

补骨脂酚衍生物、其药学上可接受的盐及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及药物化学技术领域，特别涉及补骨脂酚衍生物、其药学上可接受的盐及其制备方法和应用。

背景技术

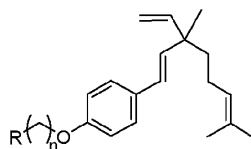
5 目前, 传染病已成为导致全球人类死亡的主要原因, 而多重耐药细菌是感染致死的最常见原因之一。细菌对抗生素的耐药性伴随着发病率和死亡率的急剧上升, 以及昂贵的治疗费用, 对全球公共卫生系统构成严重威胁。世界卫生组织和许多国家已经认识到, 抗生素的耐药性问题会严重妨碍传染病的控制和危害人类健康。然而, 由于抗菌药物的用药周期短和易产生耐药性等原因, 大多数制药公司大大减少了对抗菌药物研发的投资, 在过去的二十年中, 获批准的新型抗菌药物的数量急剧减少, 尤其是那些基于新型分子

10 实体的抗菌药物。因此, 迫切需要开发高效低毒且能有效克服耐药性产生的新型抗菌药物。

发明内容

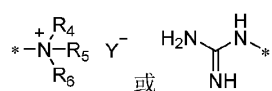
基于此,有必要提供一种补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐及其制备方法和应用。

一种补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐, 所述补骨脂酚衍生物具有式 (I) 所示结构:

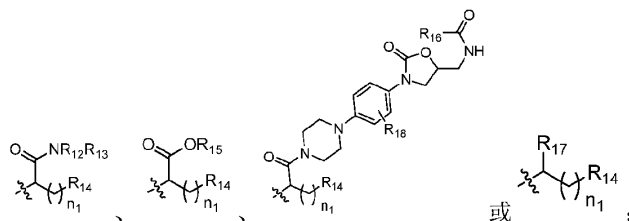


(I)

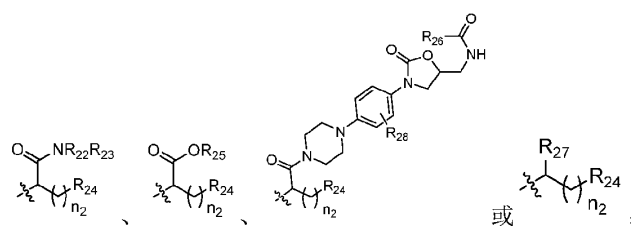
其中, n 为 1-16 的整数;



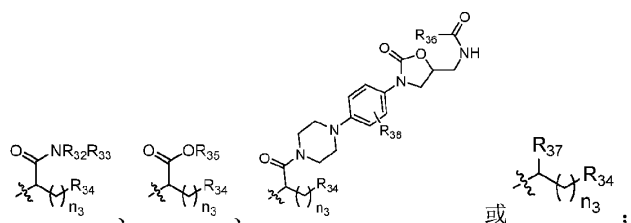
R 选自卤素基、 $-\text{CONR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{COOR}_3$ 、 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 、



R₁ 和 R₂ 各自独立地选自: -H、

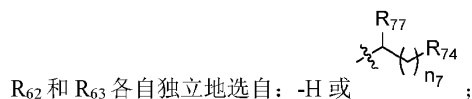
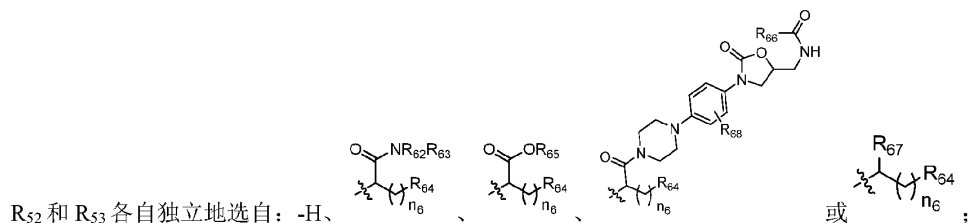
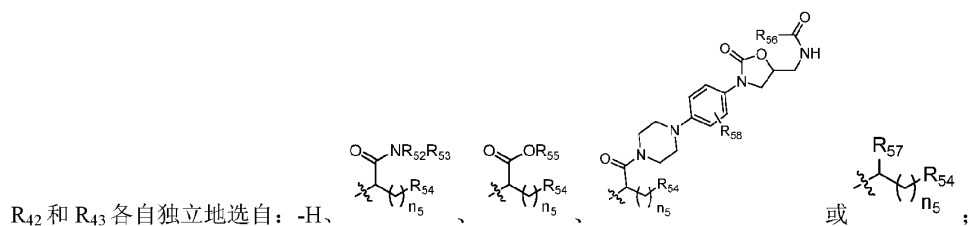
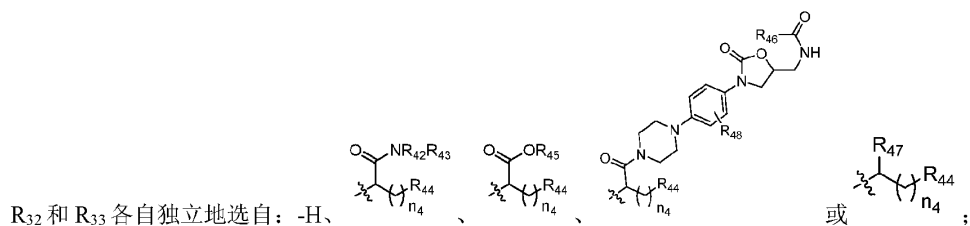


R₁₂ 和 R₁₃ 各自独立地选自: -H、

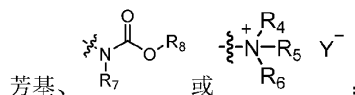


R_{22} 和 R_{23} 各自独立地选自: -H、

20



5 其中, R₁₄、R₂₄、R₃₄、R₄₄、R₅₄、R₆₄ 和 R₇₄ 各自独立选自: -H、胍基、-NR₄R₅、-SR₄、5-20 元含氮杂



R₁₅-R₁₇、R₂₅-R₂₇、R₃₅-R₃₇、R₄₅-R₄₇、R₅₅-R₅₇、R₆₅-R₆₇ 各自独立地选自: -H 或 C₁₋₆ 烷基;

R₁₈、R₂₈、R₃₈、R₄₈、R₅₈、R₆₈ 各自独立地选自: -H、C₁₋₆ 烷基或卤素;

n₁、n₂、n₃、n₄、n₅、n₆ 和 n₇ 各自独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

10 R₇₇ 选自: -H 或 C₁₋₆ 烷基;

R₃ 选自: -H 或 C₁₋₄ 烷基;

