

一种多环类甲状腺激素β受体激动剂及其用途

相关申请的交叉引用

本申请要求于2023年02月17日向中国国家知识产权局提交的第202310134989.4号和2023年11月16日提交的第202311537585.6号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本发明属于药物化学领域，涉及作为甲状腺激素β受体激动剂的多环类化合物、包含其的药物组合物、其制备方法、及其在制备用于预防、治疗或减轻由甲状腺激素β受体调节的疾病的药物中的用途。

背景技术

甲状腺激素 (thyroid hormone, TH)是应答垂体分泌的促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)而在甲状腺中合成的。甲状腺素对调控身体生长、发育、代谢、以及基体平衡起着非常重要的作用。甲状腺激素通过与甲状腺激素受体 (Thyroid hormone receptor, THR)结合发挥功能。THR属于核受体超家族，核受体与其常见配体类视色素X受体一起形成异二聚体，作为配体诱导的转录因子发挥作用。与其它核受体一样，THR具有配体结合域和DNA结合域，并通过与DNA效应元件 (甲状腺效应元件, THREs)的配体依赖性相互作用来调节基因的表达。

目前THR有两种亚型：THRα和THRβ。THRα主要分布在心脏组织，对心脏的功能起重要调控作用。THRβ主要在肝脏和脑垂体表达，调控脂肪酸和胆固醇的代谢，以及调控促甲状腺激素分泌。THRα和THRβ均在棕色脂肪组织 (BAT)中表达，在调节基础耗氧量、脂肪贮存、脂肪生成和脂解方面起重要作用 (Oppenheimer等人, J.Clin.Invest.87 (1): 125-32 (1991))。

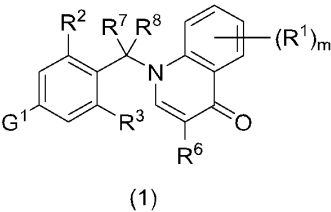
THR激动剂可增加代谢率、耗氧量和产热，促进胆固醇代谢为胆汁酸，此外，还可降低与动脉粥样硬化有关的脂蛋白水平。肝脏和心脏是THR激动剂的主要靶器官。在肝脏中主要调节脂肪酸和胆固醇的合成及代谢相关的基因，并通过增加糖原分解和糖原异生以及降低胰岛素的作用来对碳水化合物类产生影响。在心脏中，可降低全身血管阻力、增加血容量和产生变力性和变时性作用。

THRβ激动剂还可以提高细胞脂代谢，发挥降胆固醇和血脂的功能。因此，研究并开发THRβ激动剂用于治疗 and/或预防由甲状腺激素受体调节的疾病具有重要意义。

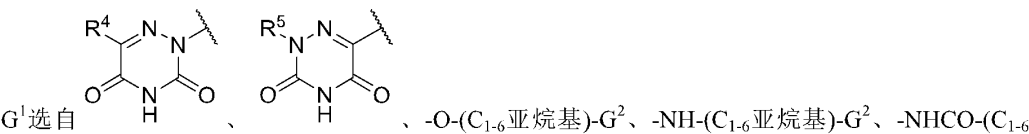
发明内容

本发明通过大量的研究，发现了一系列作为甲状腺激素β受体激动剂的多环类化合物，具有预防和/或治疗由甲状腺激素β受体调节的疾病的潜在价值。

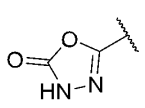
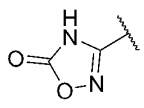
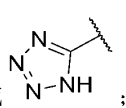
第一方面，本发明提供了一种具有式(1)结构的化合物或其药学上可接受的盐：



其中，



亚烷基)-G²或-NHCO-G²;

G²选自-COOH、-P(=O)(OH)₂、-P(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、、或;

R⁴和R⁵独立地选自H、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂、-OH、C₁₋₆烷基、-O(C₁₋₆烷基)、-COO(C₁₋₆烷基)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₃₋₈环烷基, 所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₃₋₈环烷基任选地被一个或多个独立地选自氘、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

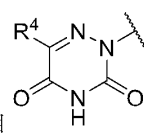
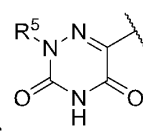
R²和R³独立地选自H、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂、-OH或C₁₋₆烷基, 所述C₁₋₆烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

R⁶选自H、-COOH、-COO(C₁₋₆烷基)、-CONH(C₁₋₆烷基)或-CONH(C₃₋₈环烷基), 所述C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

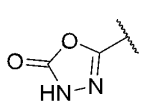
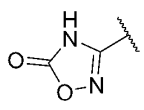
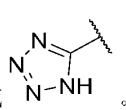
10 R⁷和R⁸独立地选自H或氘;

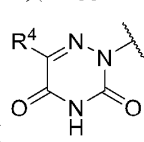
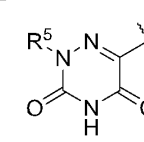
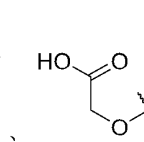
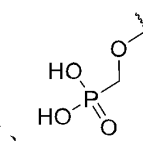
每个R¹独立地选自H、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂、-OH、C₁₋₆烷基、-O(C₁₋₆烷基)或-COO(C₁₋₆烷基), 所述C₁₋₆烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

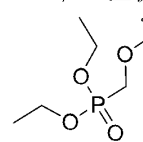
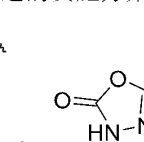
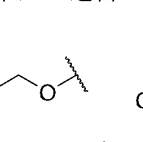
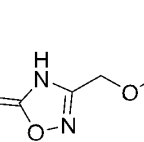
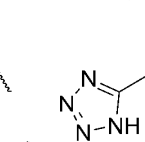
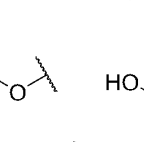
m选自0、1、2、3或4。

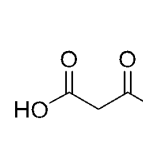
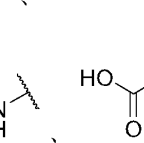
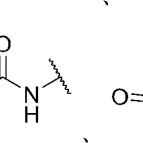
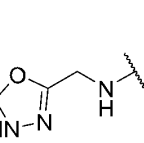
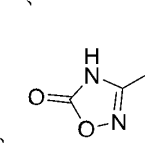
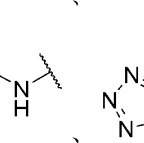
在一些实施方案中, G¹选自、、-O-(C₁₋₃亚烷基)-G²、-NH-(C₁₋₃亚烷基)-G²、

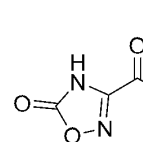
15 -NHCO-(C₁₋₃亚烷基)-G²或-NHCO-G²;

G²选自-COOH、-P(=O)(OH)₂、-P(=O)(OC₁₋₃烷基)₂、、或。

在一些优选的实施方案中, G¹选自、、、、

、、、、、、

、、、、、或

。

20

在一些实施方案中, R⁴和R⁵独立地选自H、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂、-OH、C₁₋₃烷基、-O(C₁₋₃烷基)、-COO(C₁₋₃烷基)、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₃₋₆环烷基, 所述C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₃₋₆环烷基任选地被一个或多个独立地选自氘、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代。

在一些优选的实施方案中, R⁴和R⁵独立地选自H、-CN、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CDF₂、

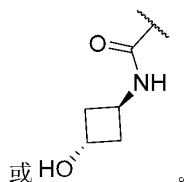
-CHF₂、-CF₃、-COOCH₃、-CH₂OH、-CH=CH₂、-OCH₃、-C≡CH或 。

在一些实施方案中，R²和R³独立地选自H、F、Cl、Br、-CN、-NH₂或C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选地被一个或多个独立地选自F、Cl、Br、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代。

在一些优选的实施方案中，R²和R³独立地选自H、F、Cl、Br或-CH₃。

- 5 在一些实施方案中，R⁶选自H、-COOH、-COO(C₁₋₃烷基)、-CONH(C₁₋₃烷基)或-CONH(C₃₋₆环烷基)，所述C₁₋₃烷基或C₃₋₆环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代。

在一些优选的实施方案中，R⁶选自H、-COOH、-COOCH₃、-COOCH₂CH₃、-CONHCH₃、



- 10 在一些实施方案中，每个R¹独立地选自H、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂、-OH、C₁₋₃烷基、-O(C₁₋₃烷基)或-COO(C₁₋₃烷基)，所述C₁₋₃烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代。

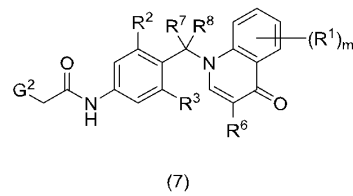
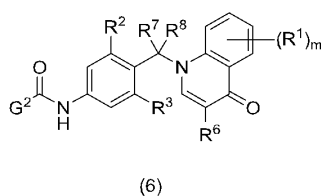
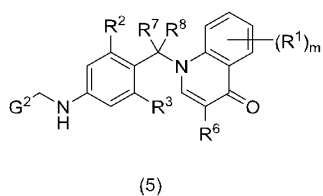
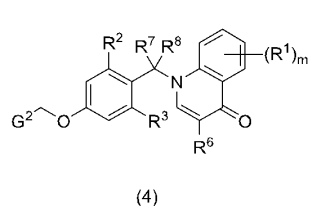
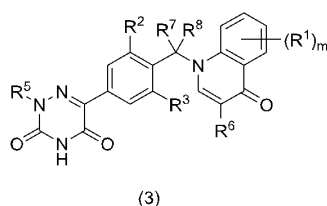
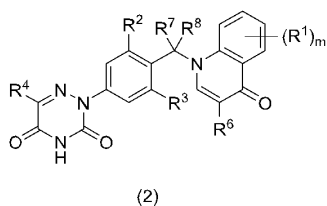
在一些优选的实施方案中，每个R¹独立地选自H、F、Cl、Br、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃或-COOCH₃。

- 15 在一些实施方案中，R⁷和R⁸均为氕。

在一些实施方案中，R⁷和R⁸中一个为H，另一个为氕。

在一些实施方案中，m选自0、1或2。

在一些实施方案中，本发明提供了一种具有式(2)至式(7)结构的化合物或其药学上可接受的盐：

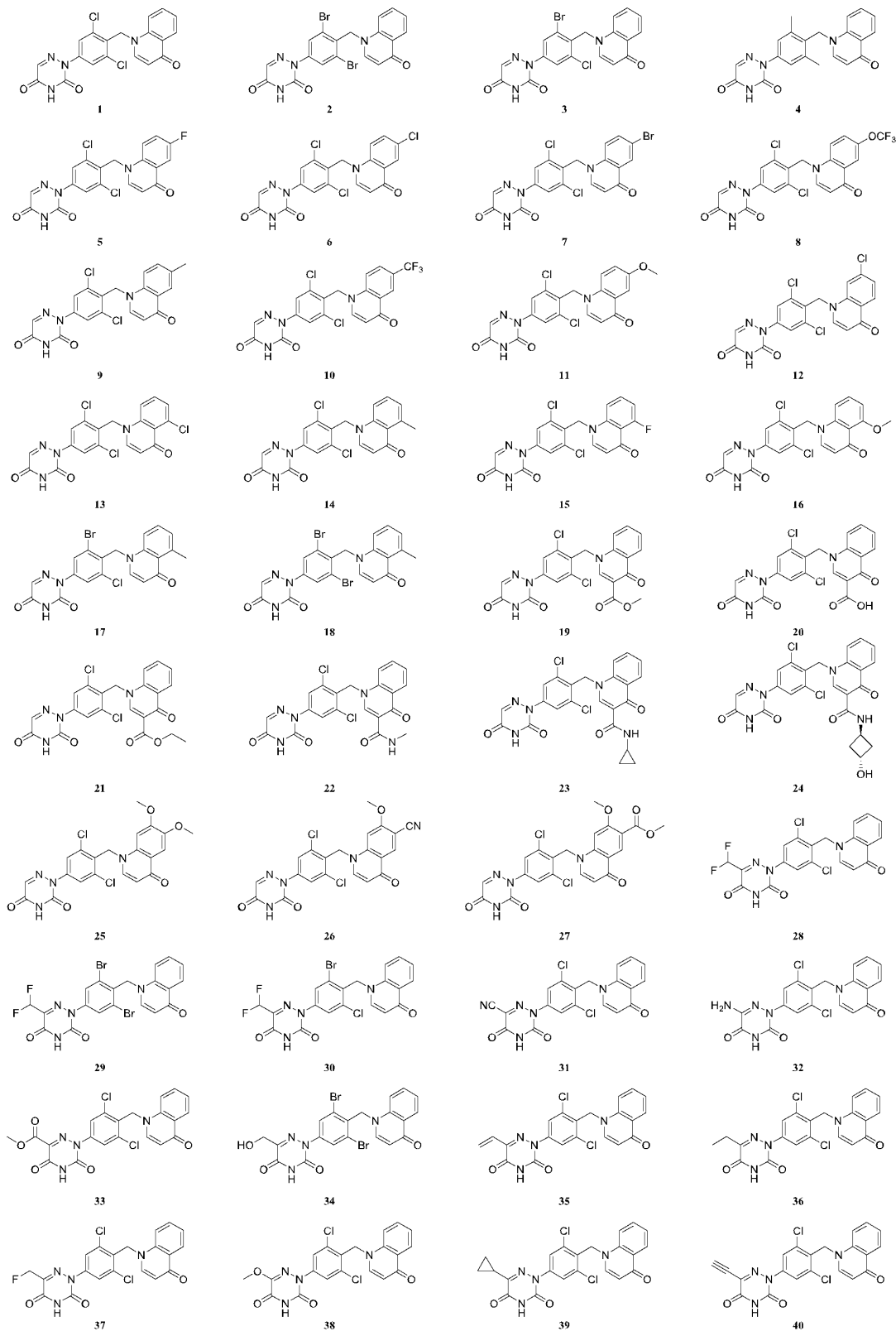


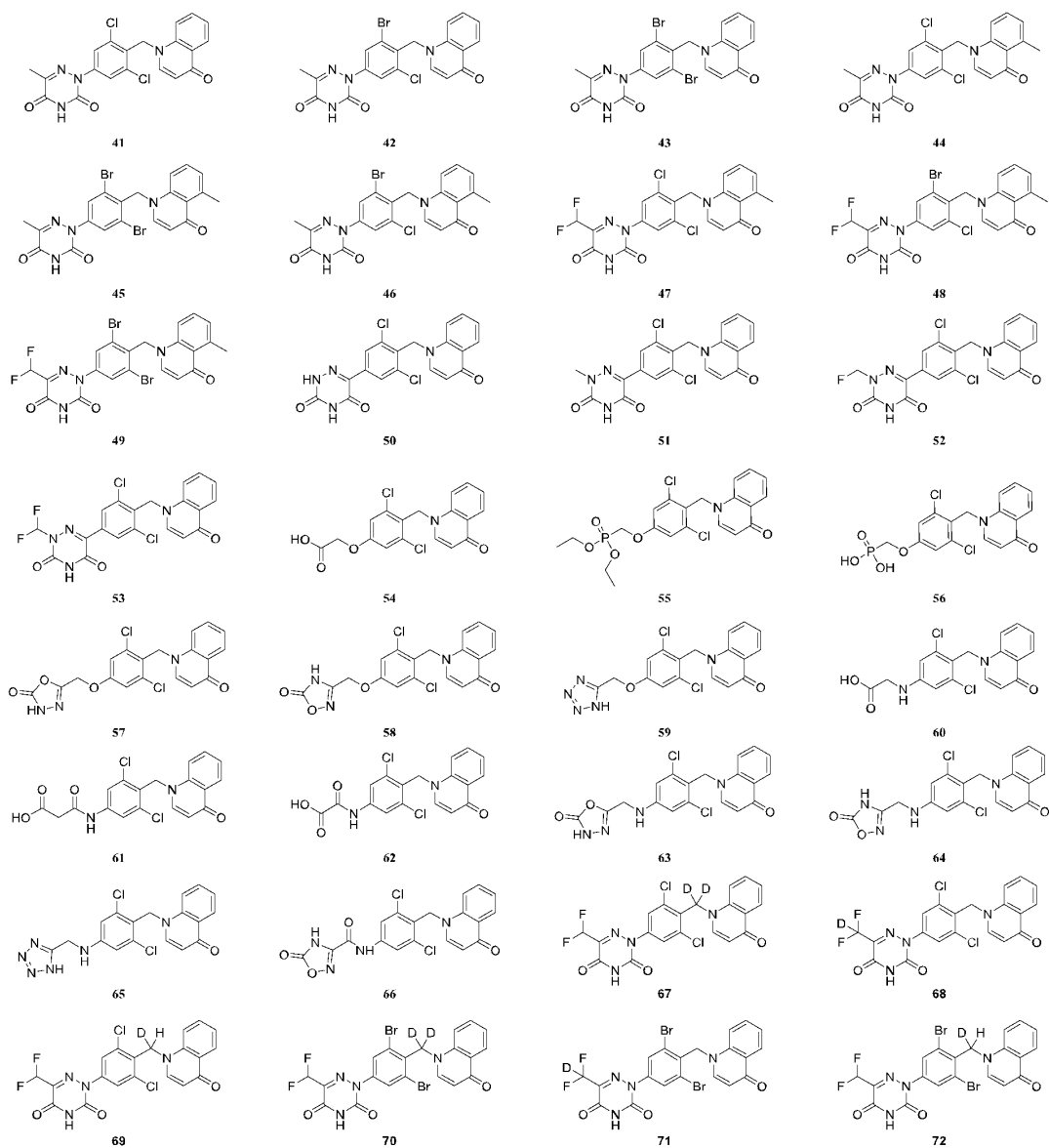
20

其中，G²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和m如式(1)中所定义。

本领域技术人员应当理解，本发明涵盖针对各个实施方案进行任意组合所得的化合物。由一个实施方案中的技术特征或优选技术特征与另外的实施方案中的技术特征或优选技术特征组合得到的实施方案也包括在本发明的范围内。

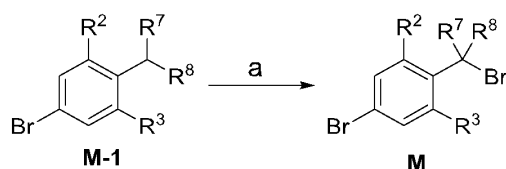
第二方面，本发明还提供了如下化合物或其药学上可接受的盐：





第三方面，本发明提供了式(2)所示化合物的制备方法，其包括以下步骤：

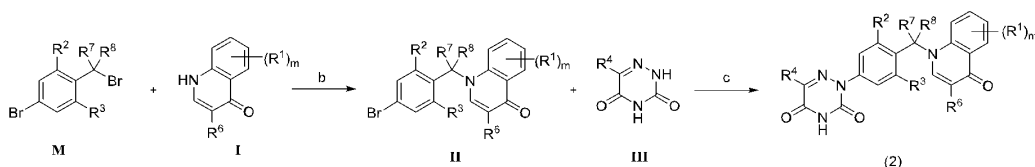
步骤1：中间体**M**的合成



5 (a)以通式**M-1**所示的化合物为起始原料在N-溴代丁二酰亚胺和自由基引发剂作用下反应得到通式**M**所示的化合物；

在一些实施方案中，上述步骤1中的(a)在自由基引发剂存在下进行，所述自由基引发剂选自偶氮二异丁腈、偶氮二异庚腈、氢过氧化异丙苯、氢过氧化特丁基、氢过氧化对孟烷、过氧化二苯甲酰、过氧化十二酰、过氧化二特丁基、过氧化二异丙苯，优选偶氮二异丁腈。

