₁₋₃烷基-、苯基-C₁₋₃烷基-O-、苯基-C₁₋₃烷基-NH-、吡啶基-C₁₋₃烷基-、噻吩基-C₁₋₃烷基-、噻唑基-C₁₋₃烷基-、咪唑基-C₁₋₃烷基-、咪唑基-C₁₋₃烷基-O-、吡啶基-C₁₋₃烷基-O-、噻吩基-C₁₋₃烷基-O-、噻唑基-C₁₋₃烷基-O-、咪唑基-C₁₋₃烷基-O-、吡啶基-C₁₋₃烷基-NH-、噻吩基-C₁₋₃烷基-NH-、噻唑基-C₁₋₃烷基-NH-、咪唑基-C₁₋₃烷基-NH-和咪唑基-C₁₋₃烷基-NH-，所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氨基、乙烯基-C₁₋₃烷基-、C₃₋₆环烷基、3~6元杂环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基-、3~6元杂环烷基-C₁₋₃烷基-、3~6元杂环烷基-C₁₋₃烷基-O-、苯基-C₁₋₃烷基-、苯基-C₁₋₃烷基-O-、苯基-C₁₋₃烷基-NH-、吡啶基-C₁₋₃烷基-、噻吩基-C₁₋₃烷基-、噻唑基-C₁₋₃烷基-、咪唑基-C₁₋₃烷基-、咪唑基-C₁₋₃烷基-O-、吡啶基-C₁₋₃烷基-O-、噻吩基-C₁₋₃烷基-O-、噻唑基-C₁₋₃烷基-O-、咪唑基-C₁₋₃烷基-O-、吡啶基-C₁₋₃烷基-NH-、噻吩基-C₁₋₃烷基-NH-、噻唑基-C₁₋₃烷基-NH-、咪唑基-C₁₋₃烷基-NH-或咪唑基-C₁₋₃烷基-NH-任选被1、2或3个R取代，其余变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述R₁、R₂、R₈、R₉分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、

SF₅、Me、CF₃、CHF₂、CH₂F、CF₃CF₂、OCF₃、HOCH₂CH₂O、CH₃NHCH₂CH₂O、(CH₃)₂NCH₂CH₂O

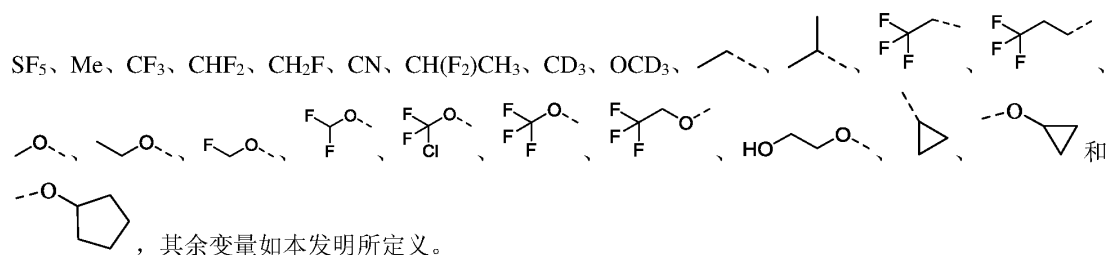


本发明的一些方案中，上述结构单元

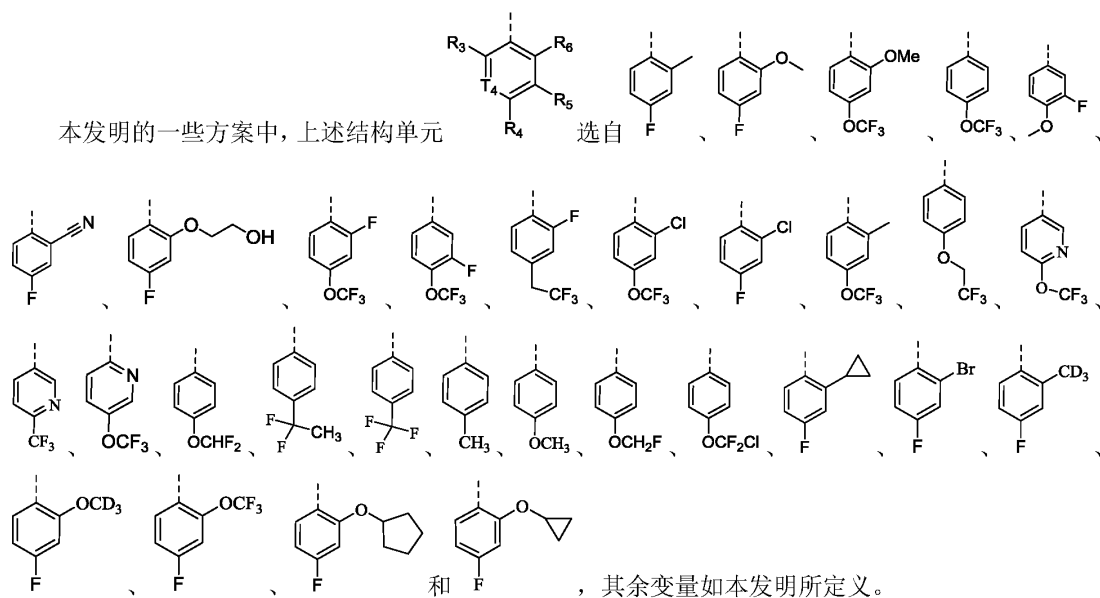


本发明的一些方案中，上述 R₃、R₄、R₅、R₆、R₁₀ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、SF₅、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氨基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-O-C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₃ 烷基-和 3~6 元杂环烷基-C₁₋₃ 烷基-，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氨基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-O-C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₃ 烷基-或 3~6 元杂环烷基-C₁₋₃ 烷基-任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其余变量如本发明所定义。

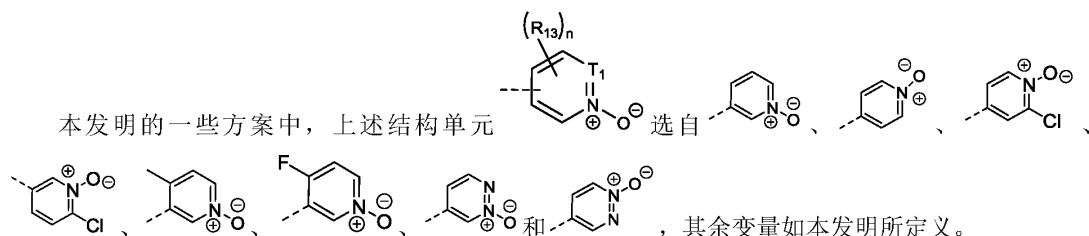
本发明的一些方案中, 上述 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、



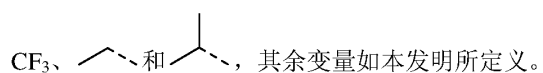
本发明的一些方案中, 上述结构单元



本发明的一些方案中, 上述结构单元



本发明的一些方案中, 上述 R_{11} 、 R_{12} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、Me、 CHF_2 、

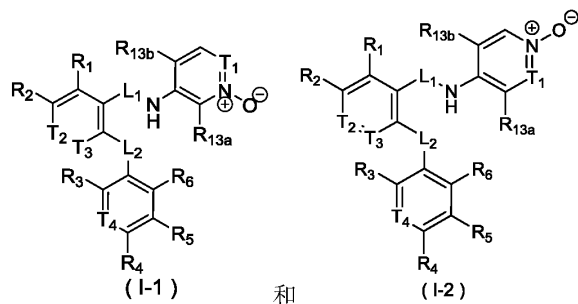


本发明的一些方案中, 上述 R_{11} 与 R_{12} 连接在一起, 形成一个环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基和环戊酮基, 其余变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 L_1 选自 $C(=O)$ 、 CH_2 、NH、 $CH(CH_3)$ 、CHF、 CF_2 、 $CHCHF_2$ 、 $CHCF_3$ 、