R₄ 和 R₅ 各自独立地选自: -H、C₁₋₁₆ 烷基、COOR₈、-Fmoc、R_a 取代 C₁₋₁₆ 烷基, 或 R₄、R₅ 可和与 R₄、R₅ 相连的 N 一起形成 5-20 元杂环、5-20 元杂芳环、R_b 取代 5-20 元杂环、或 R_b 取代 5-20 元杂芳环;

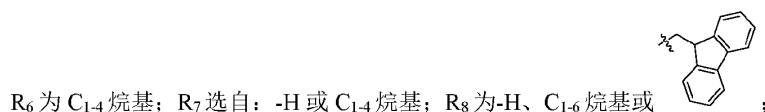
R_a 选自: 5-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-NR_{a1}R_{a2} 或 -SR_{a3};

15 R_b 选自: C₁₋₁₀ 烷基、-(CH₂)_pNR_{b1}R_{b2} 或 -SR_{b3}; p 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

R_{a1}、R_{a2}、R_{b1} 和 R_{b2} 各自独立地为: -H、C₁₋₁₀ 烷基、或 R_c 取代 C₁₋₁₀ 烷基; 或 R_{a1} 和 R_{a2} 可和与 R_{a1} 和 R_{a2} 相连的 N 原子一起形成 5-10 元杂环或 5-10 元杂芳环; 或 R_{b1} 和 R_{b2} 可和与 R_{b1} 和 R_{b2} 相连的 N 原子一起形成 5-10 元杂环或 5-10 元杂芳环;

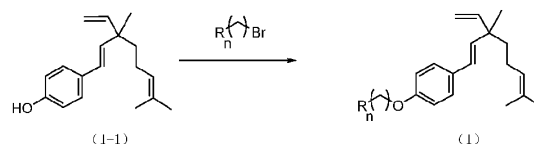
R_{a3} 和 R_{b3} 各自独立地为 C₁₋₁₀ 烷基;

20 R_c 选自: -NR_{c1}R_{c2}、胍基或 5-6 元含氮杂芳基; R_{c1} 和 R_{c2} 各自独立地为: -H、C₁₋₄ 烷基; 或 R_{c1} 和 R_{c2} 可和与 R_{c1} 和 R_{c2} 相连的 N 原子一起形成 5-10 元杂环或 5-10 元杂芳环;



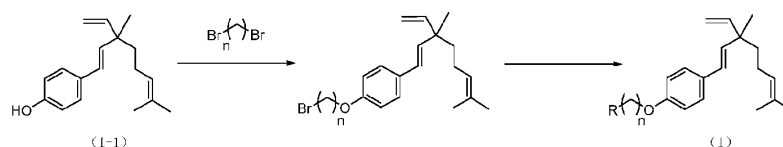
Y⁻为阴离子。

上述补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐的制备方法，当 R 为卤素，所述制备方法包括以下步骤：



将式 (1-1) 所示化合物和 R_nBr 进行反应，制得 R 为卤素的式 (1) 所示化合物；

5 当 R 为 NR_4R_5 、 $\begin{smallmatrix} R_4 \\ | \\ \text{N}^+-R_5 \\ | \\ R_6 \end{smallmatrix} Y^-$ 或 $\begin{smallmatrix} H_2N \\ | \\ NH \\ | \\ N^* \end{smallmatrix}$ ，所述制备方法包括以下步骤：

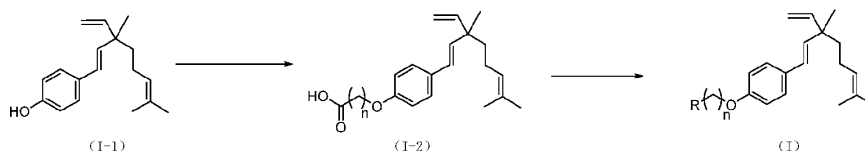


将式 (1-1) 所示化合物和 Br_nBr 进行反应，制得 R 为 Br 的中间体；

将 R 为 Br 的中间体与 HNR_4R_5 反应，制得 R 为 NR_4R_5 的式 (1) 所示化合物；

将 R 为 NR_4R_5 的式 (1) 所示化合物与卤代烷基反应，制得 R 为 $\begin{smallmatrix} R_4 \\ | \\ \text{N}^+-R_5 \\ | \\ R_6 \end{smallmatrix} Y^-$ 的式 (1) 所示化合物；

10 将 R 为 NH_2 的式 (1) 所示化合物与 $\begin{smallmatrix} HHN-Cl \\ | \\ NH_2 \end{smallmatrix}$ 反应，制得 R 为 $\begin{smallmatrix} H_2N \\ | \\ NH \\ | \\ N^* \end{smallmatrix}$ 的式 (1) 所示化合物；
当 R 选自 $CONR_1R_2$ 、 $-COOR_3$ 时，所述制备方法包括以下步骤：



将式 (1-1) 所示化合物和溴烷基酯进行缩合反应，制得 R 为 $-COOR_3$ 的式 (1) 所示化合物；
进行水解，制得式 (1-2) 所示化合物；

15 将式 (1-2) 所示化合物与 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ H_2N-CH(R_{14})-CH_2-NR_{12}R_{13} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ H_2N-CH(R_{14})-CH_2-OR_{15} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ H_2N-CH(R_{14})-CH_2-NR_{14} \end{smallmatrix}$ 或 $\begin{smallmatrix} R_{17} \\ | \\ H_2N-CH(R_{14})-CH_2-NR_{14} \end{smallmatrix}$ 进行缩合反应，制得 R 为 $CONR_1R_2$ 的式 (1) 所示化合物。

一种药物组合物，包括上述补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐中至少一种，及药学上可接受的辅料。

上述补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐、或上述药物组合物在制备抗菌药物中的应用。

20 上述补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐、或上述药物组合物在制备治疗或预防细菌感染所导致的疾病的药物中的应用。

上述补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐、或上述药物组合物在制备治疗或预防传染病中的应用。

一种治疗或预防细菌感染的方法，包括施加有效量的上述补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐、或上述药物组合物。

- 5 本发明设计合成了基于补骨脂酚的一系列两亲性抗菌化合物，具有较优的抗菌活性，具体地：上述补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐对革兰氏阳性菌（包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌）和革兰氏阴性菌均表现出优异的抗菌活性，具有良好的水溶性，对哺乳动物细胞表现出较低的细胞毒性和溶血活性，具备较高的膜选择性和较好的成药性，且在实验室模拟的耐药性研究中能够克服细菌耐药性的产生。