步骤 2: 式(2)所示化合物的合成



(b)以通式**M**所示的化合物为起始原料在碱的作用下与通式**I**所示的化合物反应得到通式**II**所示的化合物;

- 5 (c)通式**II**所示的化合物和通式**III**所示的化合物在碱的作用下与铜催化剂反应得到式(2)所示的化合物;

在一些实施方案中,上述步骤2中的(b)在碱的存在下进行,所述碱选自三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶、咪唑、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾、乙酸钾、乙酸钠,优选碳酸钾。

- 10 在一些实施方案中,上述步骤2中的(c)在碱的存在下进行,所述碱选自三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶、咪唑、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化锂、氢氧化钠、磷酸钾、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾,优选磷酸钾和碳酸钾。

在一些实施方案中,上述步骤2中的(c)在铜催化剂的存在下进行,所述铜催化剂选自氧化亚铜、氯化亚铜、碘化亚铜、硫氰酸亚铜、醋酸铜、溴化亚铜、铜、氧化铜、氯化铜、溴化铜、碘化铜,优选碘化亚铜。

- 15 第四方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含至少一种上述化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体。

第五方面,本发明提供了上述化合物或其药学上可接受的盐、或者上述药物组合物,其用作甲状腺激素 β 受体激动剂,用于预防和/或治疗由甲状腺激素 β 受体介导的疾病或病症。

- 20 第六方面,本发明提供了上述化合物或其药学上可接受的盐或者上述药物组合物在制备用于预防和/或治疗由甲状腺激素 β 受体介导的疾病或病症(例如代谢性疾病,例如非酒精性脂肪性肝病、血脂异常、动脉粥样硬化或甲状腺功能减退症)的药物中的用途。

第七方面,本发明提供了一种用于预防和/或治疗由甲状腺激素 β 受体介导的疾病或病症的方法,其包括以下步骤:将预防和/或治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐或者上述药物组合物施用于对其有需求的个体。

- 25 本发明不限于文中所述的特定实施方案;还应该理解,文中所使用的术语仅用于描述而非限制特定实施方案。

术语定义

除非另有说明,下列术语在本发明中的含义如下。

- 30 术语“包含”、“包括”、“具有”或“含有”或其任何其它变体旨在涵盖非排他性或开放式的包含内容。例如,包含一系列元素的组合物、方法或装置不一定仅限于已明确列出的元素,而是可能还包含其它未明确列出的元素或上述组合物、方法或装置所固有的元素。

- 当数值范围的下限和上限被公开时,落入该范围中的任何数值或任何亚范围都表示被具体公开。特别地,本文中所公开的参数的每一个数值范围(例如,以“约a至b”,或同等的“大约a至b”,或同等的“约a-b”的形式)均应理解为涵盖其中的每一个数值和亚范围。例如,“C₁₋₄”应理解为涵盖其中的任意亚范围以及每一个点值,如C₂₋₄、C₃₋₄、C₁₋₂、C₁₋₃、C₁₋₄等,以及C₁、C₂、C₃、C₄等。又例如,“5-10元”应理解为涵盖其中的任意亚范围以及每一个点值,例如5-6元、5-7元、5-8元、5-9元、6-7元、6-8元等,以及5、6、7、8、9、10元等。

- 术语“取代”及其在本文中的其它变体形式是指所指定的原子上的一個或多个(如1、2、3或4个)原子或原子团(如氢原子)被其它等同物代替,条件是未超过所指定的原子或原子团在当前情况下的正常化合价,并且能够形成稳定的化合物。如果某一原子或原子团被描述为“任选地被……取代”,则其既可以被取代,又可以未被取代。除非另有说明,本文中取代基的连接位点可以来自取代基的任意适

宜位置。当取代基中的连接键显示为穿过环系中相互连接的两个原子之间的化学键时，则表示该取代基可以连接该环系中的任意一个成环原子。

术语“药物组合物”是指可以用作药物的组合物，其包含药物活性成分 (或治疗剂)以及可选的一种或多种药学上可接受载体。术语“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的辅料，并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。在本发明中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于：a)稀释剂；b)润滑剂；c)粘合剂；d)崩解剂；e)吸收剂、着色剂、调味剂和/或甜味剂；f)乳化剂或分散剂；和/或g)增强化合物的吸收的物质等。

上述药物组合物可以系统地作用和/或局部地作用。为此目的，它们可以通过适合的途径给药，例如通过胃肠外、局部、静脉内、口服、皮下、动脉内、真皮内、经皮、直肠、颅内、腹膜内、鼻内、肌肉途径或作为吸入剂给药。

上述给药途径可以通过适合的剂型来实现。在本发明中可使用的剂型包括但不限于：片剂、胶囊剂、锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、水性混悬剂、可注射溶液剂、酏剂、糖浆剂等。

当口服给药时，可将上述药物组合物制成任意口服可接受的制剂形式，包括但不限于片剂、胶囊剂、水溶液剂、水混悬剂等。

上述药物组合物还可以以无菌注射剂的形式给药，包括无菌注射水或油混悬剂，或者无菌注射水或油溶液剂。其中，可使用的载体包括但不限于：水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质，如单甘油脂或二甘油脂。

上述药物组合物可以包含0.01mg至1000mg的至少一种上述式(1)至式(7)化合物或其药学上可接受的盐。

术语“由甲状腺激素 β 受体介导的疾病或病症”是指发病机理中至少包含一部分与甲状腺激素 β 受体有关的因素的疾病，例如代谢性疾病，例如非酒精性脂肪性肝病、血脂异常、动脉粥样硬化或甲状腺功能减退症。

术语“有效量”是指能够诱发细胞、组织、器官或生物体 (例如个体)产生生物或医学反应，并且足以实现所需预防和/或治疗效果的剂量。

可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如，可单次给药，可随时间分剂量给药，或可根据实际情况按比例减少或增加剂量后给药。可以理解的是，对于任何特定个体，具体的给药方案应根据需要以及给药组合物或监督组合物的给药人员的专业判断而调整。

术语“对其有需求”是指医生或其它护理人员对个体需要或者将要从预防和/或治疗过程中获益的判断，该判断的得出基于医生或其它护理人员在其专长领域中的各种因素。

术语“个体”(或称受试者)是指人类或非人动物。本发明的个体包括患有疾病和/或病症的个体(患者)和正常的个体。本发明的非人动物包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物，例如鸟类、两栖类、爬行类等，和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物 (例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

术语“治疗”是指减轻或消除所针对的疾病或病症。如果受试者接受了治疗量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物，该受试者的至少一种指标和症状表现出可观察到的和/或可检测出的缓解和/或改善，则表明该受试者已被成功地“治疗”。可以理解的是，治疗不仅包括完全地治疗，还包括未达到完全地治疗，但实现了一些生物学或医学相关的结果。具体而言，“治疗”表示本发明的化合物或其药学上可接受的盐或者本发明的药物组合物可以实现下列效果中的至少一种，例如：(1)在可能有疾病倾向，但尚未经历或显示疾病病理学或症状学的动物中防止疾病发生；(2)在正在经历或显示疾病病理学或症状学的动物中抑制疾病 (即阻止病理学和/或症状学的进一步发展)；(3)在正在经历或显示疾病病理学或症状学的动物中改善疾病 (即逆转病理学和/或症状学)。

术语“药学上可接受的盐”是指对生物体基本上无毒性的，本发明的化合物的盐。药学上可接受的盐通常包括但不限于本发明的化合物与药学上可接受的无机/有机酸或无机/有机碱反应而形成的盐，此类盐又被称为酸加成盐或碱加成盐。适合的盐的综述参见，例如，Jusiak, Soczewinski, *et al.*,

Remington's Pharmaceutical Sciences [M], Mack Publishing Company, 2005和Stahl, Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use [M], Wiley-VCH, 2002。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法是本领域技术人员已知的。

术语“药学上可接受的酯”是指对生物体基本上无毒性的，在生物体体内水解成本发明的化合物或其盐的酯。药学上可接受的酯通常包括但不限于本发明的化合物与药学上可接受的羧酸或磷酸形成的酯，此类酯又被称为羧酸酯或磷酸酯。

术语“异构体”是指因具有相同的原子数和原子类型而具有相同的分子量，但原子的空间排列或构型不同的化合物。

术语“立体异构体” (或称“旋光异构体”)是指由于具有至少一个手性因素 (包括手性中心、手性轴、手性面等)而导致具有垂直的不对称平面，从而能够使平面偏振光旋转的稳定异构体。由于本发明的化合物存在可能导致立体异构的不对称中心以及其它化学结构，因此本发明也包括这些立体异构体及其混合物。除非另外指出，本发明的化合物的所有立体异构体形式都在本发明的范围之内。

术语“互变异构体” (或称“互变异构形式”)是指具有不同能量的，可通过低能垒互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的 (如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (或称质子转移互变异构体)包括但不限于通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化、亚胺-烯胺异构化、酰胺-亚胺醇异构化等。除非另外指出，本发明的化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

术语“溶剂化物”是指由本发明的化合物 (或其药学上可接受的盐)与至少一种溶剂分子通过非共价分子间作用力结合而形成的物质。例如，溶剂化物包括但不限于水合物 (包括半水合物、一水合物、二水合物、三水合物等)、乙醇合物、丙酮合物等。

术语“氮氧化物”是指叔胺类或含氮 (芳)杂环类化合物结构中的氮原子经氧化而形成的化合物。例如，式I化合物母核中的氮原子可以形成相应的氮氧化物。

术语“同位素标记物”是指将本发明的化合物中的特定原子替换为其同位素原子而形成的衍生化合物。除非另外指出，本发明的化合物包括H、C、N、O、F、P、S、Cl的各种同位素，例如但不限于²H (D)、³H (T)、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶S和³⁷Cl。

术语“代谢物”是指本发明的化合物经代谢后形成的衍生化合物。关于代谢的进一步信息可参见 Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (9th ed.) [M], McGraw-Hill International Editions, 1996。本发明涵盖本发明的化合物的所有可能的代谢物形式，即在施用本发明的化合物的个体体内形成的物质。化合物的代谢物可以通过所属领域的公知技术来鉴定，其活性可以通过试验来表征。

术语“前药”是指在施用于个体后能够直接或间接地提供本发明的化合物的衍生化合物。特别优选的衍生化合物或前药是在施用于个体时可以提高本发明的化合物的生物利用度的化合物 (例如，更易吸收收入血)，或者促进母体化合物向作用位点 (例如，淋巴系统)递送的化合物。除非另外指出，本发明的化合物的所有前药形式都在本发明的范围之内，且各种前药形式是本领域已知的，例如参见T. Higuchi, V. Stella, Pro-drugs as Novel Drug Delivery Systems [J], American Chemical Society, Vol. 14, 1975。此外，本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中，保护在任何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如在T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis [M], John Wiley & Sons, 2006中描述的保护基。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除这些保护基。

术语“独立地”是指结构中存在的取值范围相同或相近的至少两个基团 (或环系)可以在特定情形下具有相同或不同的含义。例如，取代基X和取代基Y独立地为氢、卤素、羟基、氰基、烷基或芳基，则当取代基X为氢时，取代基Y既可以为氢，也可以为卤素、羟基、氰基、烷基或芳基；同理，当取代基Y为氢时，取代基X既可以为氢，也可以为卤素、羟基、氰基、烷基或芳基。

在本文中单独或与其它基团组合使用时，术语“卤素”是指氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br)和碘 (I)。

在本文中单独或与其它基团组合使用时，术语“烷基”是指直链或支链的脂肪族烃基。例如，本发明中所使用的术语“C₁₋₆烷基”是指具有1至6个碳原子的烷基。例如，烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、或叔丁基等。

在本文中单独或与其它基团组合使用时，术语“环烷基”是指饱和的单环或多环 (诸如双环，例如：并环、桥环或螺环)的非芳香族烃基。例如，本发明中所使用的术语“C₃₋₈环烷基”是指具有3至8个碳原子的环烷基。例如，环烷基可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或双环[2.2.1]庚基等。本发明中

的环烷基任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

在本文中单独或与其他基团组合使用时，术语“亚烷基”是指直链或支链的二价饱和脂肪族烃基，其所连接的两个基团(或片段)既可以连接同一个碳原子，又可以连接不同的碳原子。例如，术语“C₁₋₄亚烷基”是指具有1-4个碳原子的亚烷基(如亚甲基、1,1-亚乙基、1,2-亚乙基、1,2-亚丙基、1,3-亚丁基等)。

在本文中单独或与其它基团组合使用时，术语“烯基”是指具有至少一个C=C双键的、直链或支链的脂肪族烯基。例如，“C₂₋₆烯基”是指具有2至6个碳原子的烯基。常见的烯基包括(但不限于)乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、正辛烯基、正癸烯基等。

在本文中单独或与其它基团组合使用时,术语“炔基”是指具有至少一个 $C\equiv C$ 三键的、直链或支链的脂肪族炔基。例如,“ C_{2-6} 炔基”是指具有2至6个碳原子的炔基。常见的炔基包括(但不限于)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。

具体实施方式

为了使本发明的目的和技术方案更加清楚，以下结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述。但是本领域技术人员将会理解，下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。

实施例中所使用的试剂或仪器均为可以通过市购获得的常规产品。未注明具体条件者,均按照常规条件或制造商建议的条件进行。本发明中所使用的术语“室温”是指 $20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。在用于修饰某一数值或数值范围时,本发明中所使用的术语“约”是指包括该数值或数值范围以及该数值或数值范围的本领域技术人员可接受的误差范围,例如该误差范围为 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 等。

以下实施例中记载的化合物的结构通过核磁共振 (NMR) 和/或质谱 (MS) 来确定。

核磁共振 (NMR)的测定仪器使用Bruker 400 MHz核磁共振仪, 测定溶剂为氘代甲醇 (CD_3OD)、氘代氯仿 (CDCl_3)、六氘代二甲基亚砜 ($\text{DMSO}-d_6$), 内标物质为四甲基硅烷 (TMS)。在 ^1H NMR中, 部分氢可能由于受到盐或溶剂的干扰而未出峰。

以下实施例中的核磁共振 (NMR) 数据中的缩写代表的含义如下:

s: 单峰、d: 二重峰、t: 三重峰、q: 四重峰、dd: 双二重峰、qd: 四二重峰、ddd: 双双二重峰、ddt: 双双三重峰、dddd: 双双双二重峰、m: 多重峰、br: 宽峰、J: 偶合常数、Hz: 赫兹、 δ : 化学位移。

全部化学位移 (δ) 值以百万分之一 (ppm) 的单位给出。

质谱 (MS) 的测定仪器使用 Agilent 6120B 质谱仪, 离子源为电喷雾离子源 (ESI)。

HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪 (Sunfire C18, 150×4.6mm, 5μm色谱柱)和 Waters 2695-2996高压液相色谱仪 (Gimini C18, 150×4.6mm, 5μm色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用青岛海洋GF254硅胶板，薄层色谱法 (TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm-0.2mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm-0.5mm硅胶板。

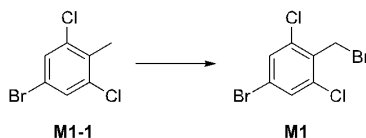
柱层析一般使用青岛海洋200-300目硅胶为载体。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法 (TLC)，反应所使用的展开剂的体系有A：二氯甲烷和甲醇体系；B：石油醚和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的正相柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括A：二氯甲烷和甲醇体系；B：石油醚和乙酸乙酯体系，反相柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括A：水和甲醇体系；B：水和乙腈体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和酸性或碱性试剂等进行调节。

化合物的合成

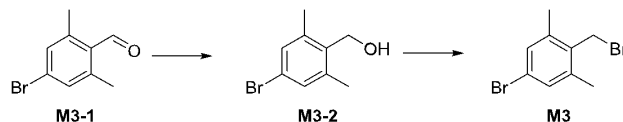
中间体**M1**的合成:



将化合物**M1-1** (2.5g, 10.4mmol)、N-溴代丁二酰亚胺 (5.56g, 32.1mmol)和偶氮二异丁腈 (854mg, 5.21mmol)加入到四氯化碳 (40mL)中, 加热至80℃搅拌过夜。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后

通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水)=0%~100%]得到白色固体化合物**M1**(3.3g, 收率: 99.4%)。MS (ESI, m/z): 318.8[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (s, 2H), 4.72 (s, 2H)。

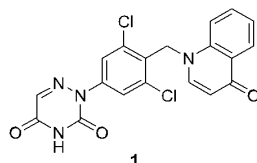
中间体**M3**的合成:



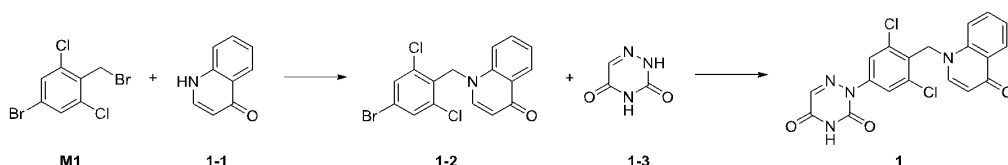
5 向化合物 **M3-1** (725 mg, 3.4 mmol) 的甲醇 (7 mL) 溶液中加入硼氢化钠 (142 mg, 3.74 mmol), 室温反应16 小时。反应液用盐酸 (1M, 50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相通过无水硫酸钠干燥, 浓缩, 然后通过正相柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%) 纯化得到黄色固体化合物 **M3-2** (730.2 mg, 收率: 99.0%)。MS (ESI, m/z): 214.8 [M+H]⁺。

10 向化合物 **M3-2** (730 mg, 3.4 mmol) 的二氯甲烷 (7 mL) 溶液中滴加三溴化磷 (1.0 g, 3.74 mmol)。反应液于室温搅拌2小时。反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物 **M3** (935.9 mg, 收率: 99.1%)。MS (ESI, m/z): 278.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。

实施例1: 化合物1的合成



15 合成路线:

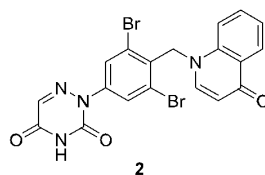


20 将化合物 **1-1** (500 mg, 3.45 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺 DMF (5 mL), 然后在0℃下将氢化钠 (152 mg, 3.79 mmol)加到反应液中并在0℃下搅拌半小时,再将化合物 **M1** (1.09 g, 3.45 mmol)加入其中搅拌两小时。用稀盐酸 (1mol/L, 100 mL)淬灭反应体系后, 加入乙酸乙酯萃取。有机层浓缩后通过正相柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%) 纯化得到化合物 **1-2** (800.2 mg, 产率: 61.5%)。MS (ESI, m/z): 381.8 [M+H]⁺。