本发明的一些方案中, 上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自



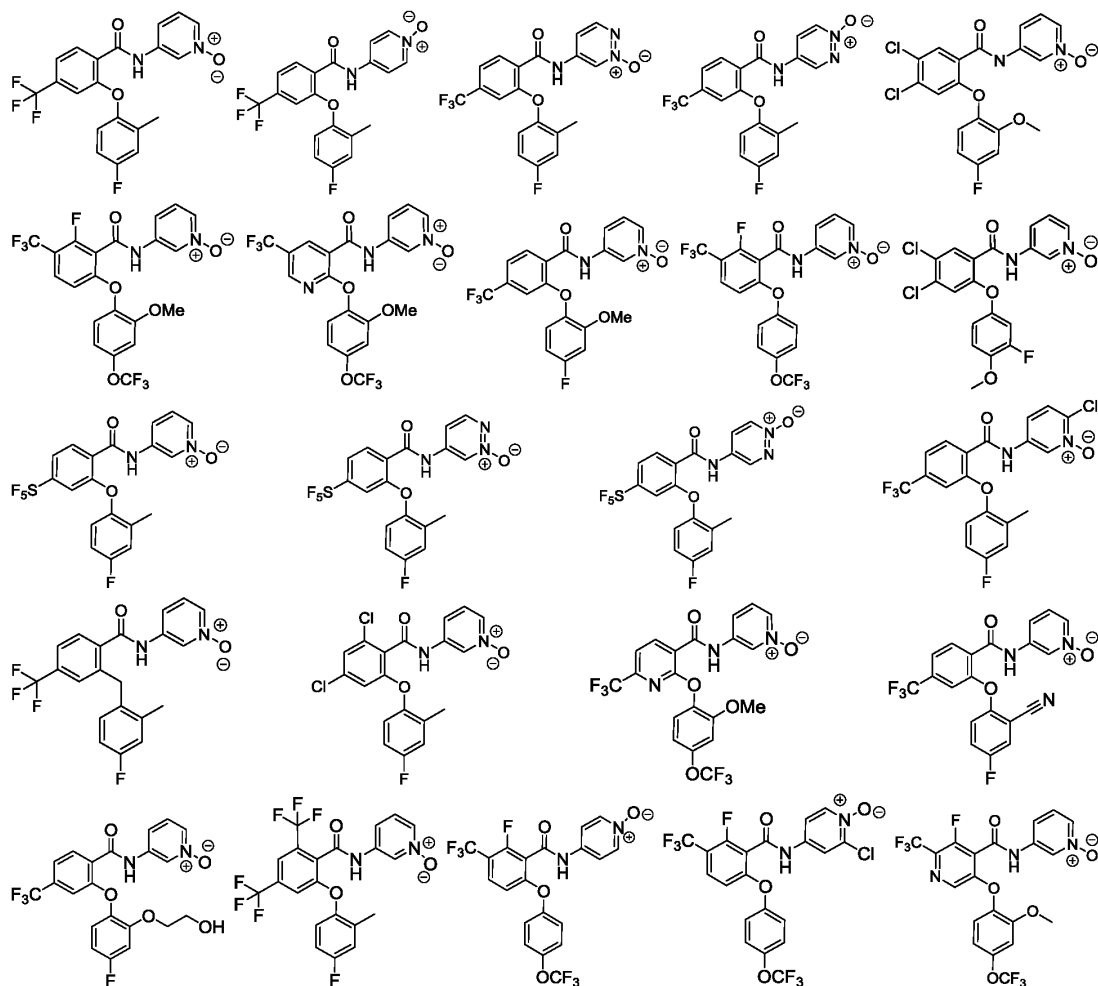
其中,

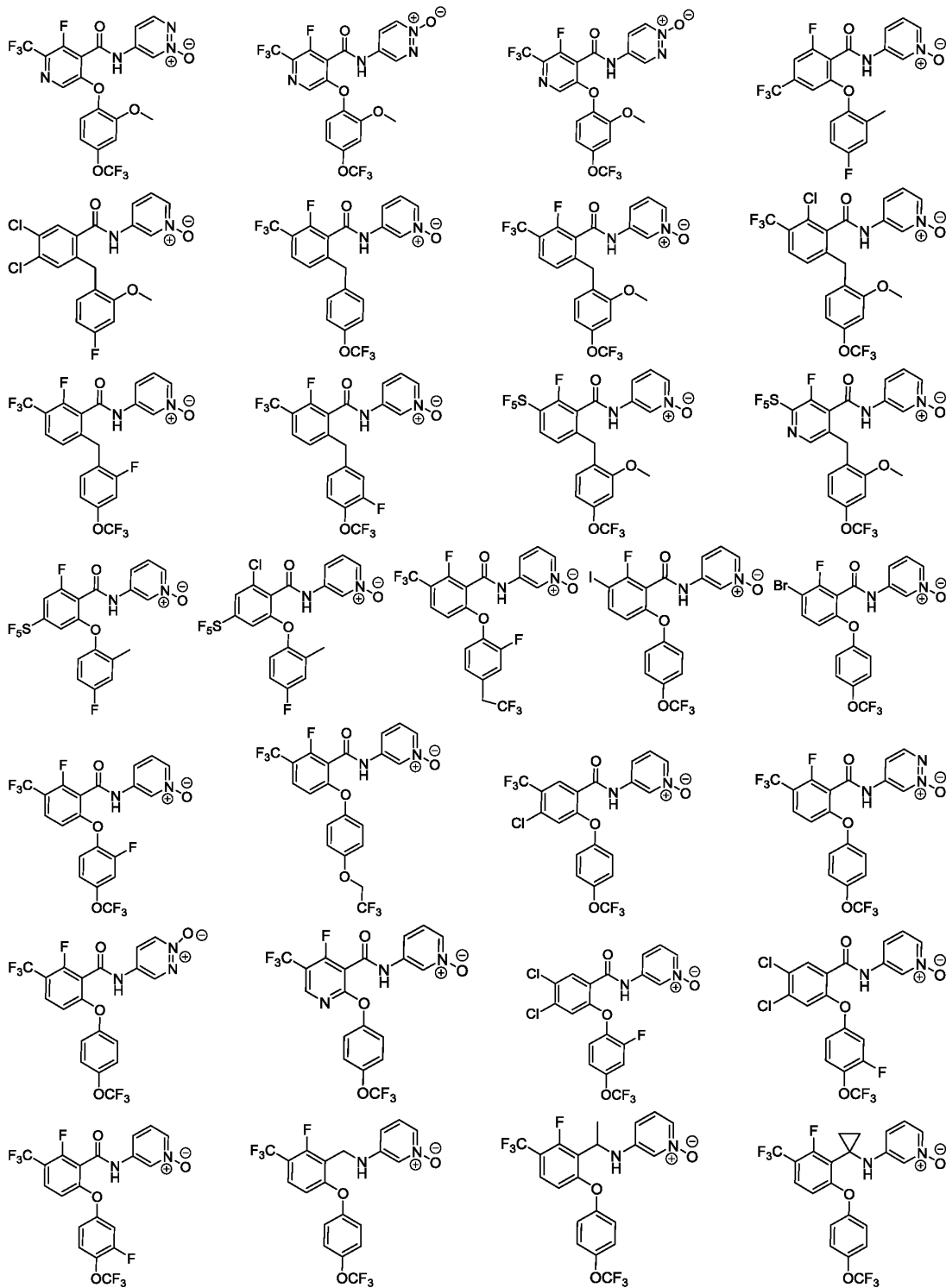
T₁、R₁、R₂、T₂、T₃、R₃、R₄、R₅、R₆、T₄、L₁、L₂、R 如上述所定义;

R_{13a}、R_{13b} 分别独立地选自 H、卤素和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

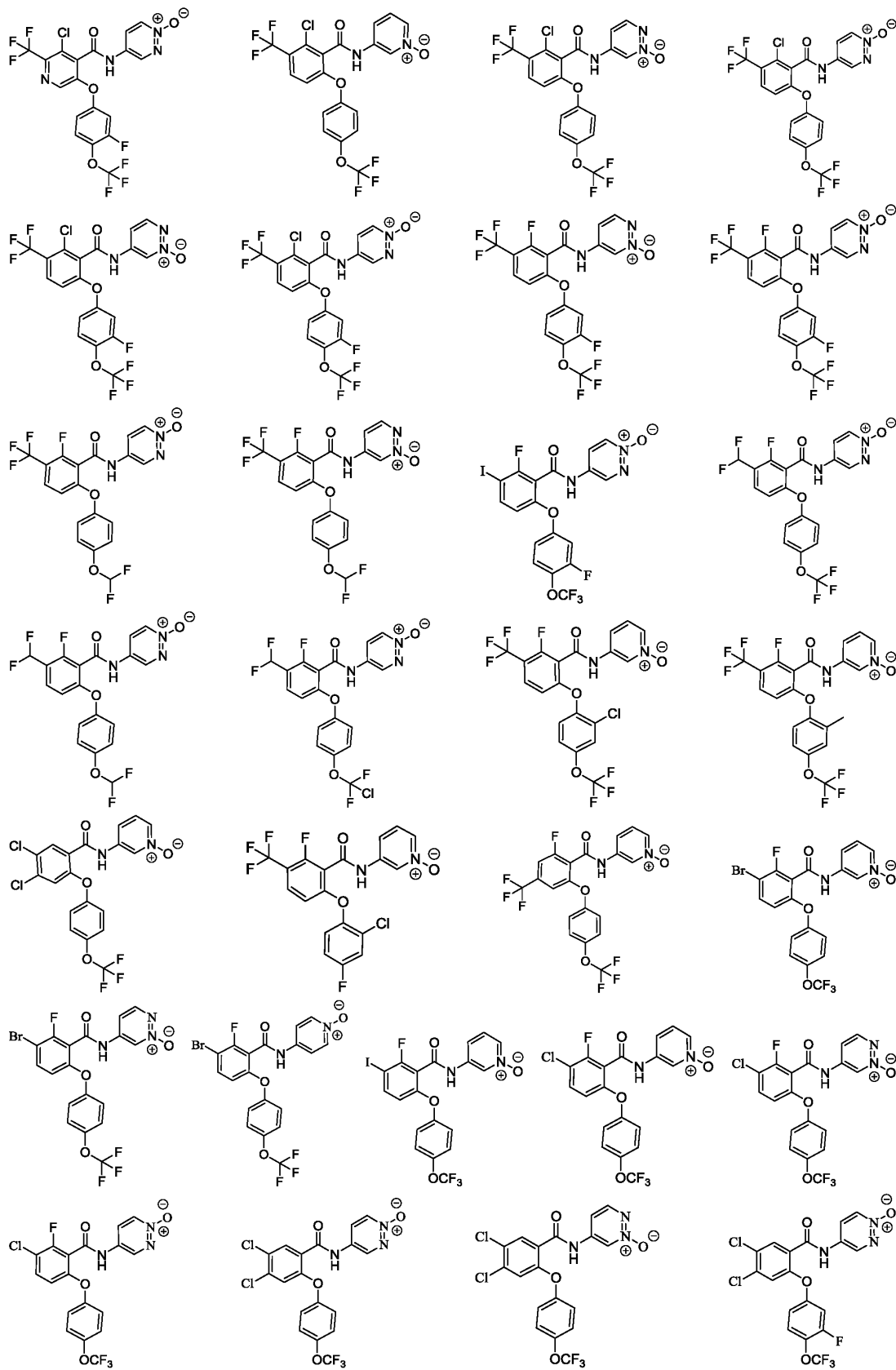
本发明的一些方案中, 上述 R_{13a}、R_{13b} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I 和 Me, 其余变量如本发明所定义。