10 附图说明

图1为化合物60和诺氟沙星对金黄色葡萄球菌 ATCC29213 的耐药性研究曲线图；

图2为化合物60在金黄色葡萄球菌 ATCC29213 导致的小鼠角膜感染模型中的体内抗菌功效研究柱状图。

具体实施方式

- 15 为了便于理解本发明，下面将对本发明进行更全面的描述，并给出了本发明的较佳实施例。但是，本发明可以以许多不同的形式来实现，并不限于本文所描述的实施例。相反地，提供这些实施例的目的是使对本发明的公开内容的理解更加透彻全面。

除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文中在本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的，不是旨在于限制

- 20 本发明。本文所使用的术语“和/或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。

术语解释

定义和通用术语

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

- 25 本发明中术语“任选地被一个或多个取代基取代”是指被一个或多个取代基取代，或者未取代。具体地，“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“C₁₋₁₆烷基任选被一个或多个羟基取代”意味着羟基可以但不必须存在，该说明包括 C₁₋₁₆烷基被羟基取代的情形和 C₁₋₁₆烷基不被羟基取代的情形。

- 本发明中，“可与...形成环”表述该情况可以发生也可以不发生，例如：R_{a1}和R_{a2}可和与R_{a1}和R_{a2}相连的N原子一起形成5-10元杂环，表述R_{a1}和R_{a2}可和与R_{a1}和R_{a2}相连的N原子一起形成5-10元杂环，

- 30 也可以不形成5-10元杂环；
“烷基”是指饱和脂肪族烃基，包括直链和支链基团。C₁₋₁₆烷基是指含有1至16个碳原子的烷基。本发明中的烷基非限定性实施例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基。C₁₋₄烷基是指含有1至4个碳原子的烷基。在一实施例中，C₁₋₄烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代。

- 术语“烷氧基”是指具有-O-烷基的基团，即如上所定义的烷基经由氧原子连接至母核结构。包含该术语的短语，合适的实例包括但不限于：甲氧基(-O-CH₃或-OMe)、乙氧基(-O-CH₂CH₃或-OEt)和叔丁氧基

- 40 (-O-C(CH₃)₃或-OtBu)。
“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_m(其中m是整数0至2)的杂原子，优选氮或氧杂原子；但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。5-20元杂环基是指环包含5至20个环原子，其中至少有一个为杂原子；优选杂环基环包含5至6个环原子，其中1~2个是杂原子。在一实施例中，杂环基为二氢呋喃基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基或高哌嗪基等。

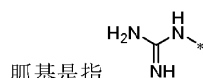
- 45 “芳基”是指在芳香环化合物的基础上除去一个氢原子衍生的芳族烃基，可以为单环芳基、或稠环芳基、

或多环芳基,对于多环的环种,至少一个是芳族环系。例如,5-20元芳基是指具有5至20个环原子的芳基,且芳基上任选进一步被取代。本发明中“芳基”合适的实例包括但不限于:苯、联苯、萘、蒽、菲、二萘嵌苯、三亚苯及其衍生物。可以理解地,多个芳基也可以被短的非芳族单元间断(例如<10%的非H原子,比如C、N或O原子),具体如苡、苈,或者9,9-二芳基苈、三芳胺、二芳基醚体系也应该包含在芳基的定义中。

“杂芳基”是指在芳基的基础上至少一个碳原子被非碳原子所替代,非碳原子可以为N原子、O原子、S原子等。例如,“5-20元杂芳基,是指具有5至20个环原子的杂芳基,且杂芳基任选进一步被取代。本发明中“杂芳基”合适的实例包括但不限于:呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡唑、三唑、咪唑、噁唑、噁二唑、噻唑、四唑、吡啶、咪唑、吡唑、吡咯并咪唑、噻吩并吡咯、噻吩并噻吩、呋喃并吡咯、呋喃并呋喃、噻吩并呋喃、苯并异噻唑、苯并异噻唑、苯并咪唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、三嗪、喹啉、异喹啉、邻二氮杂、喹啉、菲啶、伯啶、喹啉和喹啉酮。

“氨基”是指氨的衍生物,具有式-N(X)₂的结构特征,其中每个“X”独立地是H、取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的杂环基等。氨基的非限制性类型包括-NH₂、-N(烷基)₂、-NH(烷基)、-N(环烷基)₂、-NH(环烷基)、-N(杂环基)₂、-NH(杂环基)、-N(芳基)₂、-NH(芳基)、-N(烷基)(芳基)、-N(烷基)(杂环基)、-N(环烷基)(杂环基)、-N(芳基)(杂芳基)、-N(烷基)(杂芳基)等。

“卤素”或“卤基”是指F、Cl、Br或I。



本发明中,当未指出手性碳原子的构型时,应理解为包括本领域可接受的任意构型;

本发明的化合物可以以非溶剂化形式和含有药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)的溶剂化形式存在,即包括溶剂化和非溶剂化形式。

本发明中,被波浪“~”打断的单键代表连接位置,例如:表示丙烷2位的碳为连接位点, R-表示N为连接位点。本发明中,*表述连接位点;

本发明中,某可取代位点可被一个或多个取代基取代,且当该可取代位点存在多个取代基时,多个取代基可以彼此相同或不同。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分。例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

组合物中所含有的赋形剂,可以为一种或多种缓冲剂、稳定剂、抗粘剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、吸附剂、涂料(肠的或缓释的)防腐剂、抗氧化剂,不透明的剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂和其它已知的添加剂。

“可药用的盐”即“医药上可接受的盐”,是指医药上可接受的化合物的有机或无机盐。

当化合物是酸性或包括足够酸性生物电子等排体时,适当的“可药用的盐”指从医药上可接受的包括无机碱和有机碱的无毒碱中制备的盐。该盐衍生自含有铝、铵、钙、铜、铁、铁、锂、镁、锰盐、锰、钾、钠、辛等的无机碱。特定的实施方式包括铵、钙、镁、钾和钠盐。盐衍生自医药上可接受的有机无毒碱,该有机无毒碱包括一级、二级和三级胺的盐、包括自然存在的取代胺的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N^{sup}.1-二苄基乙二胺、乙二胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基六氢吡啶、还原葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、葡甲胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙基胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等等。

当化合物是碱性的或包括足够碱性生物电子等排体时,盐可以从医药上可接受的无毒酸中制备,包括无机和有机酸。这样的酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、苦杏仁酸,甲基磺酸、粘液酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、硫酸、琥珀酸、酒石酸、对甲苯磺酸等等。特定的实施方式包括柠檬酸、氢溴酸、盐酸、磷酸、

硫酸、马来酸、酒石酸。其它示例性的盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐，硫酸盐，磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸、乳酸、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、葡萄糖酸盐，葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲基磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(例如，1, 1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。