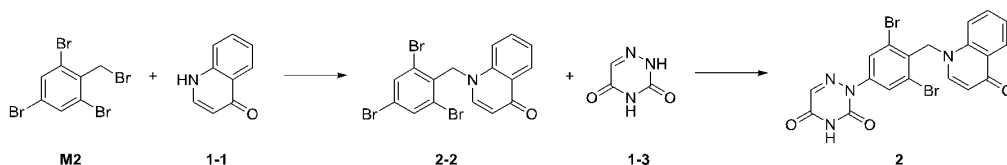
25 将化合物 **1-2** (100mg, 0.28mmol)和化合物 **1-3** (31mg, 0.28mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中, 然后加入碘化亚铜 (52mg, 0.28mmol)、磷酸钾 (117mg, 0.55mmol)和N,N'-二甲基乙二胺 (24mg, 0.28mmol), 在氮气保护下加热至120℃反应2小时, 反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水)=0%~100%]得到白色固体化合物 **1** (14.9 mg, 收率: 11.3%)。MS (ESI, m/z): 414.8 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 3H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H)。

30 实施例2: 化合物2的合成



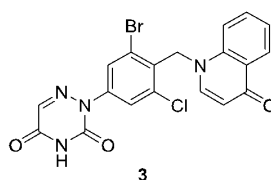
合成路线:



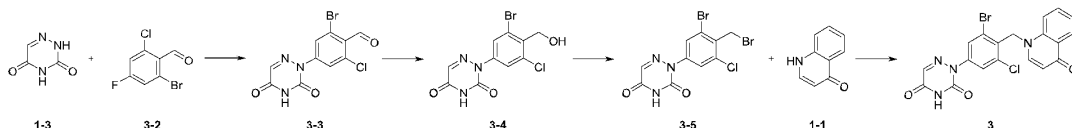
参照中间体**M1**的合成得到中间体**M2**，然后参照化合物**1**的合成路线，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水)=0%~100%]得到黄色固体化合物 **2** (15.2 mg, 收率: 11.2%)。MS (ESI, m/z): 504.8 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 – 7.66 (m, 2H), 7.53 – 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H)。

实施例3: 化合物3的合成



合成路线:



化合物 **3-2** (200 mg, 0.844 mmol)、化合物 **1-3** (114 mg, 1.013 mmol)、碳酸钾 (174 mg, 1.27 mmol)、DMF (4 mL) 的混合物在 80℃ 下搅拌 16 小时。反应液用盐酸调至 pH=2-3，用水 (30 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。有机相通过无水硫酸钠干燥，浓缩，然后通过正相柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%) 纯化得到黄色固体化合物 **3-3** (199.7 mg, 收率: 70.1%)。MS (ESI, m/z): 329.8 $[M+H]^+$ 。

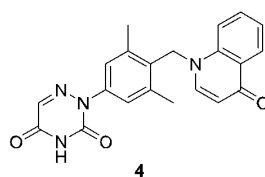
向化合物 **3-3** (200 mg, 0.604 mmol) 的甲醇 (1 mL) 和四氢呋喃 (3 mL) 溶液中加入硼氢化钠 (25 mg, 0.664 mmol)，室温反应 1 小时。反应液用盐酸 (1M, 3 mL) 淬灭，用水 (30 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，有机相通过无水硫酸钠干燥，浓缩，然后通过正相柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%) 纯化得到黄色固体化合物 **3-4** (185.9 mg, 收率: 92.7%)。MS (ESI, m/z): 331.8 $[M+H]^+$ 。

向化合物 **3-4** (186 mg, 0.56 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 和二氯甲烷 (2 mL) 溶液中滴加三溴化磷 (167 mg, 0.62 mmol)。反应液于室温搅拌 2 小时。反应液旋干，通过正相柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%) 纯化得到黄色固体化合物 **3-5** (184.2 mg, 收率: 82.2%)。MS (ESI, m/z): 395.8 $[M+H]^+$ 。

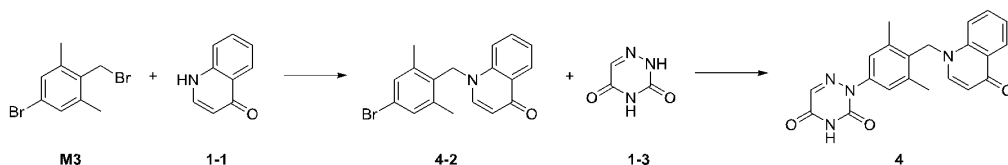
化合物 **3-5** (184 mg, 0.456 mmol)、化合物 **1-1** (101 mg, 0.698 mmol)、碳酸钾 (128 mg, 0.93 mmol)、DMF (3 mL) 和水 (1 mL) 的混合物在 100℃ 下搅拌 1 小时。反应结束之后，反应液直接浓缩，然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含 0.05% 氨水) = 0%~100%] 得到白色固体化合物 **3** (100.1 mg, 收率: 46.3%)。MS (ESI, m/z): 460.8 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.27 – 8.17 (m, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 6.11 – 6.00 (m, 1H), 5.63 (s, 2H)。

实施例4: 化合物4的合成

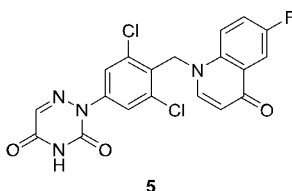


合成路线:



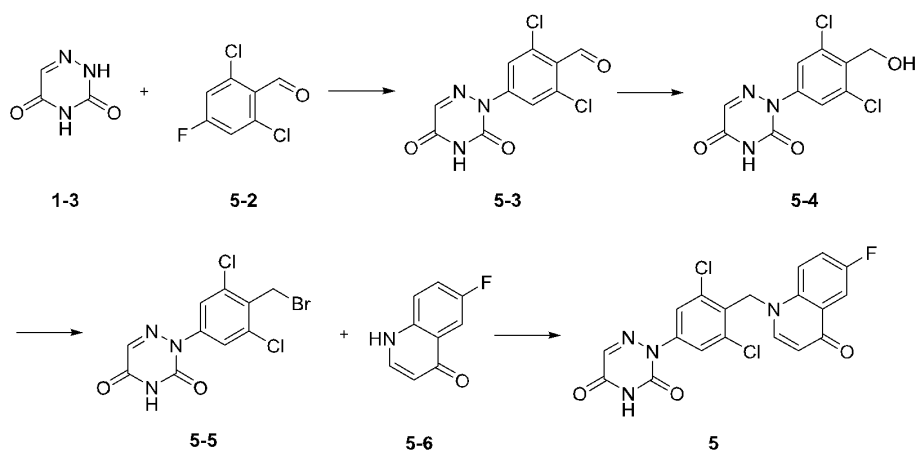
从中间体**M3**出发, 参照化合物**1**的合成路线, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物 **4** (20.2 mg, 收率: 18.2%)。MS (ESI, m/z): 374.8 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 6.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。

实施例5: 化合物5的合成



10

合成路线:

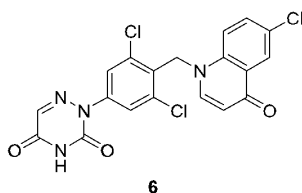


参照化合物**3**的合成路线, 将化合物**3-2**替换为化合物**5-2**, 将化合物**1-1**替换为化合物**5-6**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物 **5** (21.8 mg, 收率: 17.6%)。MS (ESI, m/z): 432.8 [M+H]⁺。

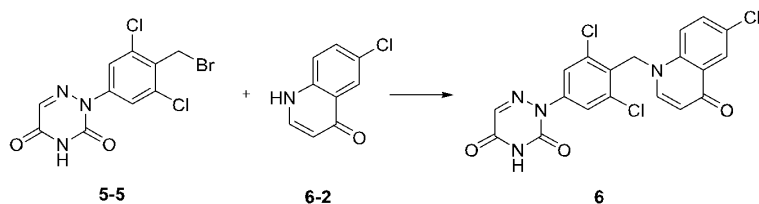
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 3H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H)。

实施例6: 化合物6的合成

15



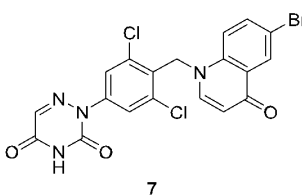
合成路线:



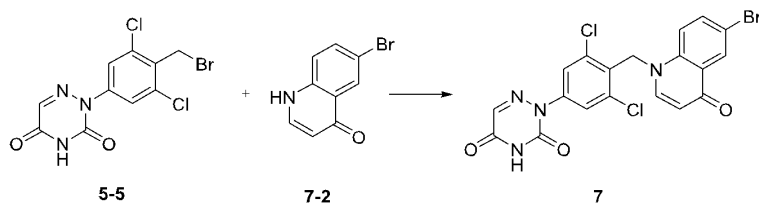
参照化合物**5**的合成路线，将化合物**5-6**替换为化合物**6-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 **6** (38.1 mg，收率：29.7%)。MS (ESI, m/z): 448.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H)。

实施例7：化合物7的合成



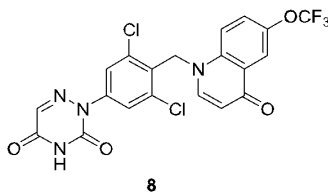
合成路线:



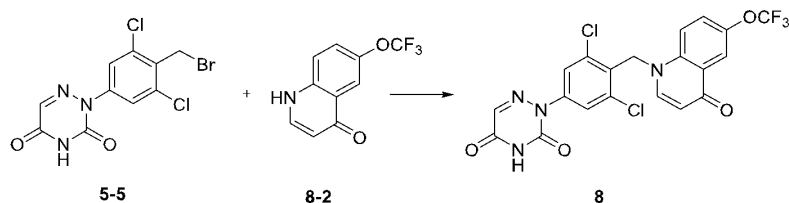
参照化合物**5**的合成路线，将化合物**5-6**替换为化合物**7-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 **7** (24.6 mg，收率：17.4%)。MS (ESI, m/z): 492.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H)。

实施例8：化合物8的合成



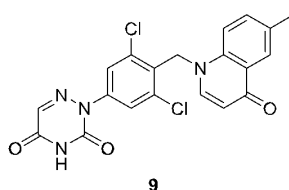
合成路线:



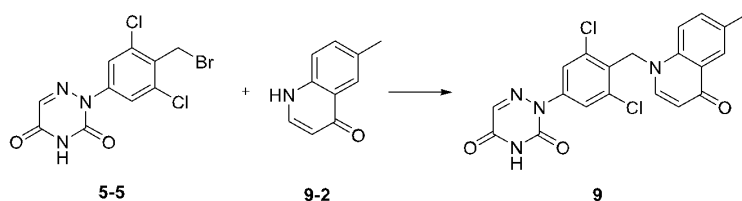
参照化合物5的合成路线，将化合物5-6替换为化合物8-2，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 8 (14.2 mg, 收率: 9.9%)。MS (ESI, m/z): 498.8[M+H]⁺。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H)。

实施例9: 化合物9的合成



合成路线:

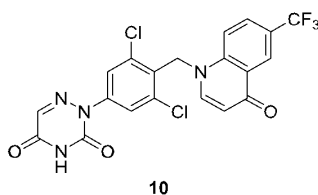


10

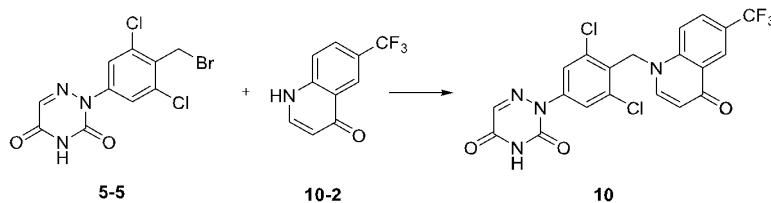
参照化合物5的合成路线，将化合物5-6替换为化合物9-2，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 9 (11.2 mg, 收率: 9.1%)。MS (ESI, m/z): 428.8[M+H]⁺。

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

实施例10: 化合物10的合成



合成路线:



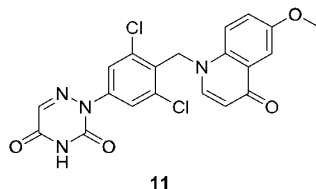
20

参照化合物5的合成路线，将化合物5-6替换为化合物10-2，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈

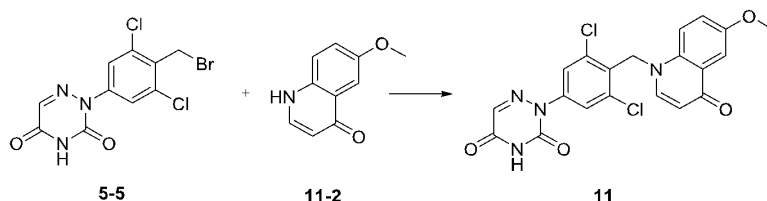
/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物 **10** (15.3 mg, 收率: 11.1%)。MS (ESI, m/z): 482.8 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.73 (s, 2H)。

5 实施例11: 化合物11的合成



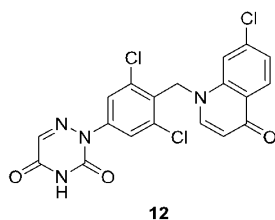
合成路线:



10 参照化合物**5**的合成路线, 将化合物**5-6**替换为化合物**11-2**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物 **11** (32.9 mg, 收率: 25.9%)。MS (ESI, m/z): 444.8 $[M+H]^+$ 。

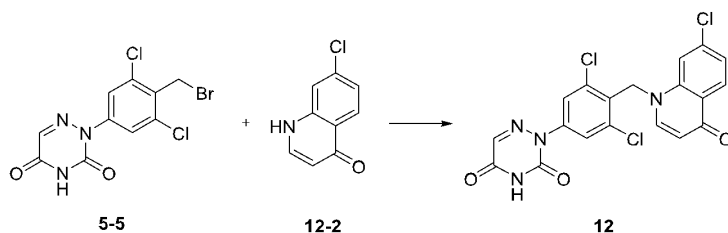
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.53 (s, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 6.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

实施例12: 化合物12的合成



15

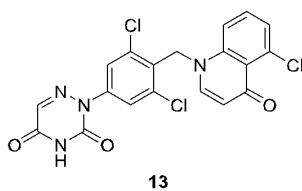
合成路线:



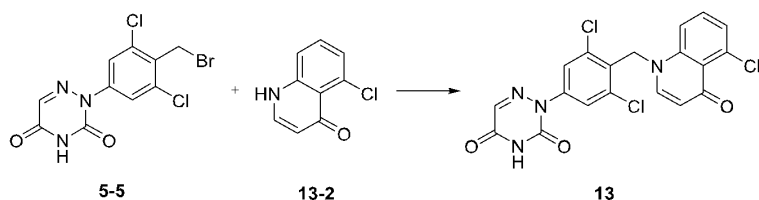
20 参照化合物**5**的合成路线, 将化合物**5-6**替换为化合物**12-2**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物 **12** (28.3 mg, 收率: 21.9%)。MS (ESI, m/z): 448.8 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H)。

实施例13: 化合物13的合成



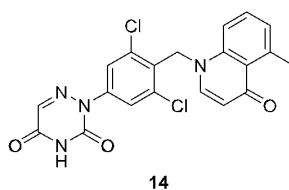
合成路线:



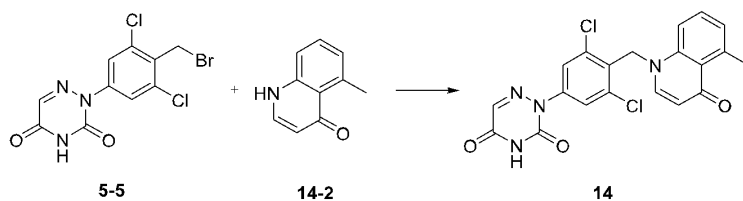
参照化合物**5**的合成路线，将化合物**5-6**替换为化合物**13-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 **13** (10.2 mg，收率：16.2%)。MS (ESI, m/z): 448.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (s, 2H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H)。

实施例**14**: 化合物**14**的合成



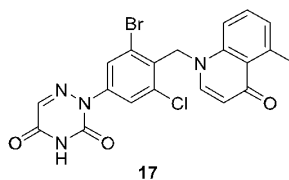
合成路线:



参照化合物**5**的合成路线，将化合物**5-6**替换为化合物**14-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 **14** (6.6 mg，收率：5.4%)。MS (ESI, m/z): 428.8[M+H]⁺。

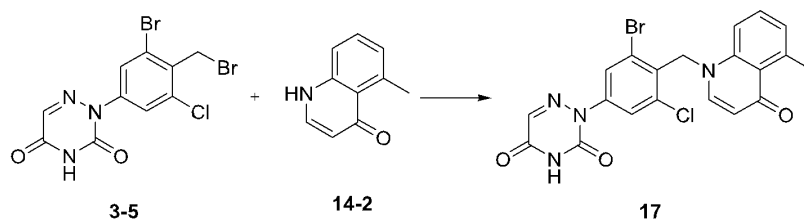
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.82 (s, 3H)。

实施例**15**: 化合物**17**的合成



合成路线:

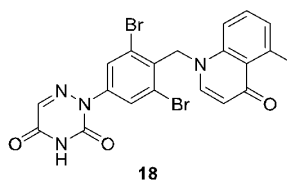
17



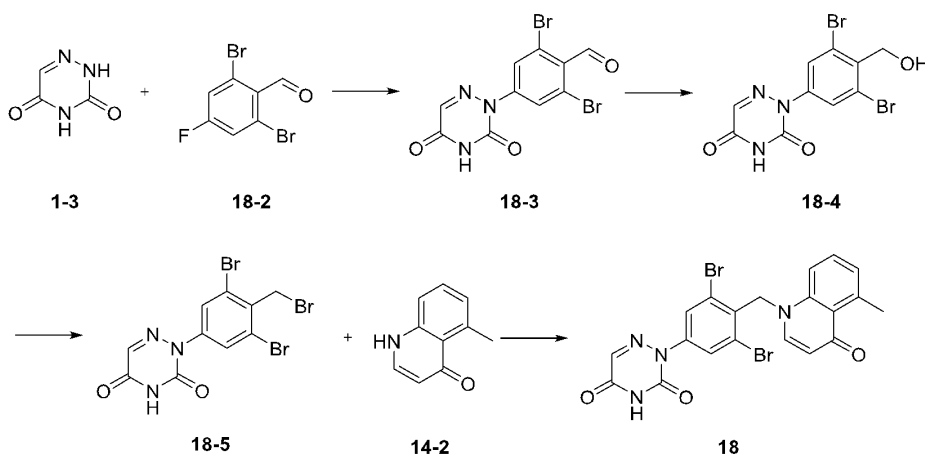
参照化合物**3**的合成路线，将化合物**1-1**替换为化合物**14-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 **17** (27.8 mg，收率：28.1%)。MS (ESI, m/z): 472.8[M+H]⁺。