本发明还提供了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自

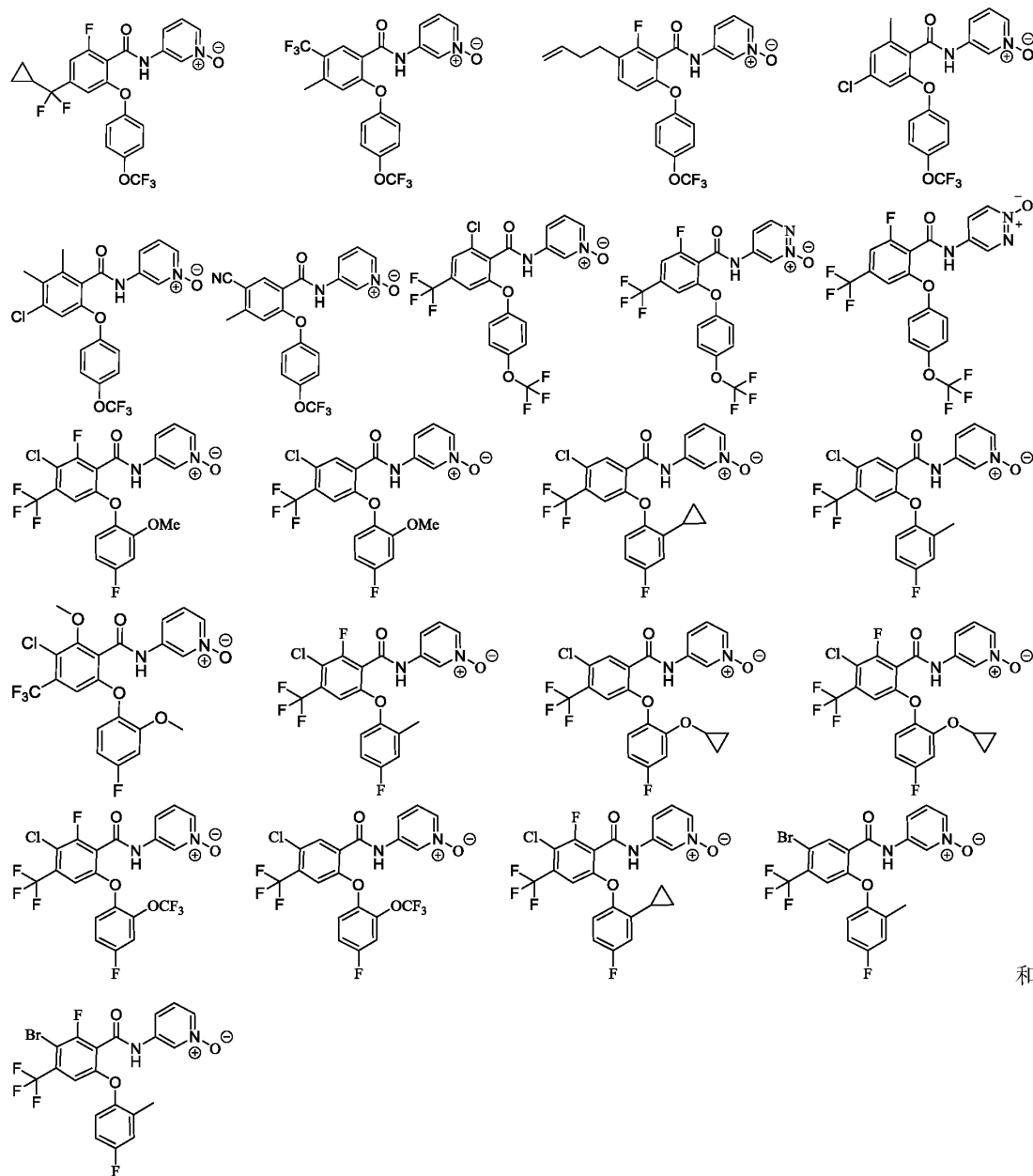












在本发明的再一方面，本发明还公开了一种药物组合物。在本发明的一些方案中，上述药物组合物包含前面所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐。

在本发明的一些方案中，上述药物组合物进一步包含药学上可接受的载体或赋形剂。

在本发明的再一方面，本发明还公开了前面所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐或前面所述的药物组合物在制备用于抑制个体的电压门控型钠通道的药物中的用途。

在本发明的一些方案中，上述电压门控型钠通道是 Nav1.8。

在本发明的再一方面，本发明还公开了前面所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐或前面所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防个体的疼痛、咳嗽或减轻其严重性的药物中的用途。

在本发明的一些方案中，上述疼痛选自慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、原发性疼痛、手术后疼痛、内脏痛、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁和心律失常。

在本发明的一些方案中,上述肠痛选自炎症肠病疼痛、克罗恩病疼痛和间质性膀胱炎疼痛。

在本发明的一些方案中,上述神经性疼痛选自疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、痛 HIV 相关性感觉神经病、三叉神经痛、口灼伤综合症、截肢术后疼痛、幻痛、痛性神经瘤、创伤性神经瘤、Morton 神经瘤、神经挤压损伤、脊管狭窄、腕管综合症、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂丛撕脱伤、复杂性区域疼痛综合症、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、脊髓损伤后疼痛、原发性小纤维神经病、原发性感觉神经病和三叉自主神经性头痛。

在本发明的一些方案中,上述肌肉骨骼痛选自骨关节炎疼痛、背痛、冷痛、烧伤疼痛和牙痛。

在本发明的一些方案中,上述炎症疼痛选自类风湿性关节炎疼痛和外阴痛。

在本发明的一些方案中,上述原发性疼痛选自纤维肌痛。

在本发明的一些方案中,一种或多种其他治疗剂在施用所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐或所述药物组合物的同时、之前或之后施用。

在本发明的再一方面,本发明还提出了一种治疗或减轻受试者的疼痛的方法。在本发明的一些方案中,所述方法包含对所述受试者施用治疗有效量的前面所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐或前面所述的药物组合物。在本发明的一些方案中,上述受试者的疼痛如本发明所定义。

在本发明的再一方面,本发明还提出了一种抑制受试者电压门控的钠通道的方法。在本发明的一些方案中,所述方法包含对所述受试者施用治疗有效量的前面所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐或前面所述的药物组合物。在本发明的一些方案中,上述电压门控型钠通道是 Nav1.8。

定义

本申请中所用的下列术语和符号具有如下所述的含义,其所处的上下文中另有说明除外。

不在两个字母或符号之间的短横(“-”)表示取代基的连接位点。例如, C₁₋₆ 烷基羰基-指通过羰基与分子的其余部分连接的 C₁₋₆ 烷基。然而,当取代基的连接位点对本领域技术人员来说是显而易见的时候,例如,卤素取代基,“-”可以被省略。

当基团价键上带有虚线“—”时,例如在“”中,波浪线表示该基团与分子其它部分的连接点。

本文所用的术语“氢”指基团-H。

本文所用的术语“氘”指基团-D。

本文所述的术语“羟基”指基团-OH。

本文所用的术语“卤代”或“卤素”指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

本文所用的术语“氰基”指基团-CN。

除非另有规定, C_{n-n+m} 或 C_{n-C_{n+m}} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况,例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围,例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等;同理, n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个,例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环和 12 元环,也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围,例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环和 6-10 元环等。

除非另有规定,环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“3-6 元环”是指环绕排列 3-6 个原子的“环”。

除非另有规定,术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等;其可以是一价(如 CH₃)、二价

(-CH₂-) 或者多价(如次 )。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于 CH₃、、、、、、、、、、等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等; 其可以是一价 (如 CH₃)、二价 (-CH₂-) 或者多价 (如次 )。

C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于 CH₃、、、、、、 等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₆ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₆ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基 (包括 *n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基)、戊氧基 (包括 *n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基) 等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₆ 烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氨基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷氨基等。C₁₋₆ 烷氨基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃ 等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₃ 烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氨基包括 C₁₋₂、C₃ 和 C₂ 烷氨基等。C₁₋₃ 烷氨基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂ 等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₆ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷硫基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷硫基等。C₁₋₆ 烷硫基的实例包括但不限于 -SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂ 等等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₃ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷硫基包括 C₁₋₃、C₁₋₂ 和 C₃ 烷硫基等。C₁₋₃ 烷硫基的实例包括但不限于 -SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂ 等。

除非另有规定, “C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团, 其为单环和双环体系, 所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等; 其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括, 但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定, 术语“3-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 6 个环原子组成的饱和环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系, 其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外, 就该“3-6 元杂环烷基”而言, 杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-6 元杂环烷基包括 4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定, 术语“3-6 元环”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 6 个环原子组成的饱和单环基团或不饱和单环基团, 即可包含纯碳环, 也可包含有杂原子的环。其中 3-6 是指形成环的原子个数。3-6 元环”的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、环戊酮基、环己酮基等。

除非另有规定, 本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用, 术语“5-6 元杂芳基”表

示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

相应地, 本文所用的术语“杂芳环”指如上定义的杂芳基的环。

如本文所用, “芳基”、“芳族”遵循休克尔规则(Hückel's rule), 其中 π 电子数等于 $4n+2$, n 为零或任何最多为 6 的正整数。

本文所用的术语“羰基”指基团-C(O)-, 也可表示为-CO-。

本文所用的术语“氨基”指基团-NH₂。

本文所用的术语“任选”指随后描述的事件可以发生或可以不发生, 并且该描述包括所述事件发生的情形以及所述事件不发生的情形。例如, “任选被取代的烷基”指未取代的烷基和被取代的烷基, 其中烷基如本文所定义。本领域技术人员应当理解, 对于含有一个或多个取代基的任意基团而言, 所述基团不包括任何在空间上不切实际的、化学上不正确的、合成上不可行的和/或内在不稳定的取代模式。