另外，包含化合物的药物制剂可以为片剂、胶囊剂、口服液体剂、丸剂、颗粒剂、散剂、软膏剂、贴剂、栓剂、口含片、滴眼剂、眼膏剂、眼膏剂、滴耳剂、喷剂、气雾剂、吸入剂、注射剂等。

术语“治疗有效量”是指有效化合物或药物试剂的用量，改善、治愈或治疗疾病或病症的一种或多种症状的必要的最小量。

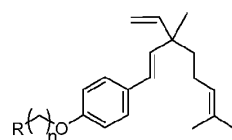
另外，本发明所述的化合物和药物组合物可单独给药，也可以与其他药剂联合施用。对于与一种以上的活性剂的联合治疗，当该活性剂在分开的剂量制剂中时，该活性剂可以分开施用或联合施用。另外，一种药剂的施用可在另一种药剂施用之前、同时或之后进行。当与其他药剂联合施用时，第二药剂的“有效量”将视所用药物的类型而定。

本发明的化合物或药物组合物也可以包含在试剂盒中。

需要说明的是，本发明未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

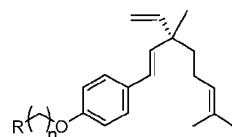
详细说明

本发明一实施方式提供了一种补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐，具有式 (I) 所示结构：



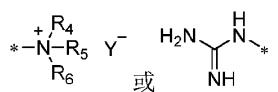
(I);

进一步地，具有式 (I') 所示结构：



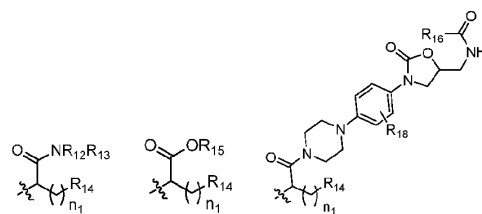
(I');

其中，n 为 1-16 的整数；在一实施例中，n 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；



R 选自卤素、CONR₁R₂、-COOR₃、NR₄R₅、

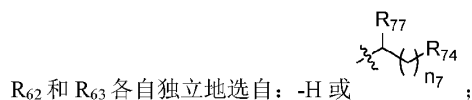
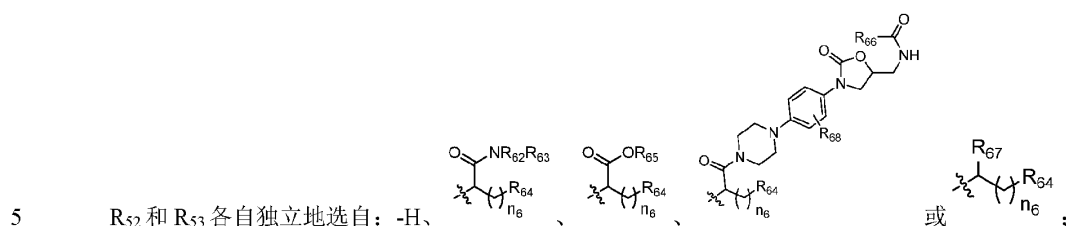
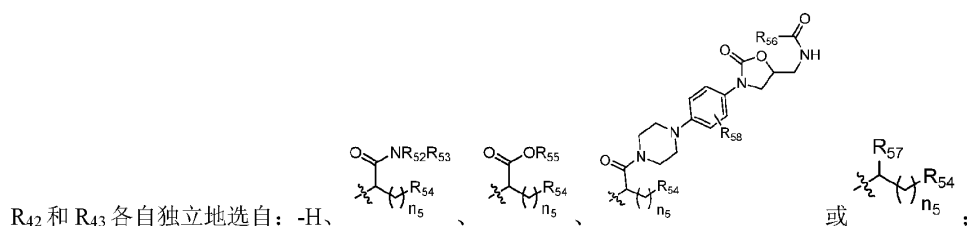
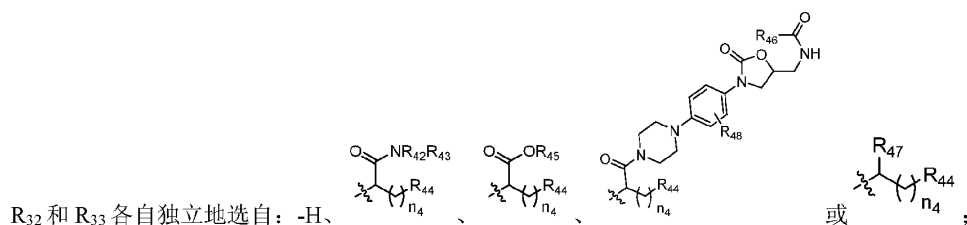
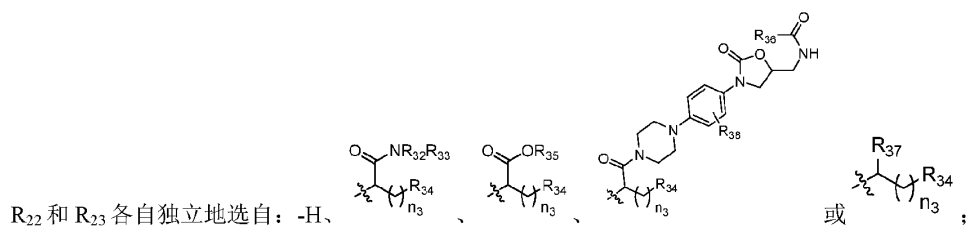
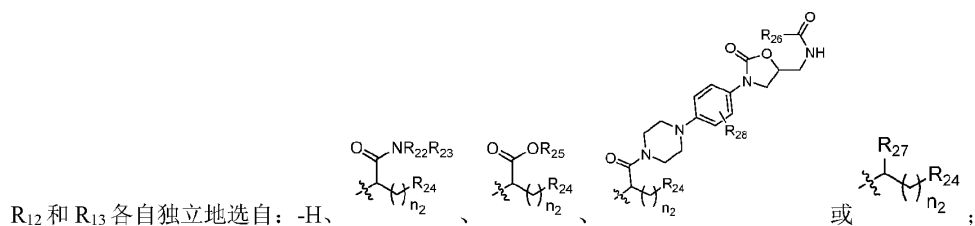
或



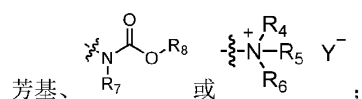
25

R₁ 和 R₂ 各自独立地选自：-H、

或



其中, R_{14} 、 R_{24} 、 R_{34} 、 R_{44} 、 R_{54} 、 R_{64} 和 R_{74} 各自独立选自: $-\text{H}$ 、胍基、 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{SR}_4$ 、5-20 元含氮杂