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)。

实施例**16**：化合物**18**的合成



合成路线：

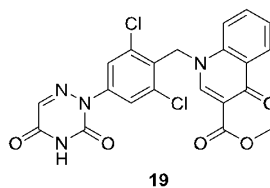


10

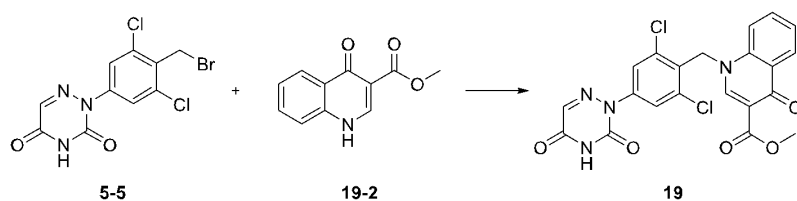
参照化合物**3**的合成路线，将化合物**3-2**替换为化合物**18-2**，将化合物**1-1**替换为化合物**14-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 **18** (13.5 mg，收率：11.4%)。MS (ESI, m/z): 518.8[M+H]⁺。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.50 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 5.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)。

实施例**17**：化合物**19**的合成



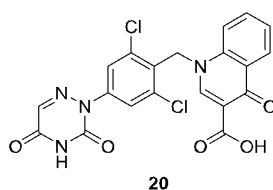
合成路线：



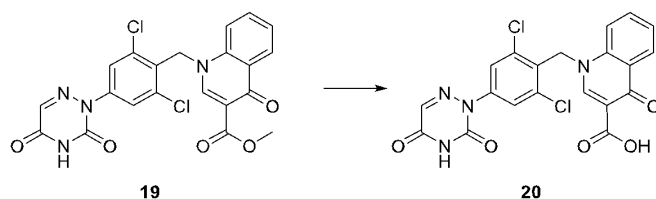
参照化合物**5**的合成路线，将化合物**5-6**替换为化合物**19-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物**19**（560.5 mg，收率：82.6%）。MS (ESI, m/z): 472.8 $[M+H]^+$ 。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。

实施例**18**：化合物**20**的合成



合成路线：

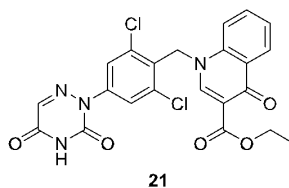


10

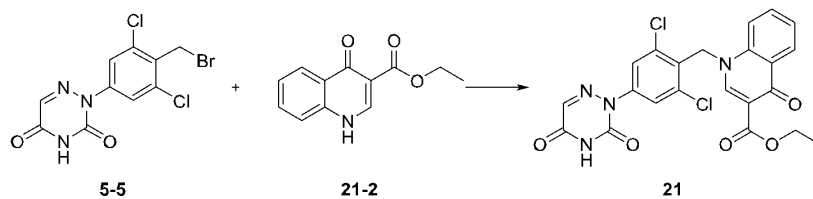
化合物**19**（57.6 mg, 0.122 mmol）、氢氧化锂（147 mg, 6.1 mmol）、甲醇（2 mL）、水（1 mL）和四氢呋喃（2 mL）的混合物在 60℃下搅拌 3 小时。反应结束之后，反应液直接浓缩，然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含 0.05%氨水）= 0%~100%]得到黄色固体化合物**20**（23.6mg，收率：42.3%）。MS (ESI, m/z): 458.8 $[M+H]^+$ 。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.95 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.08 – 8.00 (m, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 6.03 (s, 2H)。

实施例**19**：化合物**21**的合成



合成路线：

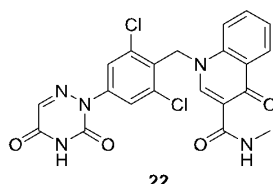


20

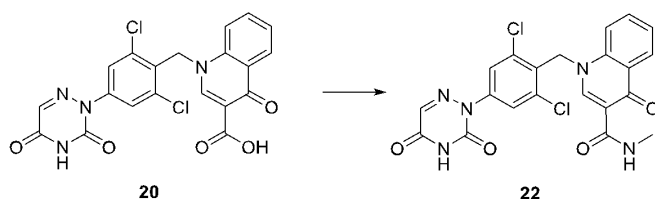
参照化合物**5**的合成路线, 将化合物**5-6**替换为化合物**21-2**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水)=0%~100%]得到白色固体化合物**21**(15.3 mg, 收率: 11.1%)。MS (ESI, m/z): 486.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 3H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.20 – 4.13 (m, 2H), 1.25 – 1.21 (m, 3H)。

实施例**20**: 化合物**22**的合成



合成路线:



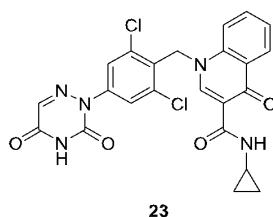
10

化合物**20**(25.2 mg, 0.055 mmol)、草酰氯(0.5 mL)、N,N-二甲基甲酰胺(0.1 mL)和二氯甲烷(5 mL)的混合物于室温搅拌反应10分钟。反应液真空除去溶剂之后加入N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)、甲胺盐酸盐(11mg, 0.164mmol)、三乙胺(1 mL)室温搅拌3小时。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水)=0%~100%]得到白色固体化合物**22**(1.6mg, 收率: 6.1%)。MS (ESI, m/z): 472.3 [M+H]⁺。

15

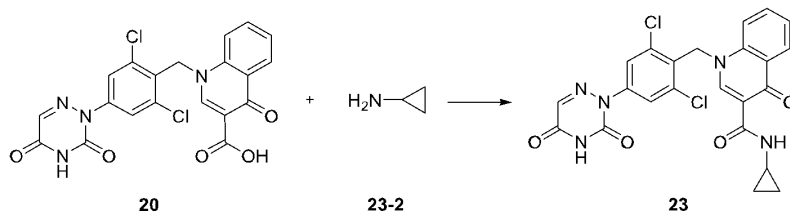
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.53 (s, 1H), 9.71 – 9.63 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.81 (d, J = 3.6 Hz, 3H)。

实施例**21**: 化合物**23**的合成



20

合成路线:



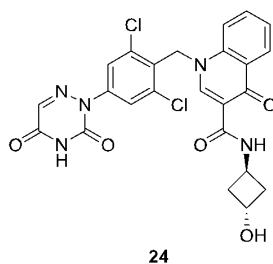
化合物**20**(25.2 mg, 0.055 mmol)、草酰氯(0.5 mL)、N,N-二甲基甲酰胺(0.1 mL)和二氯甲烷(5 mL)的混合物于室温搅拌反应10分钟。反应液真空除去溶剂之后加入N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)、环丙胺**23-2**(0.5 mL)室温搅拌3小时。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙

25

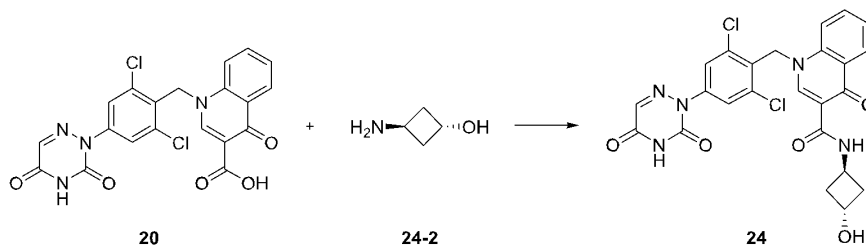
腈/水 (含 0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物 **23** (0.9mg, 收率: 3.1%)。MS (ESI, m/z): 498.3 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.87 – 9.82 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 0.72 – 0.70 (m, 2H), 0.52 – 0.51 (m, 2H)。

实施例22: 化合物24的合成



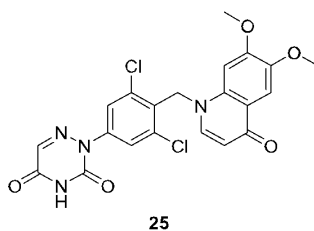
合成路线:



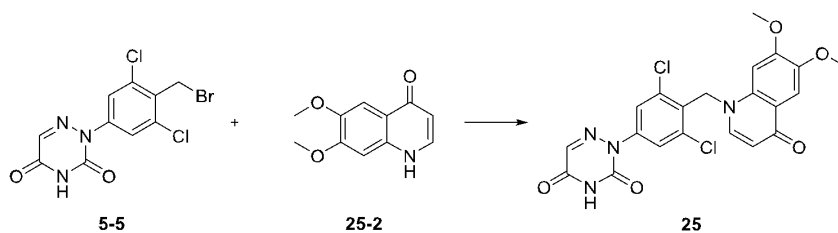
10 化合物 **20** (20.2 mg, 0.044 mmol)、化合物 **24-2** (5.4 mg, 0.044 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (33.5 mg, 0.088 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (22.7 mg, 0.176 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 的混合物于室温搅拌反应过夜。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含 0.05%氨水) = 0%~100%]得到黄色固体化合物 **24** (5.1mg, 收率: 21.7%)。MS (ESI, m/z): 528.3 $[M+H]^+$ 。

15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.43 – 8.35 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 3H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 2.17 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H)。

实施例23: 化合物25的合成



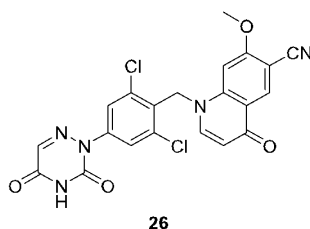
20 合成路线:



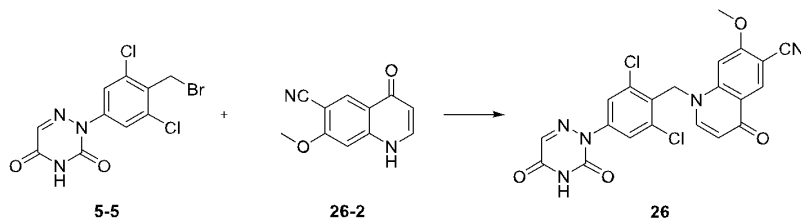
参照化合物**5**的合成路线，将化合物**5-6**替换为化合物**25-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 **25** (28.1 mg，收率：20.6%)。MS (ESI, m/z): 474.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

实施例**24**：化合物**26**的合成



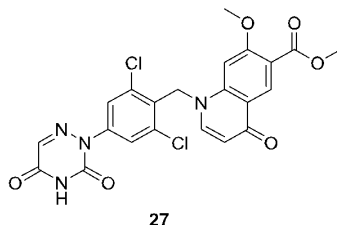
合成路线：



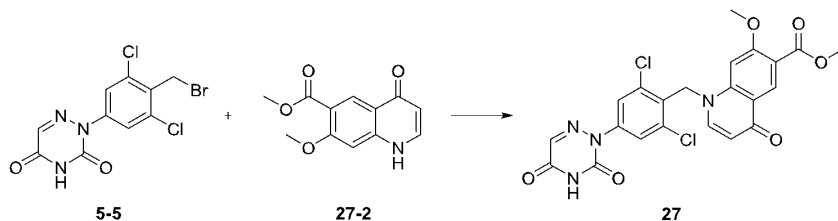
参照化合物**5**的合成路线，将化合物**5-6**替换为化合物**26-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 **26** (20.1 mg，收率：14.7%)。MS (ESI, m/z): 469.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。

实施例**25**：化合物**27**的合成



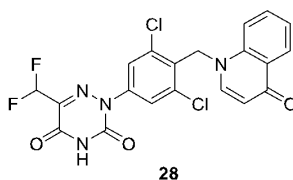
合成路线：



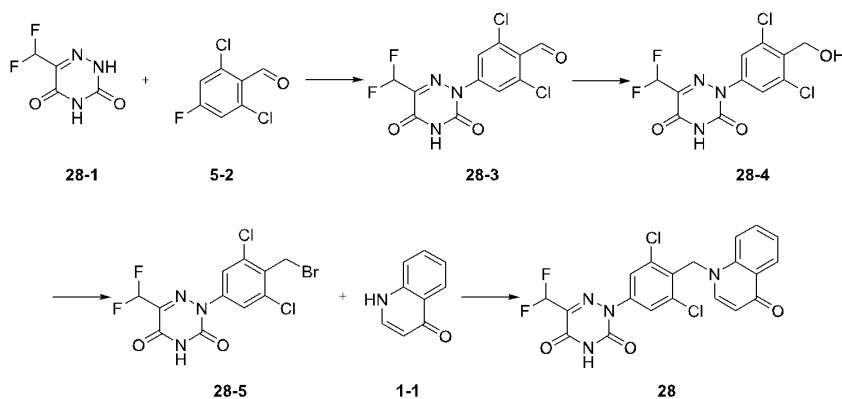
参照化合物**5**的合成路线，将化合物**5-6**替换为化合物**27-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 **27** (57.5 mg，收率：39.9%)。MS (ESI, m/z): 502.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

实施例**26**：化合物**28**的合成



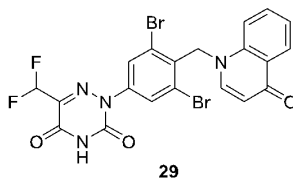
合成路线：



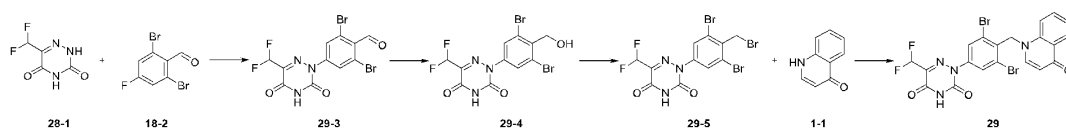
参照化合物**3**的合成，将化合物**1-3**替换为化合物**28-1**，化合物**3-2**替换为**5-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 **28** (46.3 mg，收率：42.2%)。MS (ESI, m/z): 464.8 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.21 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 – 7.70 (m, 4H), 7.57 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (*t*, *J* = 52.0 Hz, 1H), 6.07 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H)。

实施例**27**：化合物**29**的合成



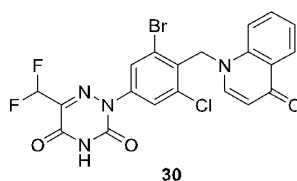
合成路线：



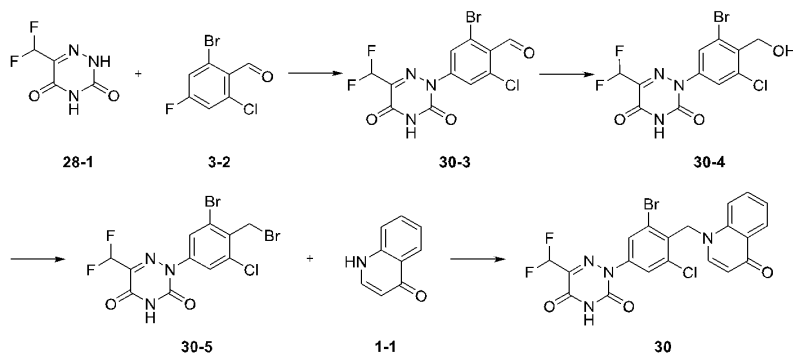
参照化合物**28**的合成, 将化合物**5-2**替换为**18-2**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物 **29** (5.1 mg, 收率: 2.2%)。MS (ESI, m/z): 552.8 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 52.8 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H)。

实施例**28**: 化合物**30**的合成



合成路线:

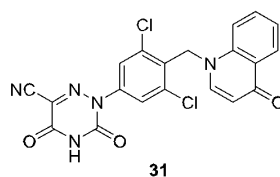


10

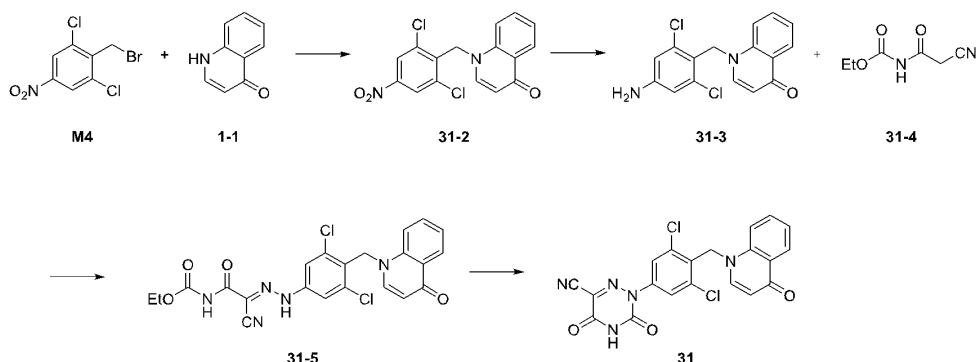
参照化合物**3**的合成, 将化合物**1-3**替换为化合物**28-1**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物 **30** (30.3 mg, 收率: 49.1%)。MS (ESI, m/z): 508.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 6.93 (t, *J* = 52.4 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H)。

15 实施例**29**: 化合物**31**的合成



合成路线:



参照中间体**M1**的合成得到中间体**M4**，然后参照化合物**1**的合成路线，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到黄色固体化合物 **31-2** (479mg, 1.38mmol)，再与保险粉 (960 mg, 5.52 mmol)、THF (8 mL) 和水 (4 mL) 的混合物在60℃下反应过夜。反应结束之后，

5 反应液直接浓缩，然后通过正相柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 0%~50%）纯化得到黄色固体化合物 **31-3** (300.2 mg, 收率：68.2%)。MS (ESI, m/z): 318.8 $[M+H]^+$ 。

化合物 **31-3** (130 mg, 0.41 mmol)、亚硝酸钠 (34 mg, 0.49 mmol, 0.5 mL水溶液)、浓盐酸 (0.07 mL) 和乙酸 (3 mL) 的混合物在0℃下搅拌0.5小时。加入化合物 **31-4** (192 mg, 1.23 mmol)，继续搅拌2小时。反应结束之后，反应液直接浓缩，然后通过正相柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 0%~50%）

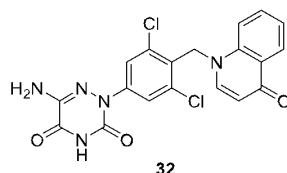
10 纯化得到白色固体化合物 **31-5** (56.8 mg, 收率：29.1%)。MS (ESI, m/z): 485.8 $[M+H]^+$ 。

化合物**31-5** (57 mg, 0.118 mmol)、乙酸钾 (23 mg, 0.236 mmol) 和乙酸 (3 mL) 的混合物在115℃下搅拌4小时。反应结束之后，反应液直接浓缩，然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物 **31** (20.1 mg, 收率：39.0%)。MS (ESI, m/z): 439.8 $[M+H]^+$ 。

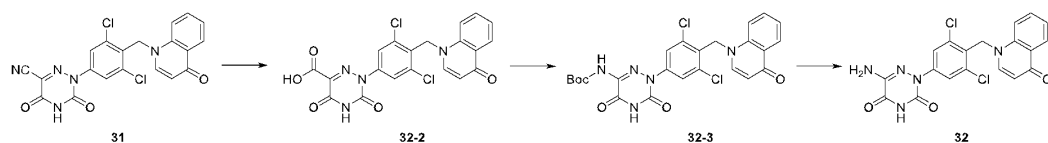
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 – 7.72 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H)。

15

实施例**30**：化合物**32**的合成



合成路线：



将化合物**31** (150 mg, 0.34mmol)和浓盐酸(1mL)加到乙酸(5mL)溶液中，然后加热至120℃反应过夜，反应结束之后，反应液直接浓缩，然后通过正相柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 0%~50%）纯化得到黄色油状物**32-2**(139.8mg, 收率：89.7%)。MS(ESI, m/z): 458.8 $[M+H]^+$ 。