本文所用的术语“被取代的”或“被……取代”指给定原子或基团上的一个或多个氢原子被替换、例如被一个或多个选自给定取代基组的取代基替换, 条件是不超过该给定原子的正常化合价。当取代基是氧化(即=O)时, 则单个原子上的两个氢原子被氧替换。只有当取代基和/或变量的组合导致化学上正确且稳定的化合物时, 这类组合才是允许的。化学上正确且稳定的化合物意味着化合物足够稳定, 以至于能从反应混合物中被分离出来并能确定化合物的化学结构, 并且随后能被配制成至少具有实际效用的制剂。例如, 在没有明确列出取代基的情况下, 本文所用的术语“被取代”或“取代”意指给定原子或基团上的一个或多个氢原子独立地被一个或多个、例如 1、2、3 或 4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 氘(D)、卤素、-OH、巯基、氰基、-CD₃、烷基(优选 C₁₋₆ 烷基)、烷氧基(优选 C₁₋₆ 烷氧基)、卤代烷基(优选卤代 C₁₋₆ 烷基)、卤代烷氧基(优选卤代 C₁₋₆ 烷氧基)、-C(O)NR_aR_b 和 -N(R_a)C(O)R_b 和 -C(O)OC₁₋₄ 烷基(其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自氢、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基)、羧基(-COOH)、环烷基(优选 3-8 元环烷基)、杂环基(优选 3-8 元杂环基)、芳基、杂芳基、芳基-C₁₋₆ 烷基、杂芳基-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基苯基、-C₁₋₆ 烷基-OH (优选 -C₁₋₄ 烷基-OH)、-C₁₋₆ 烷基-SH、-C₁₋₆ 烷基-O-C₁₋₂、-C₁₋₆ 烷基-NH₂ (优选 -C₁₋₃ 烷基-NH₂)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂ (优选 -N(C₁₋₃ 烷基)₂)、-NH(C₁₋₆ 烷基) (优选 -NH(C₁₋₃ 烷基))、-N(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基苯基)、-NH(C₁₋₆ 烷基苯基)、硝基、-C(O)OC₁₋₆ 烷基(优选 -C(O)OC₁₋₃ 烷基)、-NHC(O)(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁₋₆ 烷基)C(O)(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁₋₆ 烷基、-C(O)杂芳基(优选 -C(O)-5-7 元杂芳基)、-C(O)C₁₋₆ 烷基苯基、-C(O)C₁₋₆ 卤代烷基、-OC(O)C₁₋₆ 烷基(优选 -OC(O)C₁₋₃ 烷基)、烷基磺酰基(例如 -S(O)₂-C₁₋₆ 烷基)、烷基亚磺酰基(-S(O)-C₁₋₆ 烷基)、-S(O)₂-苯基、-S(O)₂-C₁₋₆ 卤代烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(C₁₋₆ 烷基)、-S(O)₂NH(苯基)、-NHS(O)₂(C₁₋₆ 烷基)、-NHS(O)₂(苯基)和 -NHS(O)₂(C₁₋₆ 卤代烷基), 其中所述的烷基、环烷基、苯基、芳基、杂环基和杂芳基各自任选被一个或多个选自以下的取代基进一步取代: 卤素、-OH、-NH₂、环烷基、3-8 元杂环基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-OC₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-OH、-C₁₋₄ 烷基-O-C₁₋₄ 烷基、-OC₁₋₄ 卤代烷基、氰基、硝基、-C(O)-OH、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、-CON(C₁₋₆ 烷基)₂、-CONH(C₁₋₆ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁₋₆ 烷基)、-NH(C₁₋₆ 烷基)C(O)(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁₋₆ 卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂NH(苯基)

基)、-NHSO₂(C₁₋₆ 烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁₋₆ 卤代烷基)。当一个原子或基团被多个取代基取代时,所述取代基可以相同或不同。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被 0-2 个 R 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代,并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

本文所用的术语“药学上可接受的”指无毒的、生物学上可耐受的、适合给个体施用的。

本文所用的术语“药学上可接受的盐”指式(I)化合物的无毒的、生物学上可耐受的适合给个体施用的酸加成盐或碱加成盐,包括但不限于:式(I)化合物与无机酸形成的酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、硝酸盐等;以及式(I)化合物与有机酸形成的酸加成盐,例如甲酸盐、乙酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐和与式 HOOC-(CH₂)_n-COOH (其中 n 是 0-4)的链烷二羧酸形成的盐等。“药学上可接受的盐”也包括带有酸性基团的式(I)化合物与药学上可接受的阳离子如钠、钾、钙、铝、锂和铵形成的碱加成盐。

此外,如果本文所述的化合物是以酸加成盐的形式得到的,其游离碱形式可以通过碱化该酸加成盐的溶液获得。相反地,如果产物是游离碱形式,则其酸加成盐、特别是药学上可接受的酸加成盐可以按照由碱性化合物制备酸加成盐的常规操作通过将游离碱溶于合适的溶剂并且用酸处理该溶液来得到。本领域技术人员无需过多实验即可确定各种可用来制备无毒的药学上可接受的酸加成盐的合成方法。

本领域技术人员应当理解的是,一些式(I)化合物可以包含一个或多个手性中心,因此存在两个或更多个立体异构体。因此,本发明的化合物可以以单个立体异构体(例如对映异构体、非对映异构体)及其任意比例的混合物例如外消旋物的形式存在,以及在适当的情况下,可以以其互变异构体和几何异构体的形式存在。

本文所用的术语“立体异构体”指具有相同化学构成、但在原子或基团的空间排列方面不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体和构象异构体等。

本文所用的术语“对映异构体”指化合物的彼此是不可重叠的镜像的两种立体异构体。

本文所用的术语“非对映异构体”指具有两个或更多个手性中心并且其分子彼此不是镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质或生物活性。非对映异构体的混合物可以用高分辨率分析方法例如电泳和色谱例如 HPLC 分离。

立体化学定义和惯例可遵循 S. P. Parker 编辑, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. 和 Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。许多有机化合物以光学活性形式存在,即,它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀 D 和 L 或者 R 和 S 用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀 d 和 l 或者(+)和(-)用于表示化合物旋转平面偏振光的符号,其中(-)或 l 表示该化合物是左旋的。带有(+)或 d 的前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,除了它们彼此互为镜像之外,这些立体异构体是相同的。特定的立体异构体也可以称为对映异构体,这类异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。对映异构体的 50:50 混合物被称为外消旋混合物或外消旋物,其可以出现在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性的情况中。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”指不具有光学活性的两种对映异构体的等摩尔混合物。

外消旋混合物可以以其本身的形式使用或者拆分成单个异构体使用。通过拆分可以得到立体化学上的纯的化合物或者富集一种或多种异构体的混合物。分离异构体的方法是众所周知的(参见 Allinger N. L. 和 Eliel E. L., “Topics in Stereochemistry”, 第 6 卷, Wiley Interscience, 1971), 包括物理方法,例如使用手性吸附剂的色谱法。可以由手性前体制备得到手性形式的单个异构体。或者,可以通过与手性酸(例

如 10-樟脑磺酸、樟脑酸、 α -溴樟脑酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、苹果酸、吡咯烷酮-5-羧酸等的单个对映异构体)形成非对映异构体盐而由混合物化学分离得到单个异构体,将所述的盐分级结晶,然后游离出拆分的碱中的一个或两个,任选地重复这一过程,从而得到一个或两个基本上不包含另一种异构体的异构体,即光学纯度以重量计为例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 99.5%的所需的立体异构体。或者,如本领域技术人员所熟知的,可以将外消旋物共价连接到手性化合物(辅助物)上,得到非对映异构体。

本文所用的术语“互变异构体”或“互变异构形式”指经由低能量障碍可相互转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括通过质子迁移进行的相互转化,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些键合电子的重组进行的相互转化。

本文所用的术语“治疗”指给患有疾病或者具有所述疾病的症状的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐,用以治愈、缓解、减轻、改变、医治、改善、改进或影响所述疾病或者所述疾病的症状。本文所用的术语“预防”指给具有易患所述疾病的体质的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐,用以防止个体罹患该疾病。当涉及化学反应时,术语“处理”、“接触”和“反应”指在适当的条件下加入或混合两种或更多种试剂,以产生所示的和/或所需的产物。应当理解的是,产生所示的和/或所需的产物的反应可能不一定直接来自最初加入的两种试剂的组合,即,在混合物中可能存在生成的一个或多个中间体,这些中间体最终导致了所示的和/或所需的产物的形成。

本文所用的术语“有效量”指通常足以对个体产生有益效果的量。可以通过常规方法(例如建模、剂量递增研究或临床试验)结合常规影响因素(例如给药方式、化合物的药代动力学、疾病的严重程度和病程、个体的病史、个体的健康状况、个体对药物的响应程度等)来确定本发明的化合物的有效量。

本文所用的未具体定义的技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。

具体实施方式

实施例

下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中如未注明具体条件的实验方法,通常按照这类反应的常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。除非另外说明,否则液体的比为体积比。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

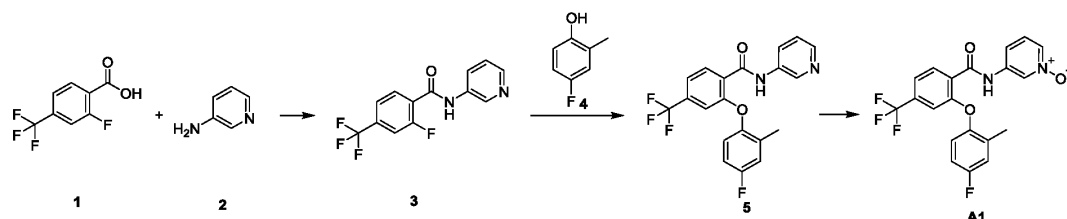
在下列实施例中, ^1H -NMR谱是用Blüker AVANCE III HD 400MHz核磁共振仪记录的; ^{13}C -NMR谱是用Blüker AVANCE III HD 400MHz核磁共振仪记录的,化学位移以 $\delta(\text{ppm})$ 表示;质谱是用Agilent 1260 (ESI)型或Shimadzu LCMS-2020 (ESI型)或Agilent 6215 (ESI)型质谱仪记录的;反相制备型HPLC分离是用Agilent 1290 紫外引导的全自动纯化系统(Xtimate[®]Prep C18 OBDTM 21.2*250mm 10 μm 柱)或用Gilson GX281 紫外引导的全自动纯化系统(xBridge[®]Prep C18 OBDTM 19*250mm 10 μm 柱)或Waters QDa引导的全自动纯化系统(SunFire[®]Prep C18 OBD 29*250mm 10 μm 柱)进行的。

其中,化学式或英文字母缩写代表的试剂中文名称如下:

Aq 代表水溶液; Ar 代表氩气; BH_3 代表硼烷; br 代表宽峰; B_2Pin_2 代表联硼酸频那醇酯; $^\circ\text{C}$ 代表摄氏度; CD_3OD 代表氘代甲醇; CDCl_3 代表氘代氯仿; conc. 代表浓; $(\text{COCl})_2$ 代表草酰氯; Cs_2CO_3 代表碳酸铯; CuI 代表碘化亚铜; d 代表二重峰; DCM 代表二氯甲烷; Dioxane 或 1,4-dioxane 代表二氧六环; DIPEA 或 DIEA 代表 N,N-二异丙基乙胺; DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺; DMSO 代表二甲基亚砜; EA 或 EtOAc 代表乙酸乙酯; ESI 代表电喷雾电离; g 代表克; h 代表小时; H_2O 代表水; HATU 代表 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐; HOBt 代表 1-羟基苯并三唑; HPLC