R_{15} - R_{17} 、 R_{25} - R_{27} 、 R_{35} - R_{37} 、 R_{45} - R_{47} 、 R_{55} - R_{57} 、 R_{65} - R_{67} 各自独立地选自: $-\text{H}$ 或 C_{1-6} 烷基;

R_{18} 、 R_{28} 、 R_{38} 、 R_{48} 、 R_{58} 、 R_{68} 各自独立地选自: $-\text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基或卤素;

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 、 n_6 和 n_7 各自独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

R_{77} 选自: $-\text{H}$ 或 C_{1-6} 烷基;

R₃选自: -H或C₁₋₄烷基;

R₄和R₅各自独立地选自: -H、C₁₋₁₆烷基、COOR₈、-Fmoc、R_a取代C₁₋₁₆烷基,或R₄、R₅可和与R₄、R₅相连的N一起形成5-20元杂环、5-20元杂芳环、R_b取代5-20元杂环、或R_b取代5-20元杂芳环;

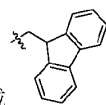
R_a选自: 5-10元芳基、5-10元杂芳基、-NR_{a1}R_{a2}或-SR_{a3};

5 R_b选自: C₁₋₁₀烷基、-(CH₂)_pNR_{b1}R_{b2}或-SR_{b3}; p为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10;

R_{a1}、R_{a2}、R_{b1}和R_{b2}各自独立地为: -H、C₁₋₁₀烷基、或R_c取代C₁₋₁₀烷基;或R_{a1}和R_{a2}可和与R_{a1}和R_{a2}相连的N原子一起形成5-10元杂环或5-10元杂芳环;或R_{b1}和R_{b2}可和与R_{b1}和R_{b2}相连的N原子一起形成5-10元杂环或5-10元杂芳环;

R_{a3}和R_{b3}各自独立地为C₁₋₁₀烷基;

10 R_c选自: -NR_{c1}R_{c2}、胍基或5-6元含氮杂芳基;R_{c1}和R_{c2}各自独立地为: -H、C₁₋₄烷基;或R_{c1}和R_{c2}可和与R_{c1}和R_{c2}相连的N原子一起形成5-10元杂环或5-10元杂芳环;



R₆为C₁₋₄烷基;R₇选自: -H或C₁₋₄烷基;R₈为-H、C₁₋₆烷基或

Y-为阴离子;更进一步地,Y-为卤素阴离子,更进一步地,Y-为碘离子;

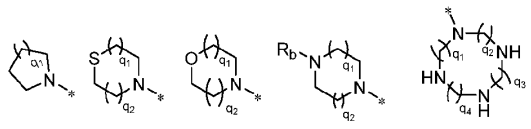
本发明以补骨脂酚(Bakuchiol)为起始原料,制备一系列两亲性的阳离子型补骨脂酚类化合物。补骨脂酚含有苯环和异戊烯基脂质链组成的疏水骨架,对革兰氏阳性菌具备良好的抗菌活性。通过在补骨脂酚分子骨架中引入不同的阳离子基团,可以合成一系列阳离子型的两亲性补骨脂酚类化合物作为小分子抗菌肽模拟物。补骨脂酚衍生物中引入的阳离子基团可以通过静电相互作用增强补骨脂酚衍生物与带负电荷的细菌细胞膜之间的相互作用,而其疏水部分可以通过疏水相互作用插入到细菌细胞膜的磷脂双层中,从而破坏细菌细胞膜的完整性,导致细胞内容的泄漏,并最终导致细菌死亡。通过对补骨脂酚衍生物进行系

20 统的结构优化,获得了一系列高效低毒,具备膜靶向或多靶向且能克服细菌耐药性产生的新型抗菌药物。

进一步地,R₃选自: H、甲基、乙基或异丙基;

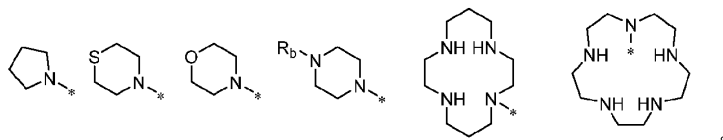
进一步地,R₄和R₅各自独立地选自: H、C₁₋₁₂烷基、COOR₈、-Fmoc、R_a取代C₁₋₁₂烷基,且R₄、R₅可和与R₄、R₅相连的N一起形成5-15元杂环、5-10元杂芳环、R_b取代5-15元杂环、R_b取代5-15元杂芳环;进一步地,R₄和R₅各自独立地选自: H、C₁₋₁₀烷基、COOR₈、-Fmoc、R_a取代C₁₋₁₀烷基,且R₄、R₅可和与R₄、R₅相连的N一起形成5-15元杂环、5-10元杂芳环、R_b取代5-15元杂环、R_b取代5-15元杂芳环;

进一步地,所述杂环基选自以下结构基团:



q₁、q₂、q₃和q₄各自独立地选自: 1、2、3或4;

30 更进一步地,所述杂环基选自:



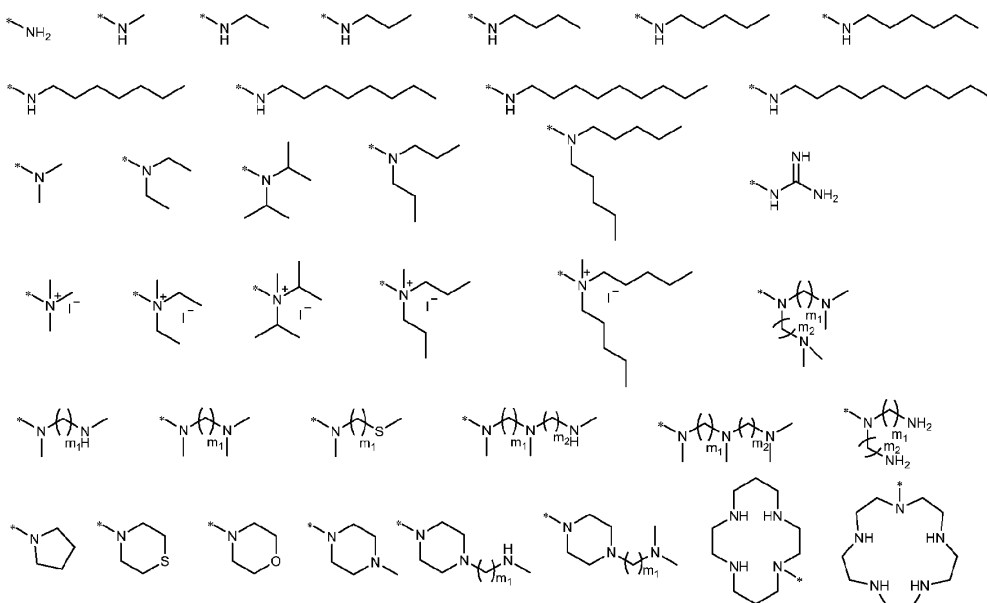
进一步地,R_a选自吡啶、嘧啶、三嗪、-NR_{a1}R_{a2}或-SR_{a3};更进一步地,R_a选自吡啶、-NR_{a1}R_{a2}或-SR_{a3};