将化合物**32-2** (95mg, 0.21mmol)、叠氮磷酸二苯酯(177mg, 0.64mmol)和三乙胺(65mg, 0.64mmol)加到四氢呋喃(3mL)和叔丁醇(10mL)的混合溶液中，然后加热至85℃反应过夜，反应结束之后，反应液直接浓缩，然后通过正相柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 0%~50%）纯化得到黄色固体化合物**32-3** (40.2mg, 收率：36.4%)。MS(ESI, m/z): 529.8 $[M+H]^+$ 。

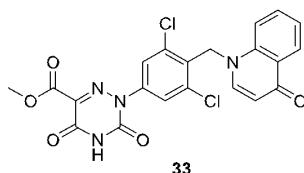
25

将化合物**32-3** (40mg, 0.075mmol)加到四氢呋喃(5mL)和二氧六环(20mL)的混合溶液中，然后在冰浴条件下将三氟乙酸(5mL)加入到反应液中并在室温下反应2小时，反应结束之后，反应液直接浓缩，然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）= 0%~100%]得到白色固体化合物**32** (9.8mg, 收率：

30.2%)。MS(ESI, m/z): 429.8 $[M+H]^+$ 。

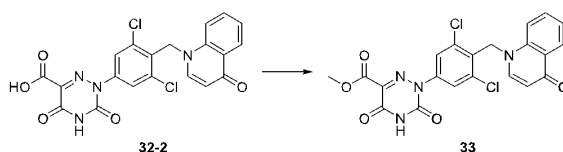
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H)。

5 实施例31: 化合物33的合成



33

合成路线:



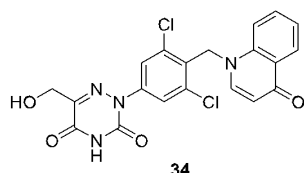
32-2

33

参考化合物32的合成得到化合物32-2(1.6g, 3.49mmol), 加到甲醇(20mL)溶液中, 然后在冰浴条件下将氯化亚砷(3mL)缓慢加到反应液中加热至80℃反应2小时, 反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物33(619.8mg, 收率: 37.6%)。MS(ESI, m/z): 472.8 $[M+H]^+$ 。

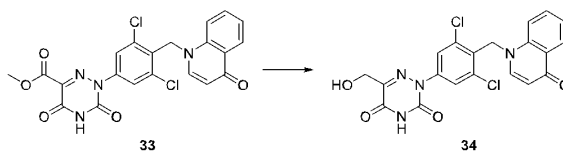
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.81 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

15 实施例32: 化合物34的合成



34

合成路线:



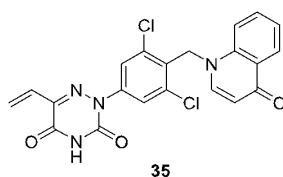
33

34

将化合物33(620mg, 1.31mmol)加到四氢呋喃(10mL)和甲醇(10mL)的混合溶液中, 然后在冰浴条件下将硼氢化锂(275mg, 13.1mmol)缓慢加到反应液中加热至60℃反应6小时, 反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到黄色固体化合物34(18.8mg, 收率: 3.2%)。MS(ESI, m/z): 444.8 $[M+H]^+$ 。

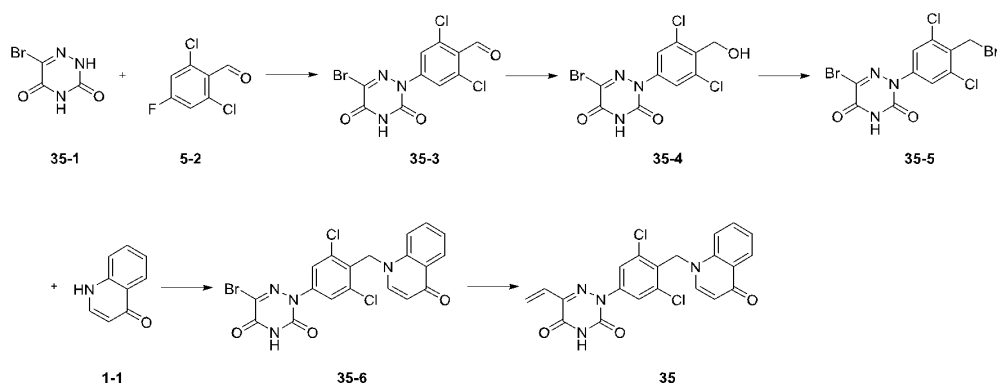
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.85 – 7.76 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.33 – 5.26 (m, 1H), 4.40 (s, 2H)。

25 实施例33: 化合物35的合成



35

合成路线:

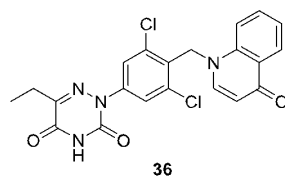


参照化合物28的合成, 将化合物28-1替换为化合物35-1, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物35-6 (415.9mg, 收率: 29.0%), MS(ESI, m/z): 492.9[M+H]⁺。

将化合物35-6 (51mg, 0.1mmol)、乙烯三氟硼酸钾(28mg, 0.21mmol)、1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(15mg, 0.021mmol)和碳酸钾(43mg, 0.31mmol)加到N,N-二甲基甲酰胺(4mL)和水(1mL)的混合溶液中, 加热至100℃搅拌过夜。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到灰色固体化合物35(13.6mg, 收率: 29.9%), MS(ESI, m/z): 440.8[M+H]⁺。

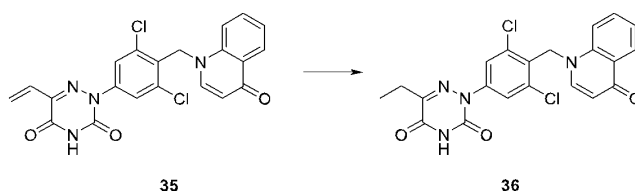
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 4H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 17.6 Hz, 11.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 17.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.68 – 5.63 (m, 3H)。

实施例34: 化合物36的合成



36

合成路线:



35

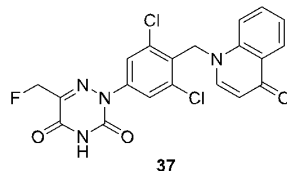
36

将化合物35(6mg, 0.014mmol)和铂碳(5mg)加到甲醇(10mL)中, 在氢气下室温搅拌1小时。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物36 (1.6mg, 收率: 27.3%), MS(ESI, m/z): 442.8[M+H]⁺。

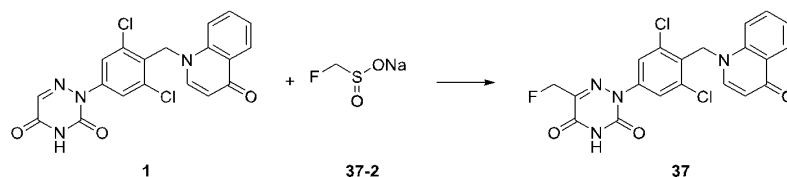
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 4H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz,

1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例35: 化合物37的合成



5 合成路线:

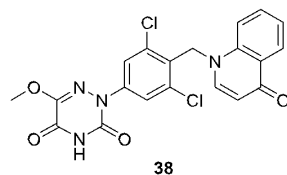


将化合物**1** (107 mg, 0.26 mmol)、化合物**37-2** (47 mg, 0.39 mmol)和酸性红94 (5 mg, 0.0052 mmol)加到二甲亚砜(5 mL)中并在绿光下升温至50℃搅拌1小时。反应结束之后,反应液直接浓缩,然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水)=0%~100%]得到白色固体化合物**37** (13.8 mg, 收率12.0%),

10 MS(ESI, m/z): 446.8[M+H]⁺。

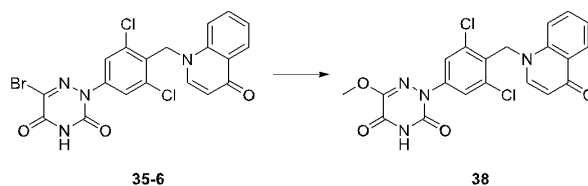
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.70 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 4H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.31 (d, $J = 46.8$ Hz, 2H)。

实施例36: 化合物38的合成



15

合成路线:

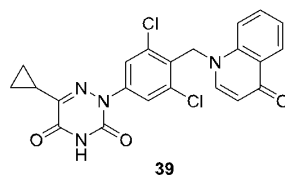


参考化合物**35**的合成得到化合物**35-6**(50mg, 0.1mmol), 加到N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)和甲醇(3mL)的混合溶液中, 在冰浴条件下将甲醇钠(91mg, 0.5mmol)加入反应液中并在85℃搅拌7小时。反应结束之后,反应液直接浓缩,然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水)=0%~100%]得到黄色固体化合物**38**(17.0mg, 收率: 37.8%), MS(ESI, m/z): 444.8[M+H]⁺。

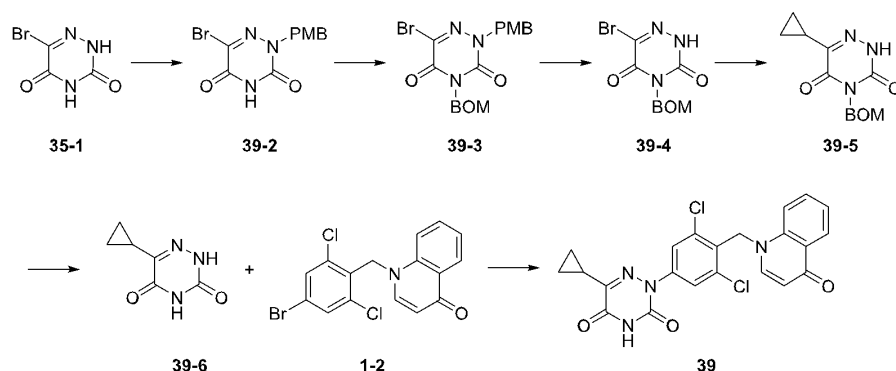
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.50 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

实施例37: 化合物39的合成



合成路线:



在氮气下, 将化合物**35-1** (4.9g, 25.5mmol)和N,O-双三甲硅基乙酰胺 (10.4g, 51.0mmol)加到乙腈 (0.5mL)中并在85℃下搅拌2小时。再将4-甲氧基氯苄(4.4g, 28.1mmol)和碘化钠(3.83g, 25.5mmol)加入到反应液中并在85℃下搅拌过夜。反应结束之后, 反应液直接浓缩通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色固体化合物**39-2** (7.8g, 收率98.0%), MS(ESI, m/z): 311.8[M+H]⁺。

将化合物**39-2**(7.8g, 25mmol)、苄基氯甲基醚(4.3g, 27.5mmol)和氢化钠(1.5g, 37.5mmol)加到N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中室温搅拌1小时。反应结束之后, 加入饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭体系, 再加入乙酸乙酯(200mL)萃取, 用饱和食盐水洗涤有机相, 合并有机相浓缩得到粗品, 然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色油状物**39-3**(10g, 收率92.6%), MS(ESI, m/z): 431.8[M+H]⁺。

将化合物**39-3**(6.5g, 15.0mmol)和硝酸铯铵(24.7g, 45.1mmol)加到乙腈(60mL)和水(20mL)的混合溶液中并在室温下搅拌过夜。反应结束之后, 浓缩后加入200mL的水, 再加入乙酸乙酯(200mL)萃取, 用饱和食盐水洗涤有机相, 合并有机相浓缩得到粗品, 然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色油状物**39-4**(2.5g, 收率53.3%), MS(ESI, m/z): 311.8[M+H]⁺。

将化合物**39-4**(788mg, 2.53mmol)、环丙基硼酸(1g, 12.6mmol)和[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(326mg, 0.51mmol)加到2N碳酸钠溶液(7mL)和1,4-二氧六环(28mL)的混合溶液中并升温至90℃搅拌过夜。反应结束之后, 加入乙酸乙酯(100mL)萃取, 用饱和食盐水洗涤有机相, 合并有机相浓缩得到粗品, 然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色油状物**39-5**(200mg, 收率28.9%), MS(ESI, m/z): 273.8[M+H]⁺。

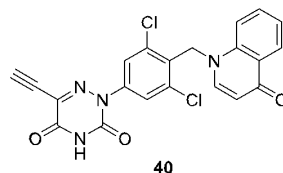
将化合物**39-5**(200mg, 0.73mmol)加到二氯甲烷(10mL)中, 在冰浴条件下将三溴化硼(1mL)缓慢加到反应液中并在0℃下搅拌30分钟。反应结束之后, 加入甲醇(1mL)淬灭, 浓缩得到粗品, 然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色固体化合物**39-6**(76mg, 收率67.9%), MS(ESI, m/z): 153.8[M+H]⁺。

将化合物**39-6**(76mg, 0.50mmol)、化合物**1-2**(190mg, 0.50mmol)、碘化亚铜(94mg, 0.50mmol)、(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(71mg, 0.50mmol)和磷酸钾(210mg, 0.99mmol)加到N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中并升温至120℃下搅拌3小时。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到黄色固体化合物**39**(32.1mg, 收率14.3%), MS(ESI, m/z): 454.8[M+H]⁺。

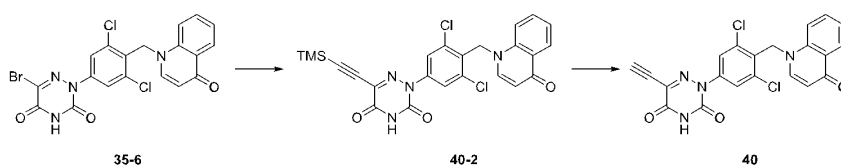
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 4H), 7.55 (d,

$J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 1.03 – 0.89 (m, 4H)。

实施例38: 化合物40的合成



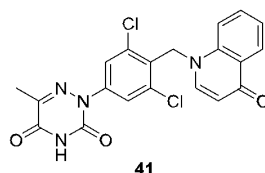
5 合成路线:



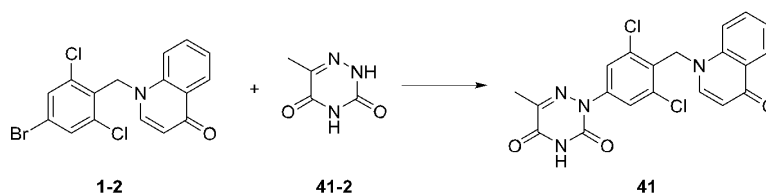
化合物35-6 (27mg, 0.055mmol)、三甲基乙炔基硅(43mg, 0.44mmol)、碘化亚铜(5mg, 0.027mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(8mg, 0.01mmol)加到三乙胺(3mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中, 在氮气下升温至80℃搅拌1小时。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色固体化合物40-2 (10mg, 收率35.8%), MS(ESI, m/z): 510.8[M+H]⁺。

将化合物40-2 (10mg, 0.02mmol)和碳酸钾(11mg, 0.078mmol)加到甲醇(4mL)和N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中, 升温至50℃搅拌1小时。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物40 (1.7mg, 收率19.9%), MS(ESI, m/z): 438.8[M+H]⁺。
15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.74 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 4H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.72 (s, 1H)。

实施例39: 化合物41的合成



合成路线:



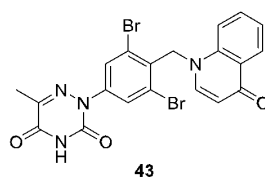
20

参照化合物1的合成, 将化合物1-3替换为化合物41-2, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到黄色固体化合物41 (16.3mg, 收率: 13.3%), MS(ESI, m/z): 428.8[M+H]⁺。

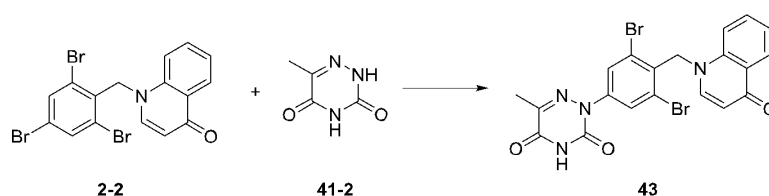
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 – 7.79 (m, 4H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)。

25

实施例40: 化合物43的合成



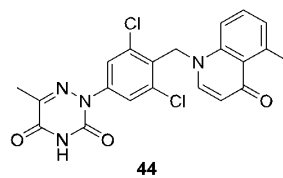
合成路线:



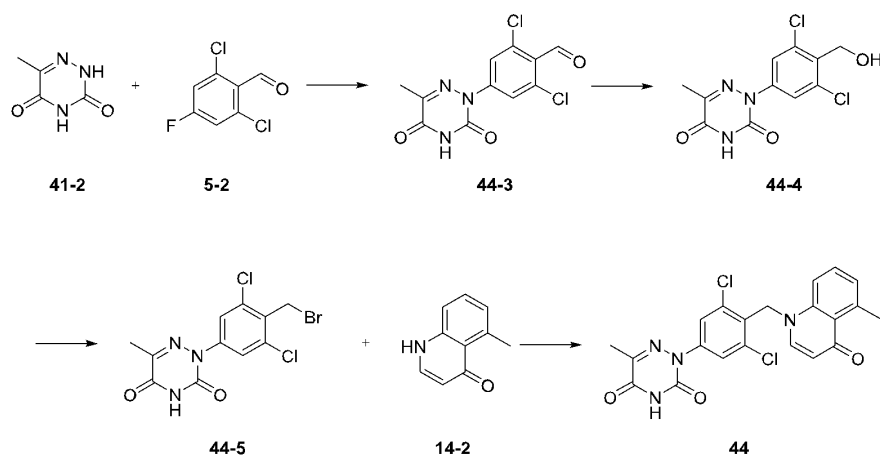
参照化合物**41**的合成, 将化合物**1-2**替换为化合物**2-2**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水)=0%~100%]得到白色固体化合物**43** (8.2mg, 收率: 7.1%), MS(ESI, m/z): 518.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)。

实施例**41**: 化合物**44**的合成



合成路线:

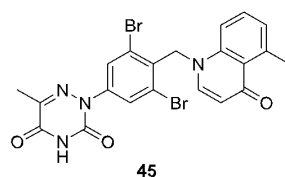


参照化合物**28**的合成, 将化合物**28-1**替换为化合物**41-2**, 将化合物**1-1**替换为化合物**14-2**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水)=0%~100%]得到白色固体化合物**44** (18.4mg, 收率:

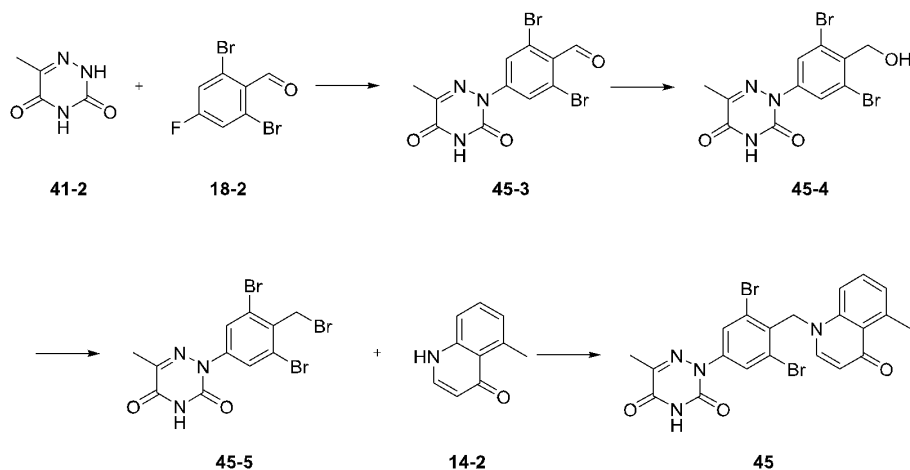
19.7%), MS(ESI, m/z): 442.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.44 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