代表高效液相色谱法; K_2CO_3 代表碳酸钾; KOAc 代表醋酸钾; LCMS 代表液相色谱法-质谱法联用; LiOH 代表氢氧化锂; m 代表多重峰; m/z 代表质荷比; MeCN、ACN 或 CH_3CN 代表乙腈; m-CPBA 代表间氯过氧苯甲酸; MeOH 代表甲醇; min 代表分钟; mg 代表毫克; mL 代表毫升; mmol 代表毫摩尔; N_2 代表氮气; Na_2CO_3 代表碳酸钠; NaCl 代表氯化钠; $NaHCO_3$ 代表碳酸氢钠; NaOH 代表氢氧化钠; Na_2SO_4 代表硫酸钠; NMP 代表 N-甲基-2-吡咯烷酮; PBr_3 代表三溴化磷; $Pd(dppf)Cl_2$ 或 $PdCl_2(dppf)$ 代表 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯; PE 代表石油醚; r.t. 或 RT 代表室温; s 代表单峰; $SOCl_2$ 代表二氯亚砷; t 代表三重峰; TLC 代表薄层色谱法; THF 代表四氢呋喃; Toluene 或 tol. 代表甲苯。

实施例 A1 的合成



步骤 1, 中间体 3 的合成

将化合物 1 (2.2 g, 10.57 mmol) 加入到 DMF (10 mL) 中, $0^\circ C$ 下加入 HATU (5.23 g, 13.75 mmol), 搅拌 10 min 后加入化合物 2 (1.09 g, 11.62 mmol), 缓慢滴加 DIEA (1.78 g, 13.79 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h, LC-MS 显示反应完毕, 向反应液中加入 H_2O (20 mL), 有固体析出, 过滤, 滤饼即为目标化合物, 干燥得化合物 3, 白色固体, 2.2 g, 收率: 73%。LCMS: m/z 285.0 (M+H)⁺。

步骤 2, 中间体 5 的合成

将化合物 3 (500 mg, 1.76 mmol) 溶解到 NMP (5 mL) 中, 向溶液中加入化合物 4 (333 mg, 2.64 mmol) 和 K_2CO_3 (730 mg, 5.28 mmol), 反应液在 $100^\circ C$ 下搅拌过夜, LC-MS 显示反应完毕, 向反应液中加入 H_2O (20 mL), 用 EA (15 mL*3) 萃取, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩后粗品用正相柱纯化 (PE/EA=0-100%) 得化合物 5, 黄色固体, 500 mg, 收率: 72.8%。LCMS: m/z 391.1 (M+H)⁺。

步骤 3, 实施例 A1 的合成

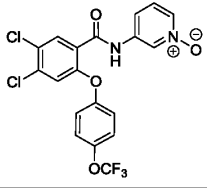
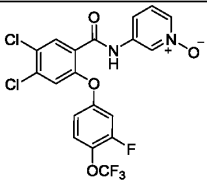
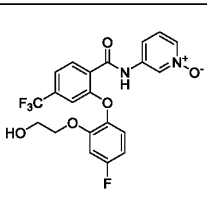
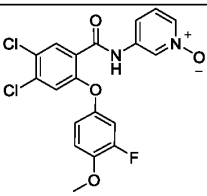
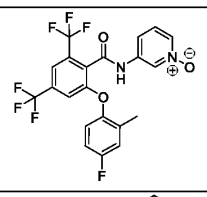
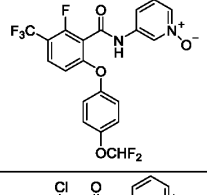
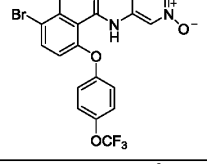
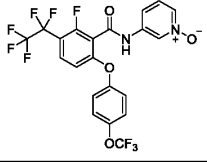
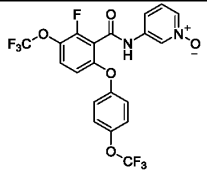
将化合物 5 (200 mg, 0.51 mmol) 溶解到 DCM (2 mL) 中, 加入 m-CPBA (133 mg, 0.77 mmol), 反应液室温下搅拌 1h, LC-MS 显示反应完毕。加入饱和的 $NaHCO_3$ 调节 PH 至弱碱性, 用 EA (20 mL*2) 萃取, 合并有机相用饱和 NaCl (20 mL) 水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得粗品, 粗品制备 (乙腈在水 (含有 0.05% 的 NH_4HCO_3) 中 5~95%), 得化合物 A1。LCMS: m/z 407.2 (M+H)⁺; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.01 (ddd, $J = 6.4, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 2.17 (s, 3H)。

类似于实施例 A1 的合成, 合成以下实施例 A2-A40, 如下表 1 所示:

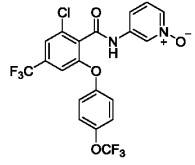
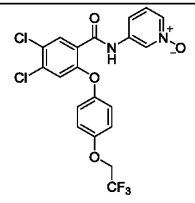
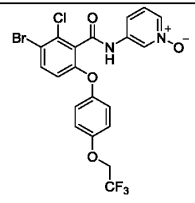
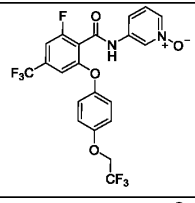
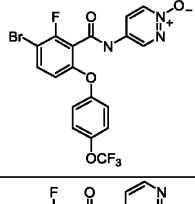
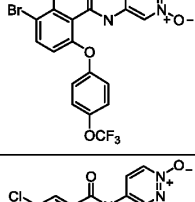
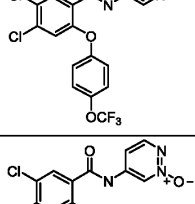
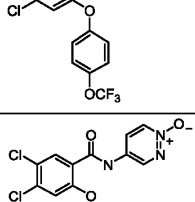
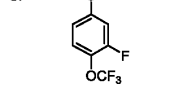
表 1: 实施例 A2-A40 结构式及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
A2		LCMS: m/z 407.2 (M+H) ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 6.8, 3.1$ Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 2.16 (s, 3H)。

A3		LCMS: m/z 408.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.79 - 8.78 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.91 - 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).
A4		LCMS: m/z 408.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.66 - 8.65 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.47 - 8.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).
A5		LCMS: m/z 423.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 6.3, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 1H), 3.75 (s, 3H).
A6		LCMS: m/z 423.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (dt, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H).
A7		LCMS: m/z 407.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H).
A8		LCMS: m/z 465.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.02 (ddd, <i>J</i> = 6.3, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).
A9		LCMS: m/z 466.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.99 - 7.76 (m, 2H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 2.16 (s, 3H).
A10		LCMS: m/z 466.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.77 (m, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).

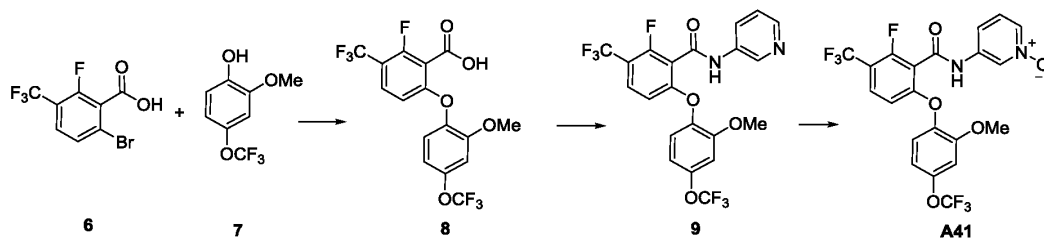
A11		LCMS: m/z 459.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 – 7.98 (m, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.21– 7.16 (m, 2H).
A12		LCMS: m/z 477.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 6.90 (s, 1H).
A13		LCMS: m/z 453.10 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.02 (ddd, <i>J</i> = 6.4, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.48 (m, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 1H), 4.83 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.53 – 3.48 (m, 2H).
A14		LCMS: m/z 422.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.01–7.98 (m, 2H), 7.51–7.48 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.40–7.37 (m, 1H), 7.22–7.13 (m, 3H), 6.96–6.93 (m, 1H), 3.83 (s, 3H).
A15		LCMS: m/z 475.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.42 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05–8.04 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49–7.39 (m, 2H), 7.28–7.12 (m, 4H), 2.15 (s, 3H).
A16		LCMS: m/z 459.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.88(t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.04(m, 6H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).
A17		LCMS: m/z :504.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 4H), 7.27 – 7.11 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A18		LCMS: m/z 527.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A19		LCMS: m/z 492.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.73(t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.35(m, 4H), 7.31 – 7.23(m, 2H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz, 1H).

A20		LCMS: m/z 492.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.42(m, 4H), 7.41 – 7.35(m, 1H), 7.29 – 7.24(m, 2H), 6.92 (s, 1H).
A21		LCMS: m/z 494.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dt, <i>J</i> = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.06 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 2.9, 1.6 Hz, 1H).
A22		LCMS: m/z 477.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dt, <i>J</i> = 14.4, 7.7 Hz, 4H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H).
A23		LCMS: m/z 536.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).
A24		LCMS: m/z 535.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).
A25		LCMS: m/z 460.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.27 – 8.25 (m, 1H), 8.23 – 8.20 (m, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 7.13 – 7.12 (m, 0.3H), 7.11 – 7.10 (m, 0.5H), 6.92 – 6.82 (m, 1H), 6.80 – 6.78 (m, 0.2H).
A26		LCMS: m/z 478.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 1H), 7.81 – 7.79 (m, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.96 (m, 1H).
A27		LCMS: m/z 494.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.00 (d, 8.8 Hz, 1H).
A28		LCMS: m/z 494.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H).

A29		LC-MS: MS 493.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 – 7.86 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 4H), 7.29 – 7.25 (m, 2H).
A30		LCMS: m/z 473.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.20 – 7.04 (m, 5H), 4.75 (q, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H).
A31		LCMS: m/z :517.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.12 (s, 4H), 6.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.75 (q, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H).
A32		LCMS: m/z 491.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 4H), 8.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.78 (q, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H).
A33		LCMS: m/z: 488.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 – 8.38 (m, 1H), 7.90 – 7.77 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 9.1, 0.8 Hz, 1H).
A34		LCMS: m/z: 488.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.51 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.9 Hz, 1H).
A35		LCMS: m/z 460.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.27 – 7.06 (m, 2H).
A36		LCMS: m/z 460.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.25 – 7.07 (m, 2H).
A37		LCMS: m/z 478.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 2.9, 1.5 Hz, 1H).

A38		LCMS: m/z 478.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 2.8, 1.5 Hz, 1H).
A39		LCMS: m/z 529.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (dt, <i>J</i> = 5.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.22 – 7.10 (m, 1H).
A40		LCMS: m/z 511.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.31 (m, 6H), 7.16 (s, 1H).