进一步地,R_{a1}、R_{a2}各自独立地为H、C₁₋₄烷基、NR_{c1}R_{c2}取代C₁₋₄烷基;进一步地,R_{a3}为C₁₋₄烷基;

进一步地,R_{c1}和R_{c2}各自独立地为H或C₁₋₄烷基;进一步地,R_b选自H、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_pNR_{b1}R_{b2};p为0、1、2、3、4、5或6;更进一步地,R_{b1}和R_{b2}各自独立地为H或C₁₋₄烷基。

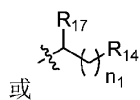
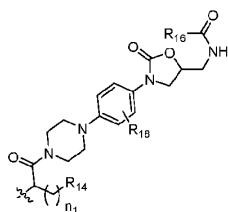
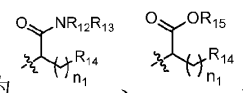
35 进一步地,R选自以下基团:

进一步地,R选自以下基团:



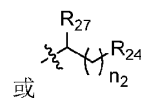
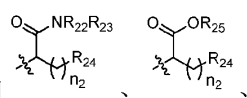
其中, m_1 和 m_2 各自独立地为 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

进一步地, R_1 和 R_2 不同时为 H; 更进一步地, R_1 和 R_2 中有一个为 H, 一个为



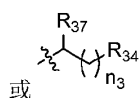
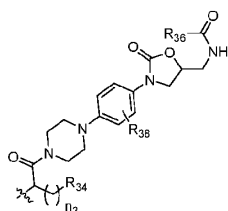
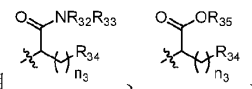
或 R_{17} ; 在一实施例中, R_{12} 和 R_{13} 均为 H; 在一实施例中, R_{12} 和 R_{13} 中有

5 一个为 H, 一个选自

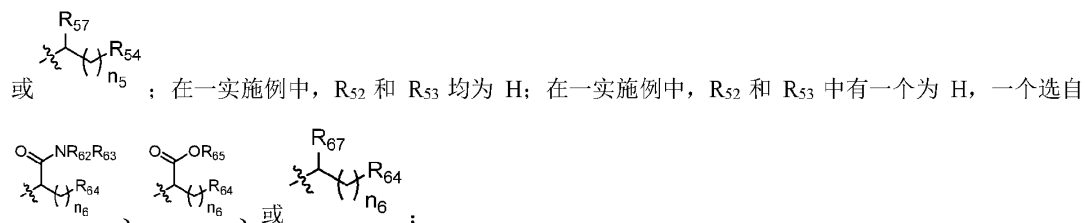
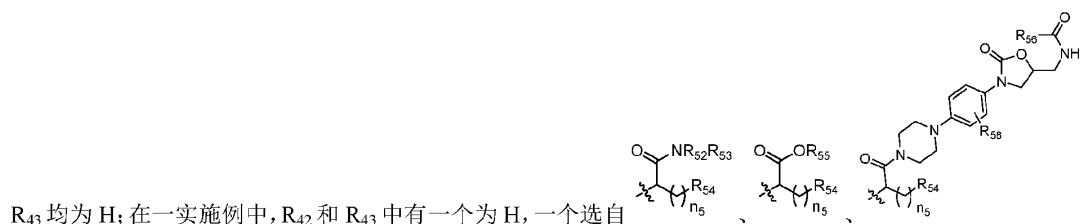
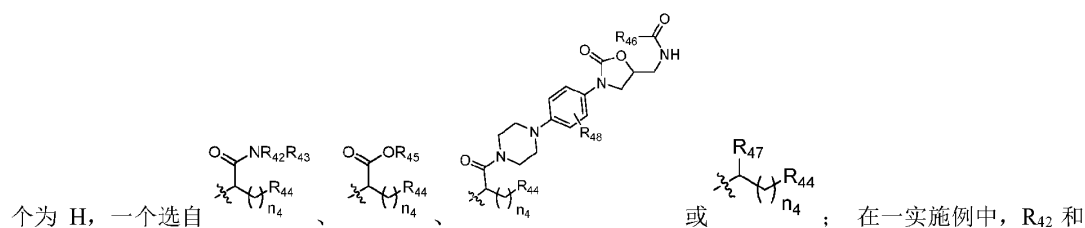


或 R_{27} ; 在一实施例中, R_{22}

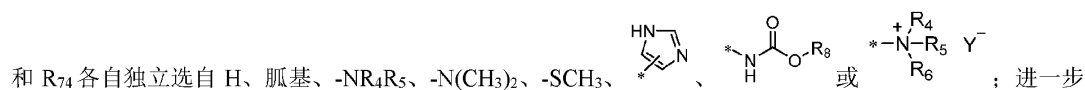
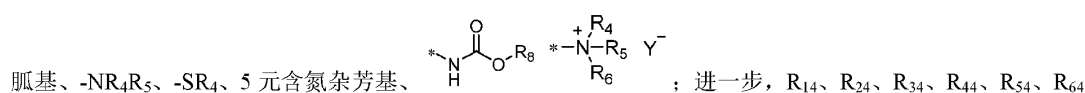
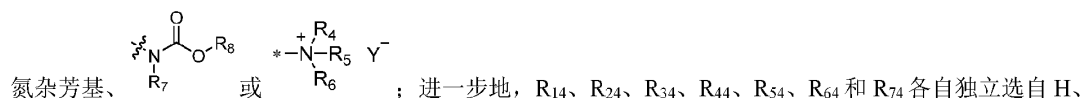
和 R_{23} 均为 H; 在一实施例中, R_{22} 和 R_{23} 中有一个为 H, 一个选自



或 R_{37} ; 在一实施例中, R_{32} 和 R_{33} 均为 H; 在一实施例中, R_{32} 和 R_{33} 中有一

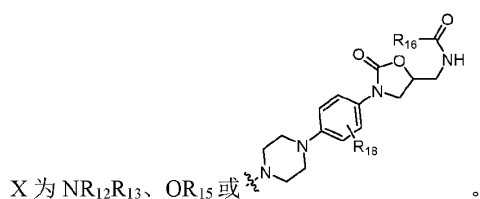
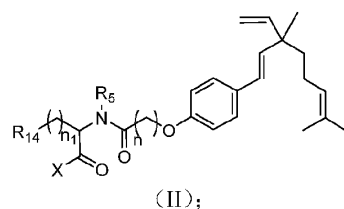