实施例**42**: 化合物**45**的合成



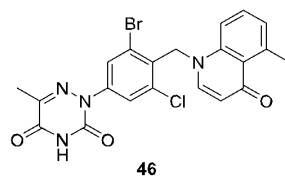
合成路线:



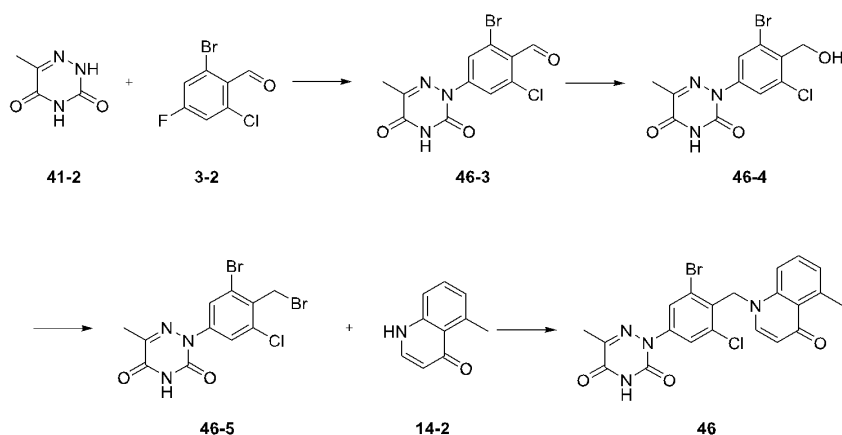
参照化合物**18**的合成, 将化合物**1-3**替换为化合物**41-2**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物**45** (15.1mg, 收率: 12.8%), MS(ESI, m/z): 532.8[M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.46 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

实施例**43**: 化合物**46**的合成



合成路线:

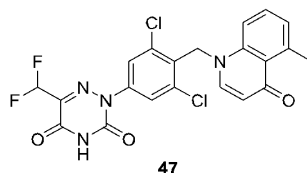


参照化合物**44**的合成, 将化合物**5-2**替换为化合物**3-2**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物**46** (20.7mg, 收率: 20.3%), MS(ESI, m/z):

486.8[M+H]⁺。

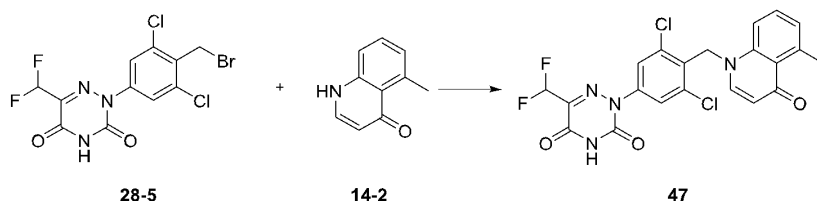
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

实施例44: 化合物47的合成



5

合成路线:

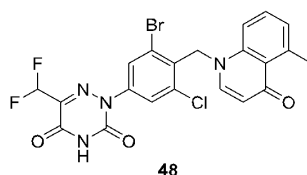


参照化合物28的合成, 将化合物1-1替换为化合物14-2, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物47 (100.2mg, 收率: 29.2%), MS(ESI, *m/z*):

10 478.8[M+H]⁺。

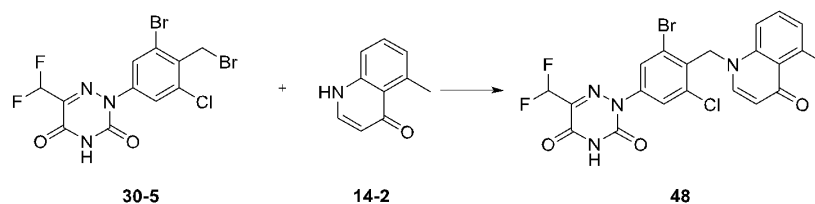
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (s, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.91 (t, *J* = 52.4 Hz, 1H), 6.01 – 5.90 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 2.81 (s, 3H)。

实施例45: 化合物48的合成



15

合成路线:



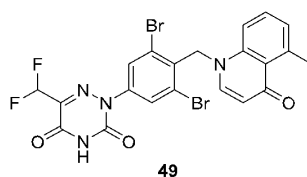
参照化合物30的合成, 将化合物1-1替换为化合物14-2, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物48 (20.1mg, 收率: 11.4%), MS(ESI, *m/z*):

522.8[M+H]⁺。

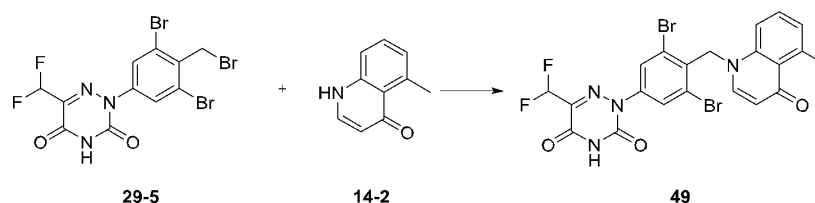
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.09 – 6.74 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)。

实施例46: 化合物49的合成



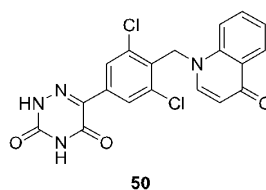
合成路线:



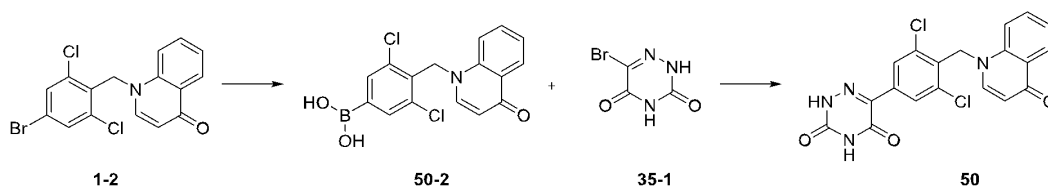
参照化合物**29**的合成, 将化合物**1-1**替换为化合物**14-2**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物**49** (25.1mg, 收率: 27.5%), MS(ESI, m/z): 568.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (s, 2H), 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 52.4 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)。

10 实施例**47**: 化合物**50**的合成



合成路线:



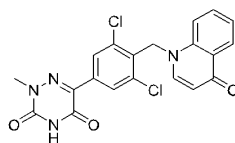
15 将化合物**1-2** (1.6g, 4.18mmol)、联硼酸频那醇酯(1g, 5.01mmol)、[1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(305mg, 0.42mmol)和乙酸钾(819mg, 8.36mmol)溶于1,4-二氧六环(25mL)溶液中, 在氮气保护下加热至100℃反应过夜, 反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色油状物**50-2** (800.4mg, 收率: 55.2%)。MS(ESI, m/z): 347.8[M+H]⁺。

20 将化合物**50-2** (122mg, 0.35mmol)、化合物**35-1** (80mg, 0.42mmol)、四三苯基磷钯(41mg, 0.035mmol)和碳酸钠(111mg, 1.05mmol)溶于1,4-二氧六环(4mL)和水(0.5mL)的混合溶液中, 在氮气保护下加热至100℃反应过夜, 反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%]得到黄色固体化合物**50** (2.8mg, 收率: 1.9%)。MS(ESI, m/z): 414.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H)。

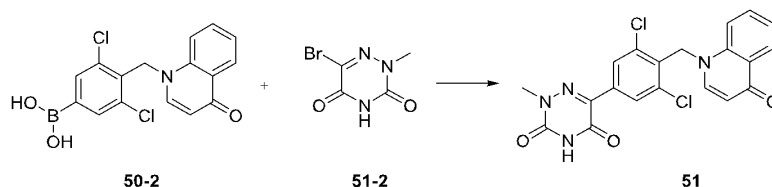
实施例**48**: 化合物**51**的合成

34



51

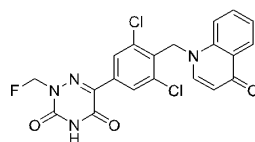
合成路线:



参照化合物**50**的合成, 将化合物**35-1**替换为化合物**51-2**, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水)=0%~100%]得到白色固体化合物**51**(9.6mg, 收率: 7.8%), MS(ESI, m/z): 428.8[M+H]⁺.

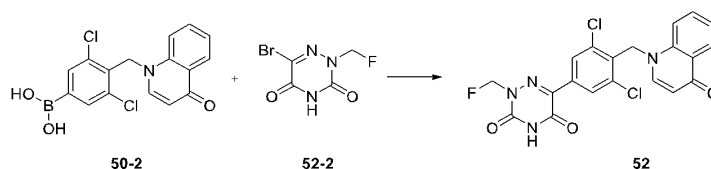
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.85–7.71 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46–7.38 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).

实施例49: 化合物52的合成



52

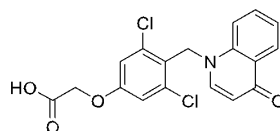
10 合成路线:



参照化合物**50**的合成，将化合物**35-1**替换为化合物**52-2**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水（含0.05%氨水）=0%~100%]得到白色固体化合物**52** (9.2mg, 收率：12.9%)，MS(ESI, m/z): 446.8[M+H]⁺。

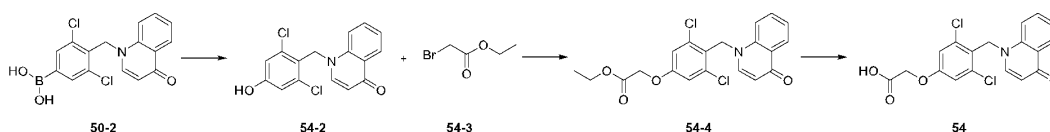
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.84–7.73 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.68 (s, 2H)。

实施例50: 化合物54的合成



54

20 合成路线:



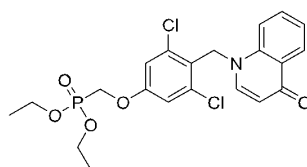
将化合物**50-2** (349mg, 1mmol)溶于四氢呋喃(3mL)和甲醇(3mL)的混合溶液中, 然后将氢氧化钠(100mg, 2.5mmol)和双氧水(2.5mL)缓慢加入到反应液中并在室温下搅拌一小时, 反应结束之后, 加入饱和亚硫酸氢钠溶液, 将有机相浓缩并通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到白色固体化合物**54-2** (250.3mg, 收率: 77.9%)。MS(ESI, m/z): 319.8[M+H]⁺。

将化合物**54-2** (90mg, 0.28mmol)、化合物**54-3** (70mg, 0.42mmol)、碳酸钾(78mg, 0.56mmol)和碘化钠(42mg, 0.28mmol)加到N,N-二甲基甲酰胺(1mL)和乙腈(2mL)的混合溶液中, 加热至80℃反应过夜, 反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色油状物**54-4** (80.2mg, 收率: 35.7%)。MS(ESI, m/z): 406.1[M+H]⁺。

将化合物**54-4** (80mg, 0.2mmol)加到四氢呋喃(2mL)和甲醇(2mL)的混合溶液中, 然后将氢氧化锂(14mg, 0.6mmol)的水(0.5mL)溶液加入到反应液中并在室温下反应2小时, 反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水 = 50%~100%]得到白色固体化合物**54** (20.1mg, 收率: 27.0%)。MS(ESI, m/z): 377.8[M+H]⁺。

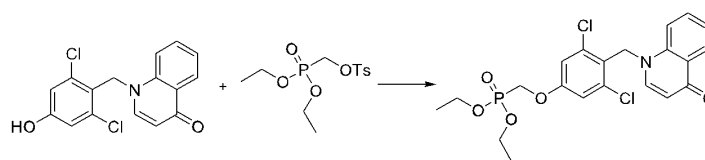
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.82 (s, 2H)。

实施例**51**: 化合物**55**的合成



55

合成路线:



54-2

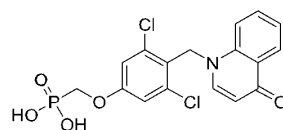
55-2

55

将化合物**54-2** (88mg, 0.28mmol)、化合物**55-2** (133mg, 0.41mmol)和碳酸铯(179mg, 0.55mmol)加到N,N-二甲基甲酰胺(2mL)的溶液中, 加热至80℃反应过夜, 反应结束之后, 将反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到黄色固体化合物**55** (46.1mg, 收率: 35.7%)。MS(ESI, m/z): 469.8[M+H]⁺。

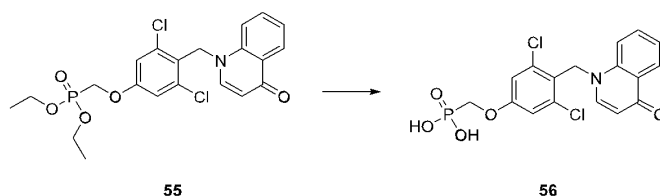
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 4H), 6.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.61 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

实施例**52**: 化合物**56**的合成



56

合成路线:



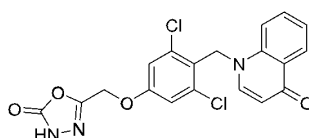
55

56

5 将化合物**55** (30mg, 0.064mmol)加到二氯甲烷(5mL)的溶液中,然后将三甲基溴硅烷(1mL)加入到反应液中并在室温下反应72小时,反应结束之后,将反应液直接浓缩,然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水= 50%~100%]得到白色固体化合物**56** (12.4mg, 收率: 47.0%)。MS(ESI, m/z): 413.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 6.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.27 (d, J = 10.0 Hz, 2H)。

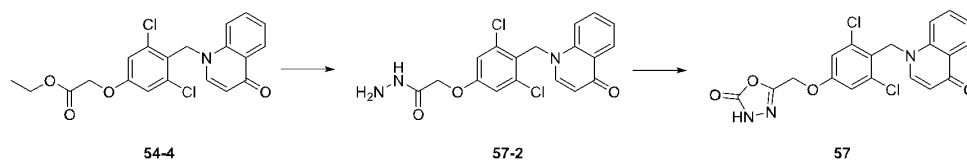
实施例**53**: 化合物**57**的合成



57

10

合成路线:



54-4

57-2

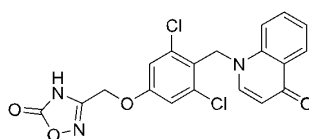
57

15 将化合物**54-4** (133mg, 0.33mmol)和水合肼(2mL)加到乙醇(10mL)溶液中,加热至85℃反应两小时,反应结束之后,将反应液直接浓缩,然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色油状物**57-2** (100.2mg, 收率: 78.1%)。MS(ESI, m/z): 391.9[M+H]⁺。

将化合物**57-2** (100mg, 0.26mmol)、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(196mg, 0.77mmol)和三乙胺(77mg, 0.77mmol)加到四氢呋喃(10mL)溶液中,加热至85℃反应三小时,反应液冷却至室温,直接过滤后将滤饼干燥,然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水 = 0%~100%]得到灰色固体化合物**57** (52.1mg, 收率: 48.9%)。MS(ESI, m/z): 417.8[M+H]⁺。

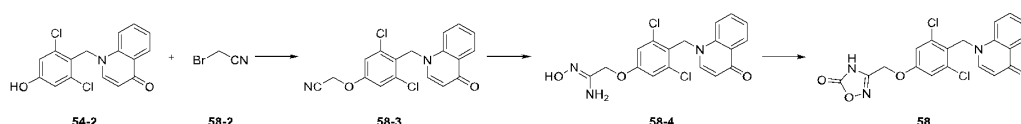
20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 4H), 6.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.22 (s, 2H)。

实施例**54**: 化合物**58**的合成



58

合成路线:



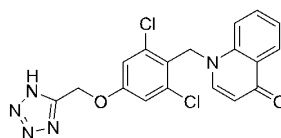
将化合物**54-2** (490mg, 1.53mmol)、化合物**58-2** (276mg, 2.3mmol)、碳酸钾(423mg, 3.06mmol)和碘化钠(230mg, 1.53mmol)加到N,N-二甲基甲酰胺(3mL)和乙腈(3mL)的混合溶液中, 加热至80℃反应六小时。反应液冷却至室温, 反应液直接浓缩, 然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色固体化合物**58-3** (545.2mg, 收率: 99.5%)。MS(ESI, m/z): 358.8[M+H]⁺。

将化合物**58-3** (480mg, 1.343mmol)、盐酸羟胺(232mg, 3.34mmol)和三乙胺(338mg, 3.34mmol)加到乙醇(20mL)中, 加热至90℃反应三小时。反应液冷却至室温, 反应液直接浓缩, 然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色油状物**58-4** (179.1mg, 收率: 34.2%)。MS(ESI, m/z): 391.9[M+H]⁺。

将化合物**58-4** (179mg, 0.46mmol)、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(351mg, 1.37mmol)和三乙胺(231mg, 2.28mmol)加到四氢呋喃(10mL)中, 加热至80℃反应五小时。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水 = 0%~100%]得到灰色固体化合物**58** (40.4mg, 收率: 21.2%)。MS(ESI, m/z): 417.8[M+H]⁺。

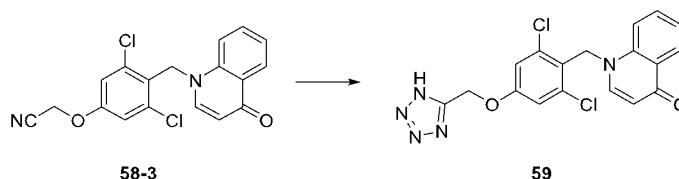
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 4H), 6.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.22 (s, 2H)。

实施例55: 化合物59的合成



59

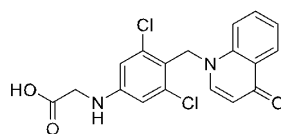
合成路线:



将化合物**58-3** (150mg, 0.42mmol)、氧化亚铜(1.5mg, 0.01mmol)和叠氮基三甲基硅烷(72mg, 0.63mmol)加到N,N-二甲基甲酰胺(0.9mL)和甲醇(0.1mL)的混合溶液中, 室温搅拌十五分钟后加热至80℃反应五小时。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%]得到灰色固体化合物**59** (35.6mg, 收率: 21.2%)。MS(ESI, m/z): 401.8[M+H]⁺。

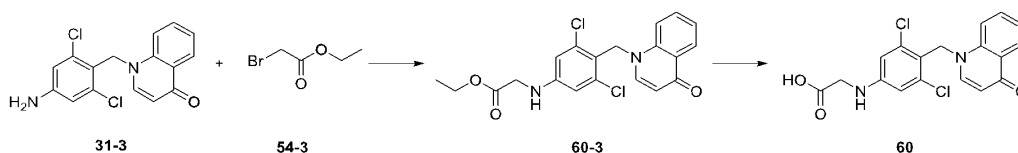
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.35 (m, 4H), 6.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.73 – 5.46 (s, 4H)。