实施例 A41 的合成



步骤 1, 中间体 8 的合成

将化合物 **6** (450 mg, 1.6 mmol) 加入到甲苯 (10 mL) 中, 加入 Cs₂CO₃ (1.25 g, 3.84 mmol), 化合物 **7** (391 mg, 1.9 mmol), 氮气保护 100°C 下搅拌 1.5 h, LC-MS 显示原料反应完毕, 冷却至室温, 抽滤, 滤饼用 EA (30 mL*3) 洗涤, 合并有机相旋干, 正相柱纯化 (PE/EA=0-100%) 得化合物 **8**, 白色固体, 300 mg, 收率 45%, LCMS: m/z 415.2 (M+H)⁺。

步骤 2, 中间体 9 的合成

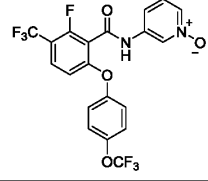
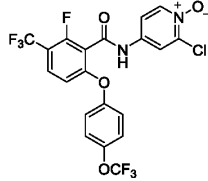
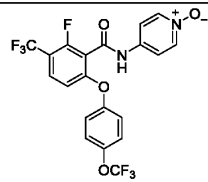
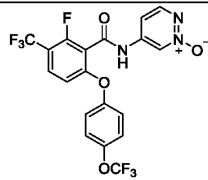
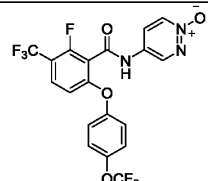
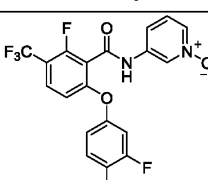
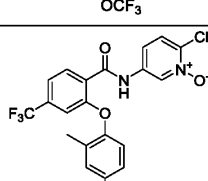
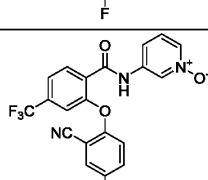
将化合物 **8** (200 mg, 0.48 mmol) 溶解到 DCM (8 mL) 中, 冰浴冷却至 0°C, 加入三滴 DMF, 滴加草酰氯 (245 mg, 1.93 mmol), 加完后室温搅拌 1h, 取样, 加入甲醇淬灭, TLC 检测原料反应完, 反应液旋干。加入 DCM (10 mL), 冰浴冷却至 0°C, 加入 DIPEA (250 mg, 1.93 mmol), 加入化合物 **2** (68 mg, 0.72 mmol), 室温搅拌 2h, 加入甲醇 (10 mL) 淬灭, 旋干, 正相柱纯化 (PE/EA=0-100%) 得化合物 **9**, 白色固体, 70 mg, 收率: 30%。LCMS: m/z 491.0 (M+H)⁺。

步骤 3, 实施例 A41 的合成

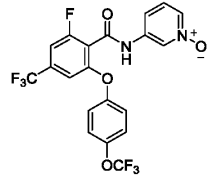
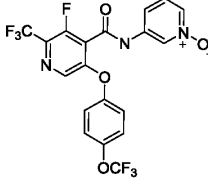
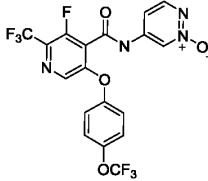
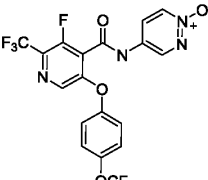
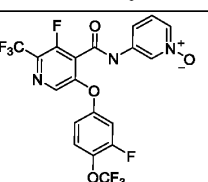
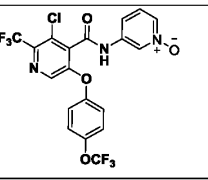
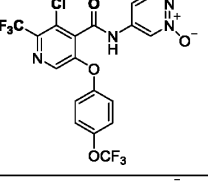
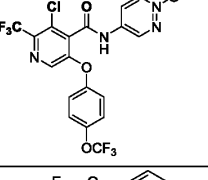
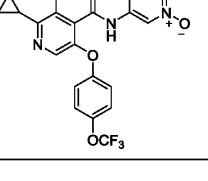
将化合物 **9** (70 mg, 0.14 mmol) 溶解到 DCM (10 mL) 中, 加入 m-CPBA (50 mg, 0.29 mmol), 室温搅拌 4 h, LCMS 检测原料反应完, 加入饱和的 NaHCO₃ (20 mL), 搅拌 30 min, 分液, 水相用 DCM (20 mL*2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和的 NaCl (30 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 旋干制备 (乙腈在水 (含有 0.05% 的 NH₄HCO₃) 中 5~95%) 得到化合物 **A41**。LCMS: m/z 507.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.69 – 8.68 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.05 – 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.79 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.27 – 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 6.69 – 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)。

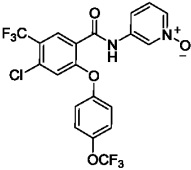
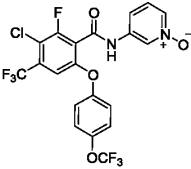
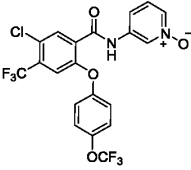
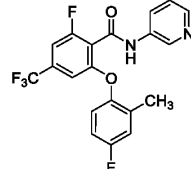
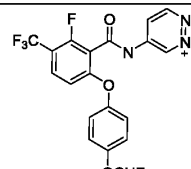
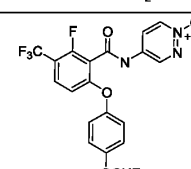
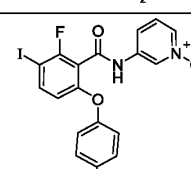
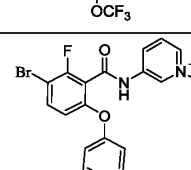
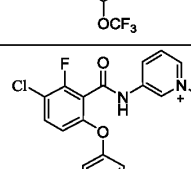
类似于实施例 **A1** 和 **A41** 的合成, 合成了下列实施例 **A42-A114**, 如下表 2 所示:

表 2: 实施例 A42-A114 的结构式及其分析数据

实施例	结构式	分析数据
A42		LCMS: m/z 477.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.66 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.08 – 8.00 (m, 1H), 7.89 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A43		LCMS: m/z 511.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.55 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.42 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).
A44		LCMS: m/z 477.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.20 – 8.12 (m, 2H), 7.89 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A45		LCMS: m/z 478.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.81 – 8.69 (m, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A46		LCMS: m/z 478.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.92 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A47		LCMS: m/z 495.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.65 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.37 (m, 3H), 7.16 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 2.8, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A48		LCMS: m/z 441.10 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H).
A49		LCMS: m/z 418.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CH ₃ OH- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.24 – 8.02 (m, 1H), 7.74 – 7.50 (m, 3H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H).

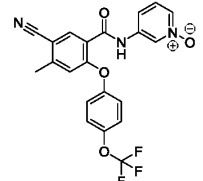
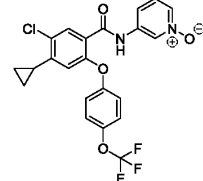
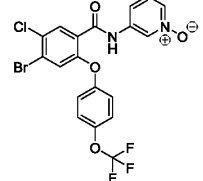
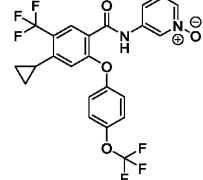
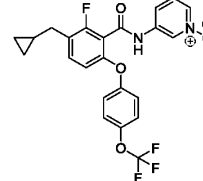
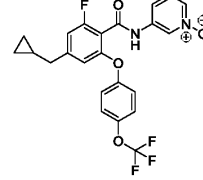
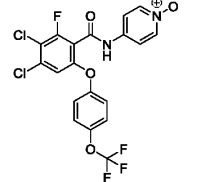
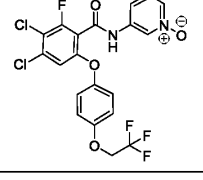
A50		LCMS: m/z 445.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).
A51		LCMS: m/z 491.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.68 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H).
A52		LCMS: m/z 495.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 18.5, 9.4 Hz, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A53		LCMS: m/z 491.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 4H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.78 (q, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H).
A54		LCMS: m/z 511.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 4H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).
A55		LC-MS: m/z 496.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 7.1, 0.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.94 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A56		LCMS: m/z 496.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A57		LC-MS: m/z 493.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.69 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.22 (m, 6H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).

A58		LCMS: m/z 477.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.38 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.34 (m, 4H), 7.31 – 7.10 (m, 3H).
A59		LCMS: m/z 478.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, <i>J</i> = 13.6, 12.4, 5.7 Hz, 7H).
A60		LCMS: m/z 479.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.78 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.16 (m, 4H).
A61		LCMS: m/z 479.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 7.48-7.34 (m, 5H).
A62		LCMS: m/z 496.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H).
A63		LCMS: m/z 494.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (dt, <i>J</i> = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.32 (m, 6H).
A64		LCMS: m/z 494.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 2H).
A65		LCMS: m/z 495.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.03 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 3H).
A66		LCMS: m/z 450.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.18 (m, 4H), 7.07 – 6.92 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 0.99 – 0.70 (m, 3H).

A67		LCMS: m/z 493.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.42(m, 3H), 7.41 – 7.30 (m, 4H).
A68		LCMS: m/z 510.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 5H), 7.29 – 7.24(m, 2H).
A69		LCMS: m/z 493.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (dt, <i>J</i> = 6.3, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 4H), 7.24 – 7.14 (m, 2H).
A70		LC-MS: m/z 425.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).
A71		LCMS: m/z 460.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.88 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.52 – 6.97 (m, 5H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H).
A72		LCMS: m/z 460.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.89 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.00 (m, 6H), 6.81 (t, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H).
A73		LCMS: m/z: 535.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.41 (td, <i>J</i> = 15.7, 8.9 Hz, 4H), 7.22 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).
A74		LCMS: m/z: 488.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 4H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H).
A75		LCMS: m/z 443.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 4H), 7.15 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H).