5 进一步地, R14、R24、R34、R44、R54、R64 和 R74 各自独立选自: H、胍基、-NR4R5、-SR4、5-10 元含

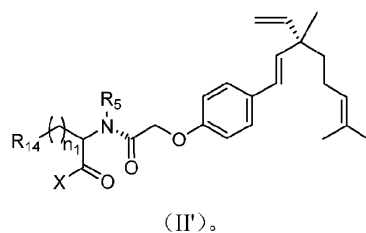


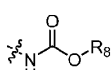
10 地, R4 和 R5 各自独立选自 H 或 C1-4 烷基; 更进一步地, R4 和 R5 各自独立选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基;

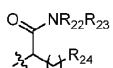
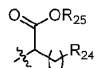
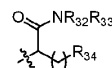
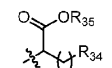
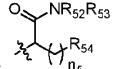
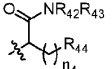
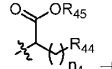
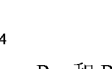
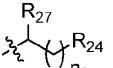
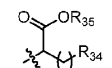
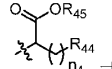
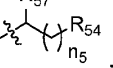
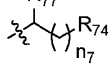
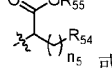
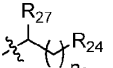
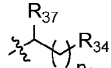
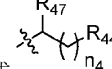
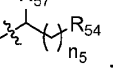
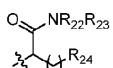
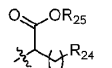
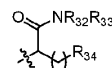
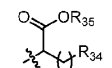
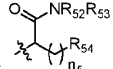
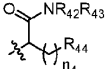
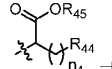
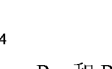
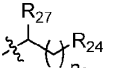
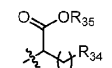
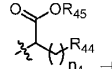
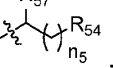
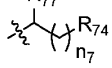
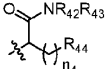
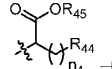
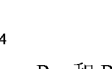
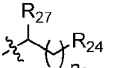
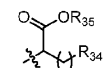
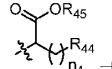
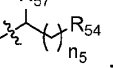
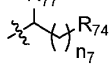
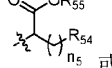
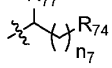
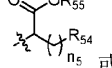
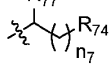
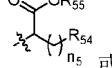
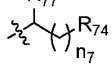
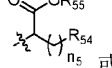
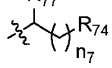
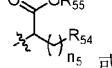
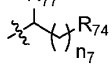
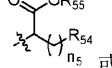
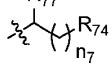
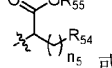
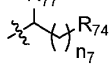
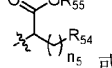
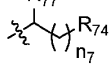
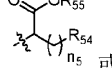
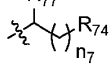
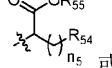
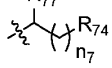
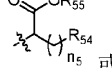
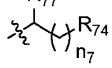
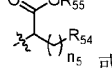
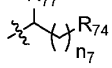
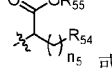
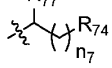
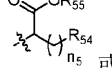
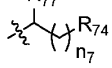
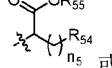
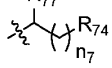
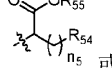
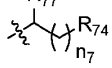
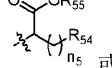
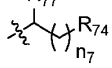
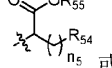
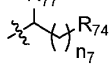
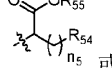
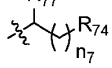
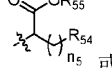
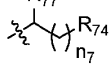
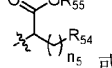
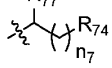
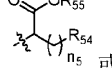
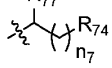
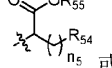
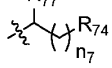
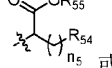
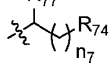
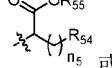
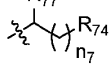
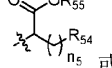
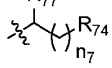
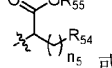
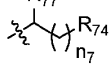
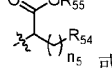
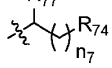
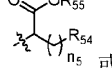
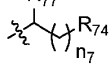
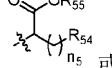
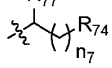
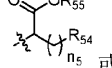
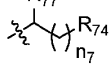
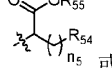
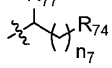
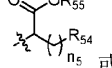
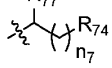
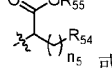
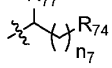
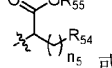
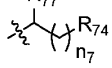
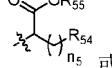
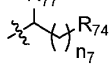
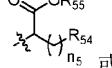
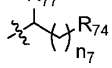
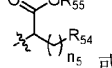
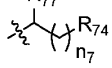
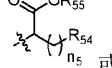
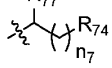
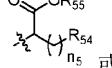
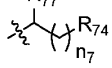
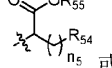
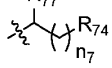
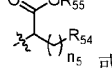
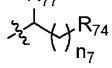
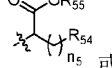
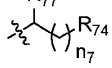
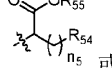
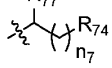
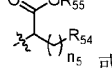
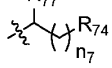
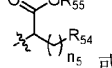
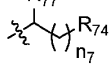
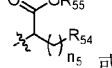
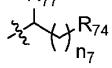
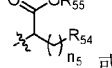
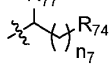
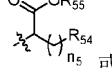
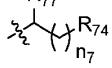
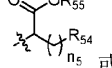
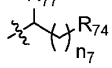
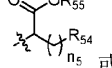
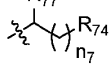
进一步地, 上述补骨脂酚衍生物选自以下通式的化合物:

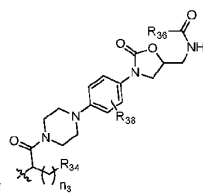


进一步地, 上述补骨脂酚衍生物选自以下通式的化合物:

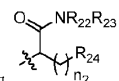


进一步地, 上述通式 (II) 或式 (II') 中, X 为 OR_{15} , 且 R_{14} 选自: H、胍基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 或 。
 5 。进一步地, 上述通式 (II) 或式 (II') 中, X 为 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, R_{14} 、 R_{24} 、 R_{34} 、 R_{44} 、 R_{54} 、 R_{64} 和 R_{74} 中至少有一个为胍基。