实施例56: 化合物60的合成



60

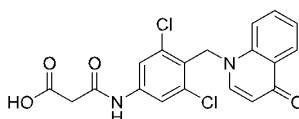
合成路线:



参照化合物54的合成, 将化合物54-2替换为化合物31-3, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水= 50%~100%]得到白色固体化合物60 (5.7mg, 收率: 17.5%), MS(ESI, m/z): 376.8[M+H]⁺。

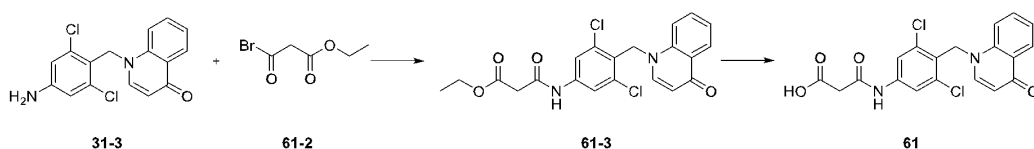
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83 – 6.78 (m, 3H), 6.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H)。

实施例57: 化合物61的合成



61

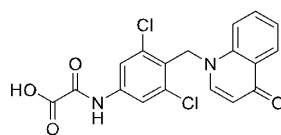
合成路线:



参照化合物60的合成, 将化合物54-3替换为化合物61-2, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水= 50%~100%]得到白色固体化合物61 (39.8mg, 收率: 53.2%), MS(ESI, m/z): 404.8[M+H]⁺。

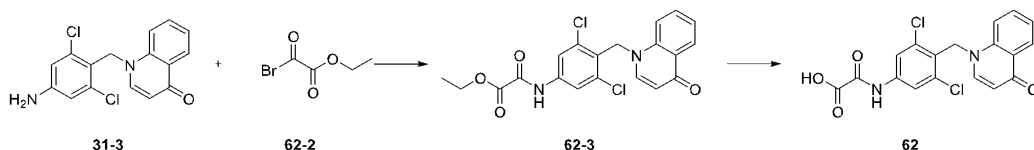
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 4H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 6.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.40 (s, 2H)。

实施例58: 化合物62的合成



62

合成路线:

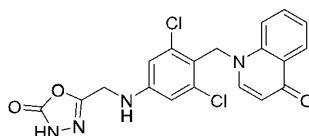


参照化合物60的合成, 将化合物54-3替换为化合物62-2, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/

水=50%~100%]得到白色固体化合物**62** (8.5mg, 收率: 15.2%)。MS(ESI, m/z): 390.8[M+H]⁺。

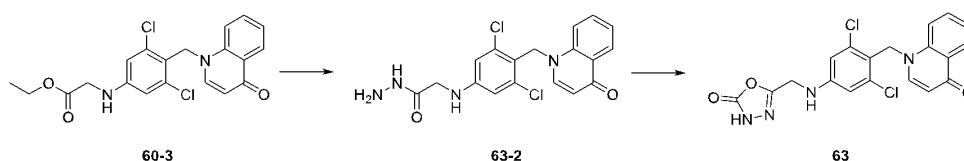
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H)。

5 实施例59：化合物63的合成



63

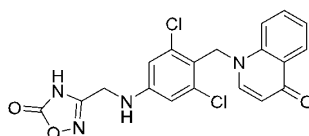
合成路线:



参照化合物**57**的合成，将化合物**54-4**替换为化合物**60-3**，即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水 = 0%~100%]得到白色固体化合物**63** (10.1mg, 收率: 18.8%)。MS(ESI, m/z): 416.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.28 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.09 – 6.00 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

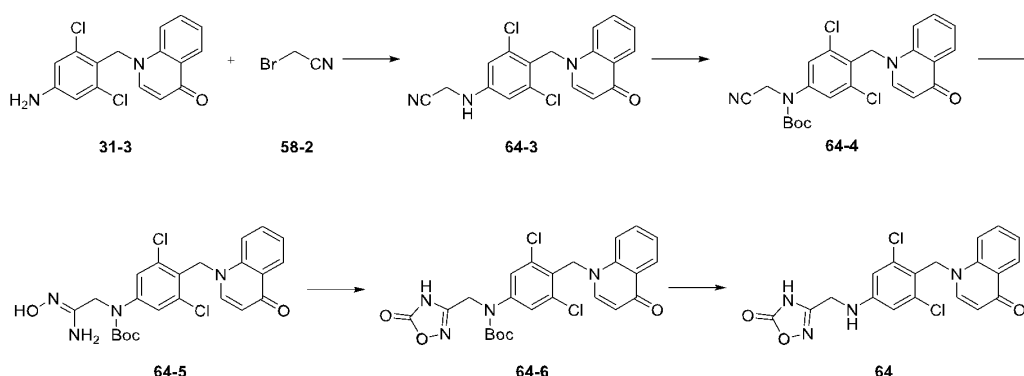
实施例60: 化合物64的合成



64

15

合成路线:



化合物**31-3** (100 mg, 0.314 mmol)、溴乙腈 **58-2** (377 mg, 3.14 mmol)、碘化钠 (141 mg, 0.942 mmol)、碳酸钾 (87 mg, 0.628 mmol) 和DMSO(2 mL)的混合物在70℃下搅拌16小时。反应液用水(30 mL)稀释, 用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。有机相直接浓缩, 然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黑色固体化合物 **64-3** (111.5mg, 收率: 99.5%)。MS(ESI, m/z): 357.8[M+H]⁺。

化合物**64-3** (110 mg, 0.31 mmol)、二碳酸二叔丁酯 (119 mg, 0.55 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (5 mg, 0.042 mmol)、三乙胺 (125 mg, 1.24 mmol) 和四氢呋喃 (3 mL) 的混合物在室温下搅拌16小时。反应液直接浓缩, 然后通过正相柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%) 纯化得到黄色固体化合物 **64-4** (82.4mg, 收率: 34.8%)。MS(ESI, m/z): 457.8[M+H]⁺。

- 5 化合物**64-4** (82 mg, 0.18 mmol)、羟胺水溶液 (1 mL) 和乙醇 (2 mL) 的混合物在95℃下搅拌2小时。反应液直接浓缩得到黄色油状化合物**64-5** (80mg, 粗品)。MS(ESI, m/z): 490.8[M+H]⁺。

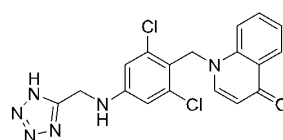
化合物**64-5** (80 mg, 0.163 mmol)、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯 (125 mg, 0.489 mmol)、三乙胺 (49 mg, 0.489 mmol) 和四氢呋喃 (2 mL) 的混合物在95℃下搅拌1小时。反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%] 得到白色固体化合物**64-6** (20.1mg, 收率: 23.3%)。

- 10 MS(ESI, m/z): 516.8[M+H]⁺。

向化合物**64-6** (15 mg, 0.029 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中滴加盐酸二氧六环溶液 (4M, 2 mL)。反应液在室温下搅拌2小时。反应液直接浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水 = 0%~100%] 得到白色固体化合物**64** (2.3 mg, 收率: 19.1%)。MS(ESI, m/z): 416.8[M+H]⁺。

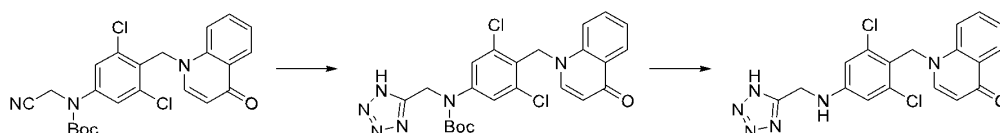
- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 – 8.16 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 – 6.97 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

实施例**61**: 化合物65的合成



65

合成路线:



- 20

64-4

65-2

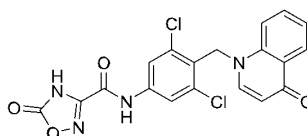
65

化合物**64-4** (124 mg, 0.271 mmol)、氧化亚铜 (1 mg, 0.007 mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (0.9 mL)、甲醇 (0.1 mL) 和叠氮基三甲基硅烷 (62 mg, 0.542 mmol) 的混合物先于氮气保护下在室温下搅拌15分钟, 再在80℃下搅拌16小时。反应液直接浓缩, 然后通过正相柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%) 纯化得到白色固体化合物**65-2** (20.3 mg, 收率: 14.8%)。MS(ESI, m/z): 500.8[M+H]⁺。

- 25 向化合物**65-2** (20 mg, 0.04 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中滴加盐酸二氧六环溶液 (4M, 2 mL)。反应液在室温下搅拌2小时。反应液浓缩, 然后通过反相柱层析纯化[乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%] 得到白色固体化合物**65** (2.2 mg, 收率: 13.6%)。MS(ESI, m/z): 400.8[M+H]⁺。

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.70 (s, 2H)。

实施例**62**: 化合物66的合成



66

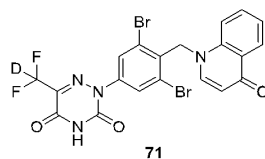
合成路线:

应液中并在室温下搅拌1小时。反应结束之后，反应液直接浓缩，然后通过正相柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 0%~50%）纯化得到白色固体化合物**70-5** (70mg, 收率45.8%), MS(ESI, m/z): 473.8[M+H]⁺。

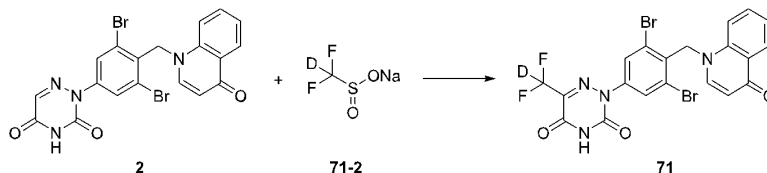
将化合物**70-5** (70mg, 0.15mmol)、化合物**28-1** (29mg, 0.18mmol)、氰化亚铜 (13mg, 0.15mmol)、(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (21mg, 0.15mmol) 和碳酸钾 (41mg, 0.30mmol) 加到N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中并升温至100℃下搅拌过夜。反应结束之后，反应液直接浓缩，然后通过反相柱层析纯化 [乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%] 得到黄色固体化合物**70** (2.3mg, 收率2.8%), MS(ESI, m/z): 556.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.86 – 8.79 (m, 1H), 8.15 – 7.97 (m, 4H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 52.4 Hz, 1H)。

实施例64：化合物71的合成



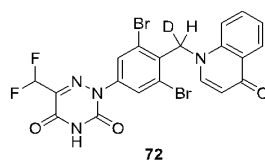
合成路线：



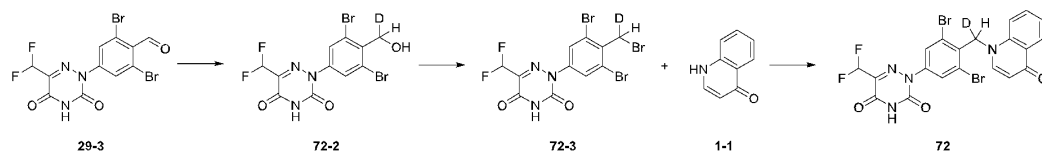
将化合物**2** (100mg, 0.20mmol)、化合物**71-2** (55mg, 0.40mmol) 和酸性红94 (4mg, 0.004mmol) 加到二甲亚砜 (5mL) 中并在绿光下升温至50℃搅拌1小时。反应结束之后，反应液直接浓缩，然后通过反相柱层析纯化 [乙腈/水 (含0.05%氨水) = 0%~100%] 得到白色固体化合物**71** (23.8mg, 收率21.6%), MS(ESI, m/z): 555.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H)。

实施例65：化合物72的合成



合成路线：



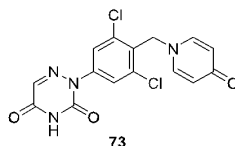
将化合物**29-3** (1g, 2.35mmol) 加到四氢呋喃 (10mL) 和甲醇 (5mL) 的混合溶液中，然后在冰浴条件下将氘代硼氢化钠 (106mg, 2.59mmol) 加入到反应液中并在室温下搅拌15分钟。反应结束之后，加入饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭体系，然后再加入乙酸乙酯 (100mL) 萃取，用饱和食盐水洗涤有机相，合并有机相浓缩得到粗品，然后通过正相柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 0%~50%）纯化得到黄色固体**72-2** (1g, 收率99.9%), MS(ESI, m/z): 428.7[M+H]⁺。

将化合物72-2(1g, 2.33mmol)加到二氯甲烷(15mL)和四氢呋喃(10mL)的混合溶液中, 然后在冰浴条件下将三溴化磷(695mg, 2.56mmol)加入到反应液中并在室温下搅拌1小时。反应结束之后, 反应液直接浓缩, 然后通过正相柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 0%~50%)纯化得到黄色固体化合物72-3(800mg, 收率69.6%), MS(ESI, m/z): 492.7[M+H]⁺。

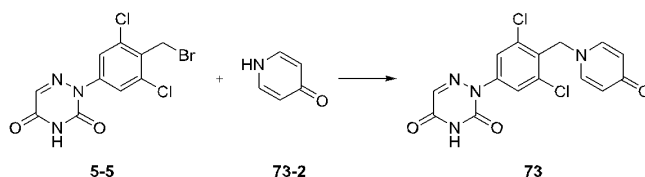
- 5 将化合物1-1 (100mg, 0.69mmol)和氢化钠(42mg, 1.04mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(3mL)和四氢呋喃(5mL)中并在冰浴条件下搅拌30分钟, 再将化合物72-3(170mg, 0.34mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液缓慢加入到反应液中并在室温下搅拌1小时。反应结束之后, 反应液直接通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物72 (51.1mg, 收率26.6%), MS(ESI, m/z): 555.8[M+H]⁺。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 52.4 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H)。

对比例1: 化合物73的合成



- 15 合成路线:



参照化合物5的合成, 将化合物5-6替换为化合物73-2, 即可合成并通过反相柱层析纯化[乙腈/水(含0.05%氨水) = 0%~100%]得到白色固体化合物73 (12.5mg, 收率: 16.2%), MS(ESI, m/z): 364.8[M+H]⁺。

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.48 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H)。

生物活性测试

实验例 1: 基于时间分辨荧光共振能量转移 (THR-FRET)检测化合物对 THR α/β 的激动活性

- 25 1. THR α/β过表达载体构建

通过查阅NCBI找到THRα/β LBD 结构域 (domain) 序列, 通过融合 (fusion) 方法构建pET21-His-GST-dLBT-THRα LBD和pET21-His-GST-dLBT-THRβ LBD过表达载体, 并且测序确认序列的准确性。

2. 大肠杆菌原核表达重组蛋白

- 30 将测序正确的THRα LBD和THRβ LBD过表达载体转入大肠杆菌细胞BL21 (DE3)中, 并涂在具有氨苄抗性的琼脂平板中, 挑取单克隆在LB培养基中进行扩增, 并按照1:100的比例转入1L LB中进行大量培养。当OD值在0.8-1.2的时候, 加入0.5 mM异丙基-beta-D-硫代半乳糖吡喃糖苷 (IPTG), 18℃诱导过夜。收菌, 破碎, 并通过GST柱和分子筛纯化得到His-GST-dLBT-THRα LBD和His-GST-dLBT-THRβ LBD两种蛋白。生工Bradford蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度分别为24μM和23μM。

- 35 3. 化合物准备及反应体系配制

将蛋白从-80度冰箱拿出, 其中带有GST标签的THR α/β LBD结构域的蛋白及Eu标记的GST抗体放在冰上慢慢融化, 并配制含有终浓度为5mM 二硫代苏糖醇 (DTT)的检测缓冲液。

3.1 化合物准备

化合物的起始浓度为100μM (在DMSO中)，用DMSO对化合物 (在DMSO中100μM)进行等梯度3倍稀释，共得到11个等梯度浓度，然后用含有5mM DTT的检测液将上述等梯度浓度的化合物再稀释50倍。

53.2 THR-FRET反应体系配制

按照每孔终体积为20μL的体系计算所有成分的终浓度，在含有5mM DTT的18μL检测缓冲液中，加入带有GST标签的THRα/β蛋白、SRC2 (LKEKHKILHRLLQDSSSPV)多肽、XL665 (Cisobio, #610SAXLB)、Eu标记的GST抗体，终浓度分别为2nM、200nM、0.05nM、7.6nM，配成每孔为18μL的蛋白、多肽、抗体的反应混合物。

10在OptiPlate-384孔板中加入18μL反应混合物和2μL稀释好的化合物，室温反应24小时。

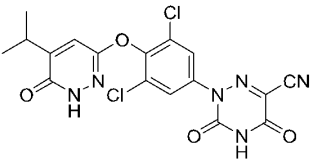
3.3 读板

用MD i3x多功能酶标仪，激发光和发射光波长分别为340 nm和665 nm，进行读板。MD i3x多功能酶标仪340nm波长光激发产生的616nm波长光强度为本底，根据不同化合物对THRα、THRβ激活程度不同，616nm波长光激发XL665产生的665nm波长的发射光强度不同，这两个波长光 (665nm、616nm)的强度比值作为化合物对THRα或THRβ的激活活性，并以溶剂DMSO组的比值进行归一化处理，使用GraphPad Prism 6.0软件以四参数拟合剂量-反应曲线，计算EC50值。

15

4. 结果

瑞司美替罗(Resmetirom, MGL-3196)是一种口服的具有肝靶向性和高度选择性的THR-β激动剂，因此，本申请中以MGL-3196作为对照化合物来说明本申请的化合物的生物活性。



MGL-3196

20实验数据表明，本发明的化合物具有较强的 THRβ 激动活性和一定的 THRα/β 选择性。具体数据见表 1。

化合物名称	THRα 激动活性 EC50 (μM)	THRβ 激动活性 EC50 (μM)	选择性 (THRα/THRβ)
MGL3196	**	***	††
化合物 1	**	***	††
化合物 2	***	*****	††
化合物 3	***	***	††
化合物 13	**	***	††
化合物 14	***	***	††
化合物 17	***	*****	††
化合物 18	****	*****	††

化合物 28	***	*****	††
化合物 29	****	*****	††
化合物 30	***	*****	††
化合物 31	**	***	††
化合物 32	**	***	††
化合物 35	**	***	††
化合物 37	***	*****	††
化合物 40	***	*****	††
化合物 41	**	***	††
化合物 43	***	*****	††
化合物 44	***	*****	††
化合物 45	***	*****	††
化合物 46	*****	*****	††
化合物 47	***	*****	††
化合物 48	*****	*****	††
化合物 49	****	*****	††
化合物 58	***	***	††
化合物 59	***	***	††
化合物 60	***	***	††
化合物 61	**	***	††
化合物 62	***	*****	††
化合物 63	**	***	††
化合物 64	***	*****	††
化合物 65	***	*****	†††
化合物 66	**	***	†††
化合物 71	****	*****	††

化合物 72	****	*****	††
化合物 73	NA	NA	NA

*, EC50 > 10μM; **, 10μM ≥ EC50 > 1μM; ***, 1μM ≥ EC50 > 0.1μM; ****, 0.1μM ≥ EC50 > 0.05μM; *****: 0.05μM ≥ EC50