A76		LCMS: m/z 444.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz, 1H).
A77		LCMS: m/z 444.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz, 1H).
A78		LCMS: m/z: 507.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 4H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.32 (s, 3H).
A79		LCMS: m/z 478.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.55 (s, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 7.1, 0.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.35 – 7.19 (m, 3H).
A80		LCMS: m/z 478.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 3H).
A81		LCMS: m/z 476.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.22 – 8.07 (m, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.34 – 7.19 (m, 3H).
A82		LCMS: m/z 497.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 7.67 (td, <i>J</i> = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 2.9, 1.6 Hz, 1H).
A83		LCMS: m/z 497.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.67 (td, <i>J</i> = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 6.2, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 3.0, 1.6 Hz, 1H).
A84		LCMS: m/z 528.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.45 – 7.26 (m, 2H), 7.07 (m, 1H).

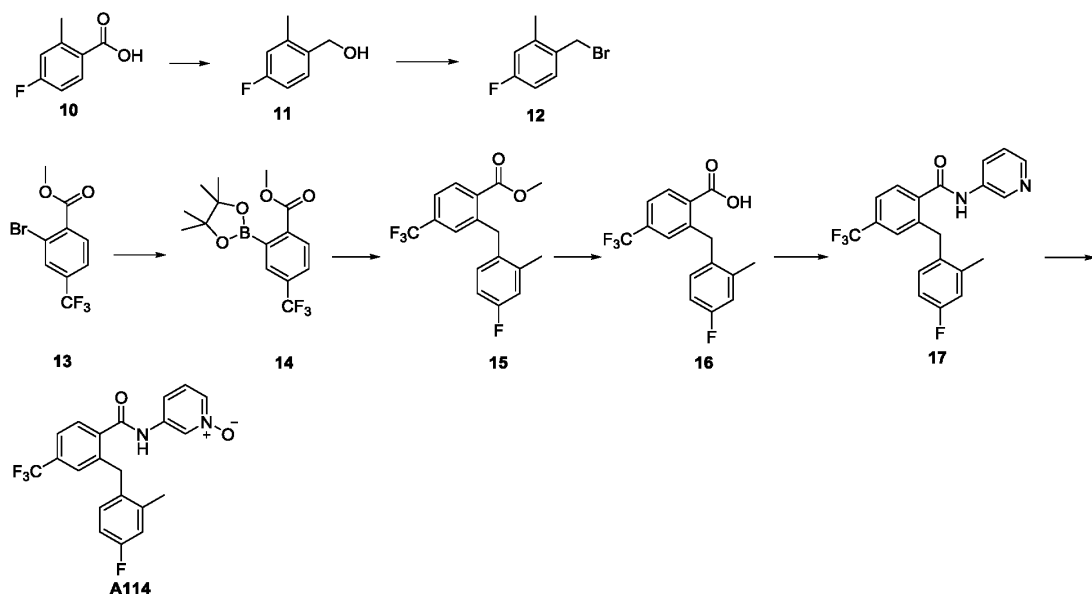
A85		LCMS: m/z 456.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.85 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).
A86		LCMS: m/z 475.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.64-8.63 (m, 1H), 8.04 - 8.03 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).
A87		LCMS: m/z 487.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.70-8.69 (m, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).
A88		LCMS: m/z 434.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.66 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 - 7.96 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H).
A89		LCMS: m/z 522.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.12 (m, 4H), 3.94 (s, 3H).
A90		LCMS: m/z 473.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.53 - 7.33 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).
A91		LCMS: m/z 508.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (ddd, J = 6.3, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 2H).
A92		LCMS: m/z 438.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.62 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 6.4, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (dt, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 7.18 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).
A93		LCMS: m/z 439.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.93-6.92 (s, 1H), 2.34 (s, 1H).

A94		LCMS: m/z 430.0(M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).
A95		LCMS: m/z 465.0(M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35-7.31(m, 3H), 7.02 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.21-2.18 (m,1H), 1.08 - 1.03 (m, 2H), 0.72-0.71(m, 2H).
A96		LCMS: m/z 504.9(M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47-7.44(m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 7.17 (m, 2H).
A97		LCMS: m/z 499.1(M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.08 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).
A98		LCMS: m/z 463.0(M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.95 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 2.60 (d, 2H), 1.10 - 0.94 (m, 1H), 0.59 - 0.47 (m, 2H), 0.26-0.22 (m, 2H).
A99		LCMS: m/z 463.0(M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.24 - 7.11 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 2.54-2.50(m, 2H), 1.02 - 0.89 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 2H), 0.26 - 0.14 (m, 2H).
A100		LCMS: m/z 477.0(M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H).
A101		LCMS: m/z 491.0(M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.64 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 3H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.76 (dt, J = 8.9, 5.9 Hz, 2H).

A102		LCMS: m/z 494.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H).
A103		LCMS: m/z 440.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.65 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (dt, J = 6.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H).
A104		LCMS: m/z 459.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).
A105		LCMS: m/z 471.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 2H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
A106		LCMS: m/z 466.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 0.89 – 0.79 (m, 2H), 0.73 – 0.63 (m, 2H).
A107		LCMS: m/z 487.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.65 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (ddd, J = 6.3, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 3H), 2.17 (s, 3H).
A108		LCMS: m/z 483.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 14.6, 9.6, 4.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (td, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 1H), 0.75 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 0.50 – 0.29 (m, 2H).
A109		LCMS: m/z 510.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 3H), 7.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H).
A110		LCMS: m/z 502.8 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 11.33 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 1H), 7.00 – 6.85 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 2.17 (d, J = 2.4 Hz, 3H).

A111		LCMS: m/z 485.0(M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 1.97–1.90 (m, 1H), 0.89 – 0.82 (m, 2H), 0.72 – 0.66 (m, 2H).
A112		LCMS: m/z 500.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 7.29–7.21 (m, 2H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 3.92–3.87 (m, 1H), 0.77 – 0.65 (m, 2H), 0.47 – 0.37 (m, 2H).
A113		LCMS: m/z 528.9 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (dt, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 4H), 7.25 (s, 1H).

实施例 A114 的合成



步骤 1, 中间体 11 的合成

将化合物 **10** (5 g, 32.4 mmol) 加入到无水 THF (20 mL) 中, 氮气保护冰水浴下滴加 1M 的四氢呋喃硼烷络合物 (65 mL), 室温反应 3h, TLC 显示反应完毕后加入甲醇 (5 mL) 淬灭反应, 反应液浓缩, 加入 EA (100 mL), 水洗 (50 mL), 饱和 NaCl (50 mL) 洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩后得化合物 **11**, 4.46 g, 白色固体, 收率 98%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40 – 7.29 (m, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 2H), 5.10 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).

步骤 2, 中间体 12 的合成

将化合物 **11** (4.4g, 31.4 mmol) 加入到二氯甲烷 (40 mL) 中, 氮气保护冰水浴下滴加 PBr₃ (3.6 mL), 室温反应 2h, TLC 显示反应完毕后将反应液倒入冰水中, DCM 萃取 (50 mL×2), 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 正相柱纯化 (PE/EA=0-100%) 得化合物 **12**, 无色液体, 5.6g, 收率: 88%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.15 – 6.95 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

步骤 3, 中间体 14 的合成

化合物 **13** (2 g, 7.09 mmol)、联硼酸频那醇酯 (1.98 g, 7.80 mmol)、KOAc (2.09 g, 21.3 mmol) 和 Pd(dppf)(Cl)₂ (0.26 g, 0.35 mmol) 于 50 mL 三口瓶中, 氮气置换 3 次后加入 1,4-二氧六环 (20 mL) 做溶剂, 油浴 85°C 反应 4h, LC-MS 显示反应完毕后将反应液倒入冰水中, EA 萃取 (50 mL×2), 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 正相柱纯化 (PE/EA=0-100%) 得化合物 **14**, 1.8 g, 收率: 77%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.43 (s, 12H).

步骤 4, 中间体 **15** 的合成

化合物 **14** (359 mg, 1.1 mmol)、化合物 **12** (200 mg, 1 mmol)、K₂CO₃ (273 mg, 1.98 mmol) 和 Pd(dppf)(Cl)₂ (36 mg, 0.05 mmol) 于 25 mL 三口瓶中, 氮气置换 3 次后加入 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶剂, 油浴 100°C 反应 2h, LC-MS 显示反应完毕后将反应液倒入冰水中, EA 萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 正相柱纯化 (PE/EA=0-100%) 得化合物 **15**, 无色油状物, 200 mg, 收率: 62%。LC-MS: *m/z* 327 (M+H)⁺。

步骤 5, 中间体 **16** 的合成

将化合物 **15** (160 mg, 0.49 mmol) 加入到四氢呋喃 (6 mL) 和甲醇 (3 mL) 的混合溶剂中, 冰水浴下加入一水合氢氧化锂 (82 mg, 1.96 mmol), 再加入水 (2 mL)。室温反应 2h, TLC 显示反应完毕后将反应液倒入冰水中, 稀盐酸调 PH 值至 3~4, EA 萃取 (10 mL×2), 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩后得产物 **16**, 白色固体, 150 mg, 收率: 98%。LCMS: *m/z* 311 (M-H)⁻。

步骤 6, 中间体 **17** 的合成

化合物 **16** (150 mg, 0.48 mmol) 加入到 DCM (5 mL) 中, 冰水浴下滴加 0.2 mL 草酰氯, 再滴加 2 滴 DMF 催化, 室温反应 2h, TLC 显示反应完毕后反应液直接浓缩后拔干得 160 mg。加入二氯甲烷 (20 mL) 中, 冰水浴下滴加 DIPEA (0.24 mL, 1.45 mmol), 再缓慢滴加化合物 **2** (160 mg, 0.48 mmol), 室温反应 2h, LC-MS 显示反应完毕后将反应液倒入冰水中, DCM (20 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩后粗品正相柱纯化 (PE/EA=0-100%) 得化合物 **17**, 白色固体, 63 mg, 收率: 33%。LCMS: *m/z* 389 (M+H)⁺。

步骤 7, 实施例 A114 的合成

化合物 **17** (63 mg, 0.16 mmol) 加入到 DCM (5 mL) 中, 0°C 下加入 m-CPBA (56 mg, 0.32 mmol), 室温下反应 2h, LC-MS 显示反应完毕后将反应液倒入冰水中, 加入饱和的 NaHCO₃ 调节 PH 至弱碱性, DCM (20 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩后得粗品, 制备 (乙腈在水 (含有 0.05% 的 NH₄HCO₃) 中 5~95%), 得产物 A114。LCMS: *m/z* 405.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06–7.96 (m, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.03–6.94 (m, 2H), 6.88 (td, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)。

效果实施例:

一. 本发明化合物对钠离子通道 1.8 (NaV1.8) 的阻滞活性

1. 测试方法: 膜片钳技术检测化合物对电压门控钠离子通道 (NaV) 1.1~1.8 亚型电流的影响
2. 给药制剂的配制和分析

2.1 给药制剂储液配制方法

对照: 称量合适体积的 DMSO 作为储液。

测试化合物: 称量合适质量的化合物 (实际量=理论浓度×体积×分子量/纯度), 根据公式, 计算出所需的 DMSO 的体积, 然后换算出最终所需的 DMSO 的质量。之后将粉末用称量的 DMSO 溶解。根据最终的 DMSO 使用量计算出实际的储液浓度, 一般地实际储液浓度与理论浓度略有差异。

2.2 给药制剂工作液配制方法及浓度

NaV 通道电流测试之前, 将对照和测试化合物储液稀释到 10 mL 细胞外液中作为工作液, 并超声 20

min。

3. 实验系统

3.1. 细胞培养

- 1) 稳定表达 Nav1.8 通道的 CHO 细胞系具体信息如下: SCN10A: NM_006514
- 2) 细胞在含有 10%胎牛血清以及 10 $\mu\text{g/mL}$ Blasticidin、200 $\mu\text{g/mL}$ Hygromycin B 及 100 $\mu\text{g/mL}$ Zeocin 的 HAM'S/F-12 培养基中培养, 培养温度为 37 $^{\circ}\text{C}$, 二氧化碳浓度为 5%。
- 3) 细胞传代: 除去旧培养基并用 PBS 洗一次, 然后加入 1 mL 0.25 % -Trypsin-EDTA 溶液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1.5 min。当细胞从皿底脱离, 加入 5 mL 37 $^{\circ}\text{C}$ 预热的完全培养基。将细胞悬液用吸管轻轻吹打使聚集的细胞分离。将细胞悬液转移至无菌的离心管中, 1000 rpm 离心 5 min 收集细胞。扩增或维持培养, 将细胞接种于 6 厘米细胞培养皿, 每个细胞培养皿接种细胞量为 2.5×10^5 cells (最终体积: 5 mL)。
- 4) 为维持细胞的电生理活性, 细胞密度必须不能超过 80%。
- 5) 膜片钳检测, 实验之前细胞用 0.25% -Trypsin-EDTA 分离, 以每孔 8×10^3 细胞的密度接种到预先放好盖玻片的 24 孔板中 (最终体积: 500 μL), 加入四环素, 第二天进行实验检测。

3.2. 电生理溶液

- 1) 细胞外液: 140 mM NaCl, 3.5 mM KCl, 2 mM CaCl_2 , 10 mM HEPES, 1.25 mM NaH_2PO_4 , 1 mM MgCl_2 , 10 mM Glucose, pH=7.4 (NaOH)。
- 2) 细胞内液: 50 mM CsCl, 10 mM NaCl, 10 mM HEPES, 20 mM EGTA, 60 mM CsF, pH=7.2 (CsOH)。

4. 试验方法

4.1. 仪器如下表 3 所示

表 3: 仪器供应商及型号

名称	供应商	型号
放大器	HEKA (Germany)	EPC10
微操纵器	Sutter Instruments (USA)	MP285
电极拉制仪	Sutter Instruments (USA)	P97
显微镜	Olympus (Japan)	IX71
毛细玻璃管	Sutter Instruments (USA)	BF150-86-10
数据采集和分析软件	HEKA (Germany)	Patchmaster & IGOR

4.2. 膜片钳检测

全细胞膜片钳记录 Nav 通道电流的电压刺激方案如下: 首先将细胞的膜电位钳制在 -130 mV, 然后以 10 mV 的阶跃间隔, 将电压阶跃至 -40 mV 或者 -20 mV, 持续 8 s。钳制电压维持在 -120 mV, 每隔 20 秒重复采集数据。测量其内向电流的峰值振幅, 确定其半失活电压。

细胞钳制电位设定在 -120 mV。钠电流的静息和半失活抑制使用双脉冲模式来测量。双脉冲模式由两个持续 50 ms 的 0 mV 去极化测试脉冲 (TP1 以及 TP2) 完成。两个去极化脉冲之间的条件电压, 设定在半失活电压附近 (持续 8 s)。在给与第二个去极化脉冲之前, 将细胞膜电位钳制到 -120 mV, 持续 20 ms 以使得未结合化合物, 且处于失活状态的通道得到恢复。以 20 s 的间隔重复采集数据, 并测量两个测试脉冲处的电流峰值。

实验数据由 EPC-10 放大器 (HEKA) 进行采集并储存于 PatchMaster (HEKA) 软件中 (软件版本: v2x73.2)。

用微电极拉制仪 (P97, Sutter Instruments) 将毛细玻璃管 (BF150-86-10, Sutter Instruments) 拉制成记录电极。在倒置显微镜 (IX71) 下操纵微电极操纵仪 (MP285) 将记录电极接触到细胞上, 给予负压抽吸, 形成 G Ω 封接。形成 G Ω 封接后进行快速电容补偿, 然后继续给予负压, 吸破细胞膜, 形成全细

胞记录模式。然后进行慢速电容的补偿并记录膜电容及串联电阻，不给予漏电补偿。

当全细胞记录的Nav通道电流稳定后开始给药，每个药物浓度作用至5分钟（或者电流至稳定）后检测下一个浓度，每一个测试化合物检测多个浓度。将铺有细胞的盖玻片置于倒置显微中的记录浴槽中，测试化合物以及不含化合物的外液利用重力灌流的方法从低浓度到高浓度依次流经记录小室从而作用于细胞，在记录中利用真空泵进行液体交换。每一个细胞在不含化合物的外液中检测到的电流作为自己的对照组。独立重复检测多个细胞。所有电生理实验在室温下进行。

4.3. 数据分析

首先将每一个药物浓度作用后的电流和空白对照电流标准化，然后计算每一个药物浓度对应的阻滞率。对每一个浓度计算平均数和标准误差，以上所有数值利用Microsoft Excel 2013计算获得。此外通过IGOR软件运用以下的方程计算每种化合物的半抑制浓度：阻滞率=1/【1+（IC₅₀/c）^h】。

用以上方程对剂量依赖效应进行非线性拟合，其中c代表药物浓度，IC₅₀为半抑制浓度，h代表希尔系数。曲线拟合以及IC₅₀的计算利用IGOR软件完成（软件版本：6.0.1.0）。

在本实施例中测定了本发明的部分化合物对Nav1.8的半数阻滞活性(IC₅₀)如表4所示，部分化合物在100 nM对Nav1.8的阻滞率如表5所示。其中：

表4：本发明的化合物对Nav1.8的阻滞活性IC₅₀值(nM)

编号	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	编号	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	编号	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)
A5	7.4	A11	6.2	A19	10.0
A22	0.32	A27	0.64	A28	2.9
A33	4.6	A35	3.0	A37	3.2
A38	7.3	A41	1.3	A42	3.6
A46	3.1	A47	3.0	A51	2.7
A56	3.7	A57	1.8	A61	10.2
A67	6.7	A68	0.27	A69	2.0
A73	3.2	A74	3.5	A80	8.4
A85	1.7	A86	0.08	A106	3.0

表5：本发明的化合物在一定浓度时对Nav1.8的阻滞率

编号	阻滞率(%) @100nM	编号	阻滞率(%) @100nM	编号	阻滞率(%) @100nM	编号	阻滞率(%) @100nM
A8	81.85	A10	78.17	A16	85.08	A18	96.02
A20	87.14	A21	98.02	A23	97.04	A24	91.28
A25	87.92	A26	79.32	A29	87.63	A31	88.88
A32	82.91	A34	90.16	A36	87.40	A39	97.82
A40	99.91	A43	76.10	A44	77.61	A45	78.46
A50	79.66	A52	80.75	A53	85.77	A54	94.99
A55	83.29	A58	82.55	A59	87.57	A62	89.79
A63	93.13	A65	93.18	A68	99.15	A72	85.63
A75	88.87	A78	96.55	A83	84.98	A84	99.14
A90	89.50	A91	92.81	A92	85.44	A95	93.84
A96	88.78	A97	86.65	A98	95.70	A100	97.60
A101	98.47	A102	82.71	A103	92.47	A104	97.93
A105	98.42	A107	95.60	A108	96.92	A109	88.79
A110	98.75	A111	99.42				

可见本公开的化合物对Nav1.8通道活性具有明显的阻滞效果。

二. 本发明化合物的药代动力学实验结果

本实验例对大鼠通过单次静脉注射或灌胃口服给药进行了体内药代动力学评价。

实验方法和条件：雄性 Sprague Dawley 大鼠，动物均禁食过夜，分别单次给予待测化合物 1 mg/Kg (静脉注射，溶剂 5%DMSO/10%Solutol/85%Saline)和 10 mg/Kg (灌胃给药)，给药后 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8 和 24 hr 经颌下静脉采血，每个样品采集约 0.20 mL，肝素钠抗凝，采集后放置冰上，并于 1 小时之内离心分离血浆待测。血浆中血药浓度的检测采用液相串联质谱法 (LC/MS/MS)，测得浓度用以计算药代动力学参数。结果如下表 6 和表 7 所示。

表 6：静脉给药 (1 mg/kg) 的药代动力学

编号	T _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (ng*hr/mL)	V _z (mL/kg)	CL (mL/min/kg)
A11	0.70	1462.27	699.19	11.44
A46	20.08	15625.27	1847.50	1.08
A56	13.09	9602.04	1969.82	1.74
A67	0.67	2400.69	441.48	7.61
A68	5.24	33349.32	228.44	0.50
A69	12.27	56697.73	311.95	0.30
A84	4.53	18823.37	354.87	0.91
A103	2.28	2758.59	1190.18	6.15

表 7：灌胃注射给药 (10 mg/kg) 的药代动力学

编号	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng*hr/mL)	F (%)
A11	2.51	1326.67	10614.74	72.59
A46	914.98	2056.67	2934150.31	46.75
A56	27.88	3000.00	117018.94	68.16
A67	1.61	3543.33	12373.07	51.54
A68	5.72	9703.33	139330.03	41.78
A69	12.15	17100.00	398902.00	70.36
A84	5.75	4916.67	67173.65	35.69
A103	2.47	1713.33	13988.83	50.71

可见本公开化合物在大鼠内药代吸收良好，具有药代动力学优势。

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