†: 1 ≥ THRα/β; ††: 10 > THRα/β > 1; †††: THRα/β ≥ 10

NA: 无活性

5

实验例2：基于报告基因活性检测的方法检测化合物的THRα和THRβ的激动活性

1. 方法

1.1 质粒pGAL4-THR-LBD和pG5-Luc的构建及制备

报告基因检测系统所用pGAL4-THRα-LBD和pGAL4-THRβ-LBD质粒按常规分子克隆方法进行构建。主要步骤为：利用PCR技术分别将THRα (163-407AA)、THRβ (217-461AA)氨基酸序列对应的THRα (NM_003250)和THRβ (NM_000461)的cDNA序列，插入pGAL4载体的BamHI和NotI酶切位点，获得pGAL4-THRα-LBD和pGAL4-THRβ-LBD质粒；pG5-Luc (#E249A)和pRL-TK (#E2241)质粒购自Promega；利用CaCl₂法将质粒转化DH5α大肠杆菌，进一步培养扩增后用质粒抽提试剂盒 (TIANGEN, #D107)纯化获得相应质粒DNA。

1.2 质粒共转染HEK293T细胞及化合物处理

质粒转染前一天将HEK293T细胞以1×10⁴/孔的密度接种于96孔板。按照转染试剂FuGENE® HD (Promega, # E2311)的说明书进行细胞转染。主要步骤为：以一个孔为例，将质粒pGAL4-THRα-LBD或pGAL4-THRβ-LBD、pG5-Luc和pRL-TK按20 ng、50 ng和5 ng的比例加入10 μL的Opti-MEM™ I培养基 (Gibco, #11058021)中混匀；再加入0.25 μL的FuGENE® HD，混匀后室温静置5 min；再将此10 μL混合物加入至含100 μL培养液的细胞孔中。细胞共转染后6 h，将化合物以1 μM为最高浓度，用二甲亚砜以3倍梯度进行稀释，共分10个浓度加入细胞培养液中进行处理24 h，共分2个复孔，以三碘甲状腺原氨酸 (T3)为阳性对照。

1.3 Dual-Glo Luciferase检测

细胞经化合物处理24 h后，按Dual-Glo® Luciferase Assay System (Promega, # E2940)说明书进行检测。主要步骤为：每孔吸弃50 μL培养液，再加入50 μL Dual-Glo® Luciferase试剂，室温振荡10 min；取80 μL裂解反应液至白色不透光OptiPlate-96孔板，用MD i3x多功能酶标仪检测萤火虫萤光素酶 (Firefly luciferase)的发光信号值 (Firefly-Luc)；再加入40 μL Dual-Glo® Stop & Glo® 试剂，室温振荡10 min；再用MD i3x多功能酶标仪检测海肾萤光素酶 (Renilla luciferase)的发光信号值 (Renilla-Luc)。以Firefly-Luc/Renilla-Luc的比值作为化合物对THR的激活活性，并以溶剂DMSO组的比值进行归一化处理，使用GraphPad Prism6.0软件以四参数拟合剂量-反应曲线，计算EC50值。

2. 结果

实验数据表明，本发明的化合物具有较强的THRβ激动活性和一定的THRα/β选择性。具体数据见表2。

表2

化合物名称	THRα 激动活性 EC50 (μM)	THRβ 激动活性 EC50 (μM)	选择性 (THRα/THRβ)
MGL3196	*	***	†
化合物 1	***	*****	†

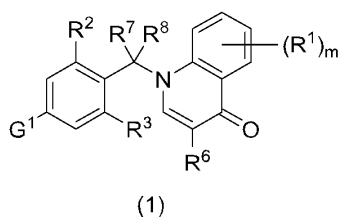
化合物 2	****	****	†
化合物 3	****	*****	†
化合物 5	****	****	†
化合物 6	***	****	†
化合物 7	****	****	†
化合物 8	**	****	†
化合物 12	**	****	†
化合物 13	****	****	†
化合物 14	*****	*****	†
化合物 17	****	*****	†††
化合物 18	*****	*****	††
化合物 21	****	*****	†
化合物 27	**	****	†
化合物 28	*	****	††††
化合物 29	*	*****	††††
化合物 30	*	****	††††
化合物 32	****	*****	†
化合物 35	****	*****	†
化合物 37	*	****	††††
化合物 41	*****	*****	†
化合物 43	*****	*****	†
化合物 44	*****	*****	†
化合物 45	*****	*****	†
化合物 46	*****	*****	†
化合物 47	****	*****	†
化合物 48	****	*****	†

化合物 49	****	*****	†
化合物 51	*****	*****	†
化合物 71	*	*****	††††
化合物 72	*	*****	†††
化合物 73	NA	NA	NA

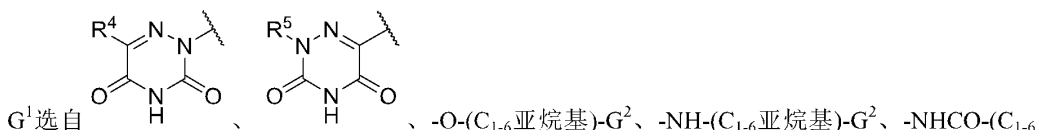
*: $EC_{50} > 20\mu M$; **: $20\mu M \geq EC_{50} > 10\mu M$; ***: $10\mu M \geq EC_{50} > 5\mu M$;
****: $5\mu M \geq EC_{50} > 1\mu M$; *****: $1\mu M \geq EC_{50}$
†: $5 \geq THR\alpha/\beta$; ††: $10 \geq THR\alpha/\beta > 5$; †††: $20 \geq THR\alpha/\beta > 10$; ††††: $THR\alpha/\beta > 20$
NA: 无活性

权 利 要 求 书

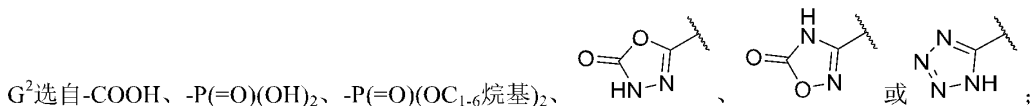
1. 一种具有式(1)结构的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,



5 亚烷基)- G^2 或-NHCO- G^2 ;



R^4 和 R^5 独立地选自H、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂、-OH、C₁₋₆烷基、-O(C₁₋₆烷基)、-COO(C₁₋₆烷基)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₃₋₈环烷基, 所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₃₋₈环烷基任选地被一个或多个独立地选自氘、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

10 R^2 和 R^3 独立地选自H、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂、-OH或C₁₋₆烷基, 所述C₁₋₆烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

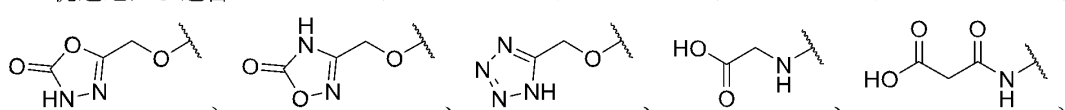
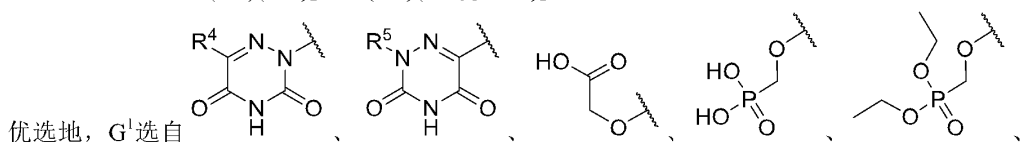
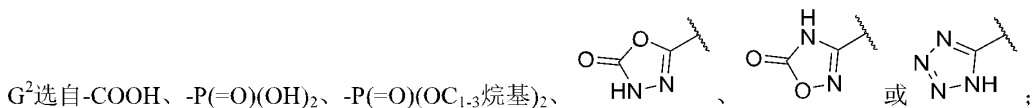
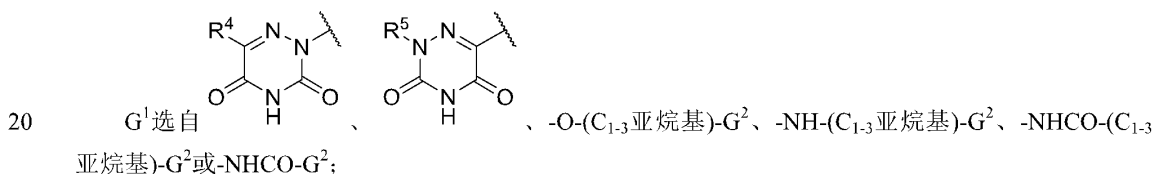
R^6 选自H、-COOH、-COO(C₁₋₆烷基)、-CONH(C₁₋₆烷基)或-CONH(C₃₋₈环烷基), 所述C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

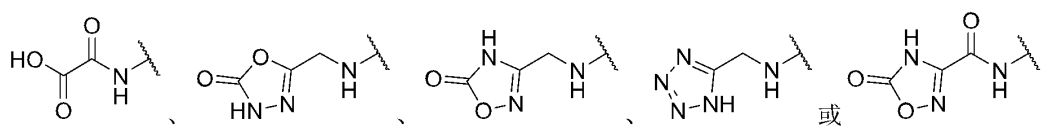
R^7 和 R^8 独立地选自H或氘;

15 每个 R^1 独立地选自H、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂、-OH、C₁₋₆烷基、-O(C₁₋₆烷基)或-COO(C₁₋₆烷基), 所述C₁₋₆烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

m 选自0、1、2、3或4。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

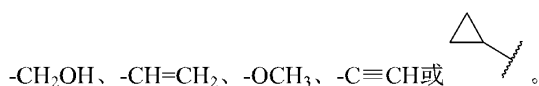




3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

- R^4 和 R^5 独立地选自H、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂、-OH、C₁₋₃烷基、-O(C₁₋₃烷基)、-COO(C₁₋₃烷基)、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₃₋₆环烷基, 所述C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₃₋₆环烷基任选地被一个或多个独立地选自氘、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

优选地, R^4 和 R^5 独立地选自H、-CN、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CDF₂、-CF₃、-COOCH₃、



- 10 4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

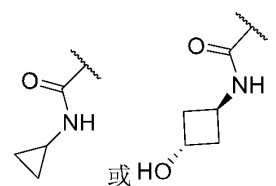
R^2 和 R^3 独立地选自H、F、Cl、Br、-CN、-NH₂或C₁₋₃烷基, 所述C₁₋₃烷基任选地被一个或多个独立地选自F、Cl、Br、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

优选地, R^2 和 R^3 独立地选自H、F、Cl、Br或-CH₃。

- 15 5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

R^6 选自H、-COOH、-COO(C₁₋₃烷基)、-CONH(C₁₋₃烷基)或-CONH(C₃₋₆环烷基), 所述C₁₋₃烷基或C₃₋₆环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

优选地, R^6 选自H、-COOH、-COOCH₃、-COOCH₂CH₃、-CONHCH₃、

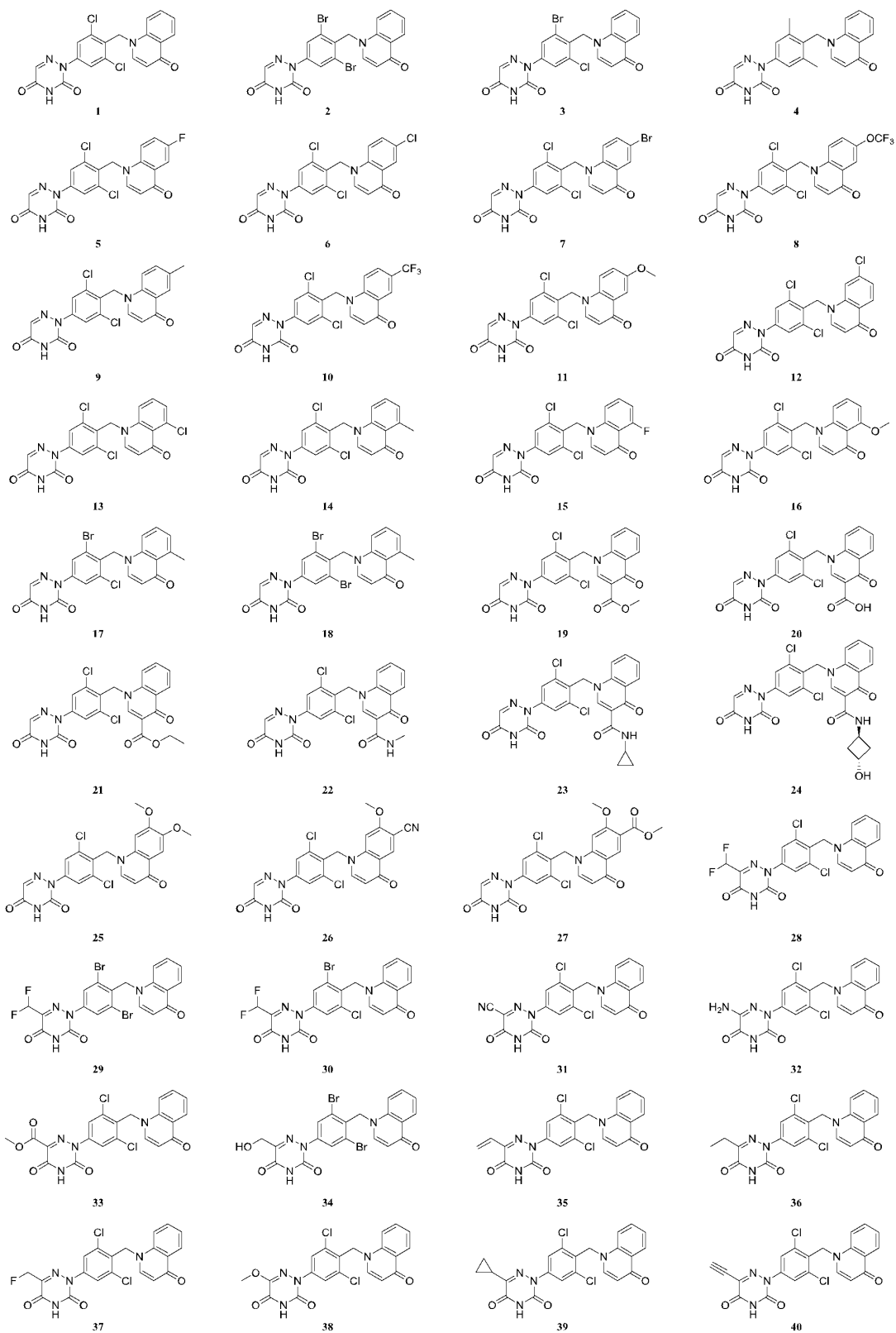


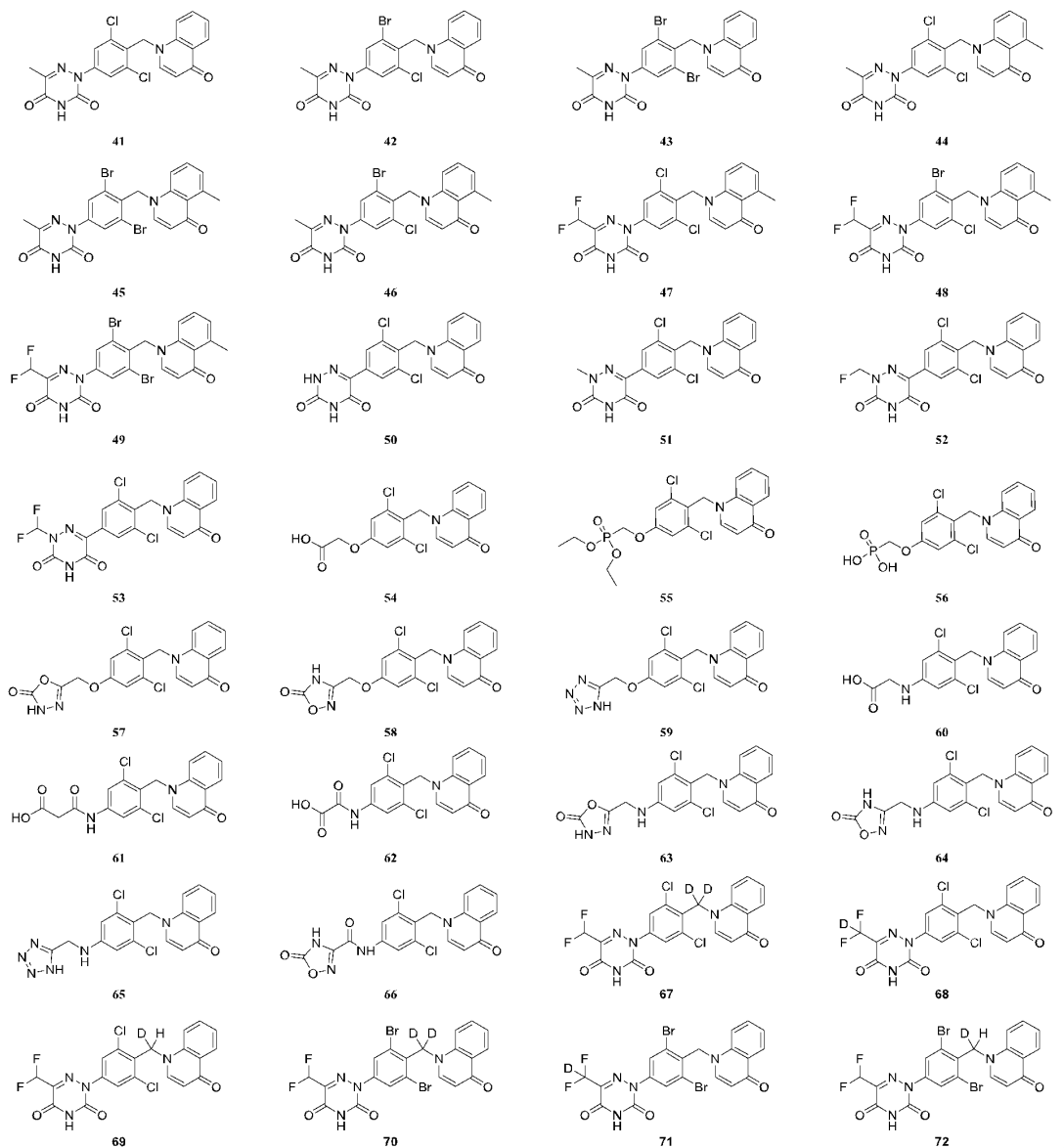
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

- 20 每个 R^1 独立地选自H、卤素、-CN、-NH₂、-NO₂、-OH、C₁₋₃烷基、-O(C₁₋₃烷基)或-COO(C₁₋₃烷基), 所述C₁₋₃烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NO₂或-OH的取代基取代;

优选地, 每个 R^1 独立地选自H、F、Cl、Br、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃或-COOCH₃。

7. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自:





8. 一种药物组合物，其包含权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体。

9. 权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或者权利要求8所述的药物组合物在制备用于预防或治疗由甲状腺激素 β 受体介导的疾病的药物中的用途。

10. 根据权利要求9所述的用途，所述疾病为代谢性疾病。

11. 根据权利要求10所述的用途，所述疾病选自非酒精性脂肪性肝病、血脂异常、动脉粥样硬化或甲状腺功能减退症。