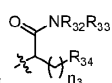
进一步地, 上述通式 (II) 或式 (II') 中, X 为 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, R_{12} 和 R_{13} 中有一个为 H, 一个选自 、 或 、 或 、、 或 、、、、 或 。
 10  或 、、、。
 ; R_{22} 和 R_{23} 中一个为 H, 一个选自 、 或 、 或 、、 或 、、、、 或 。
 ; R_{42} 和 R_{43} 中一个为 H, 一个选自 、 或 、、、、 或 。
 ; R_{62} 和 R_{63} 中一个为 H, 一个选自 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、 或 、



R₂₂ 和 R₂₃ 中有一个为 H, 一个选自



在一实施例中, 上述通式(II)或式(II')中, X 为 NR₁₂R₁₃, R₁₂ 和 R₁₃ 中有一个为 H, 一个选自

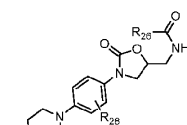


R₂₂ 和 R₂₃ 中有一个为 H, 一个选自

; R₃₂ 和 R₂₃ 中有一个为 H, 一个选自

进一步地, 上述补骨脂酚衍生物选自以下通式的化合物:

(III);	(IV)
(V)	(VI)
(VII)	



5

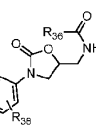
其中, X₂ 为 NR₂₂R₂₃、OR₂₅ 或

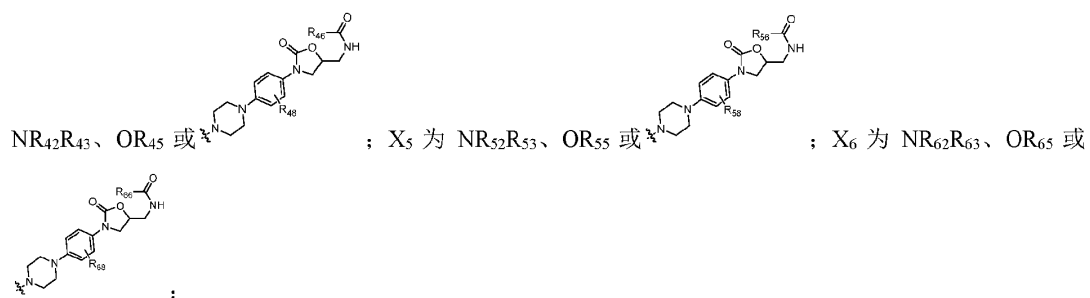


; X₃ 为 NR₃₂R₃₃、OR₃₅ 或

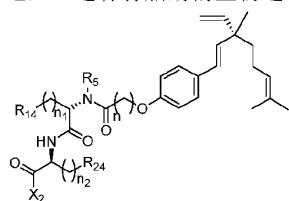


; X₄ 为

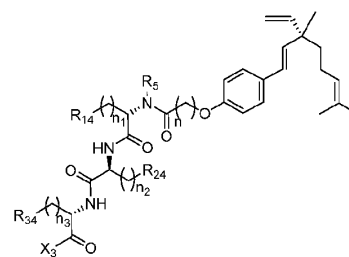




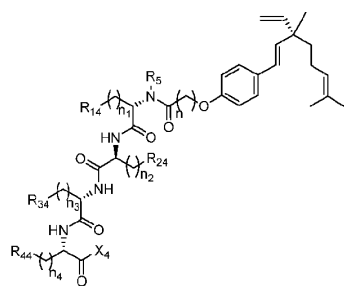
进一步地, 上述补骨脂酚衍生物选自以下通式的化合物:



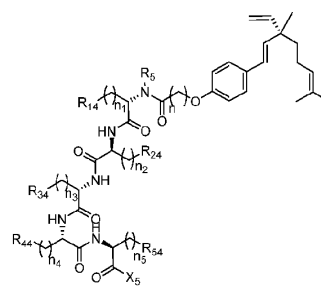
(III');



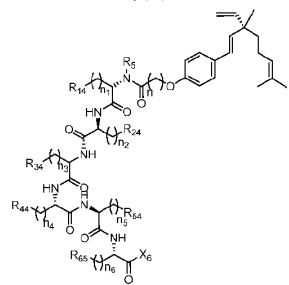
(IV')



(V')

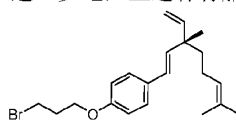


(VI')

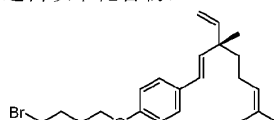


(VII')。

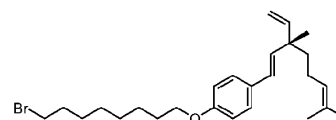
进一步地, 上述补骨脂酚衍生物选自以下化合物:



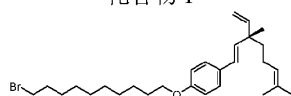
化合物 1



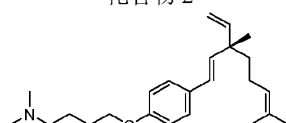
化合物 2



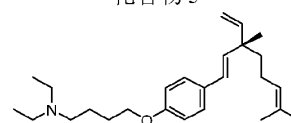
化合物 3



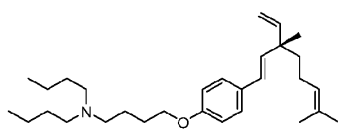
化合物 4



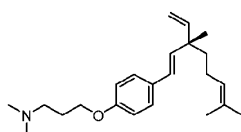
化合物 5



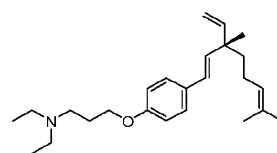
化合物 6



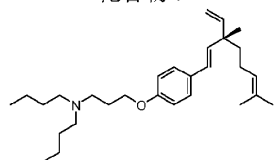
化合物 7



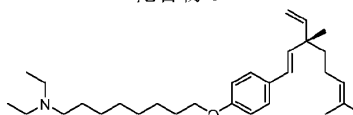
化合物 8



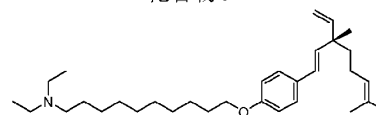
化合物 9



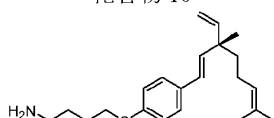
化合物 10



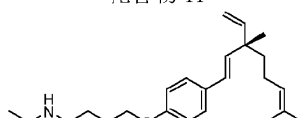
化合物 11



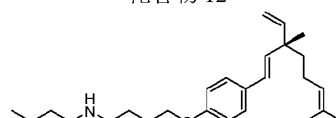
化合物 12



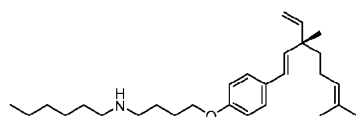
化合物 13



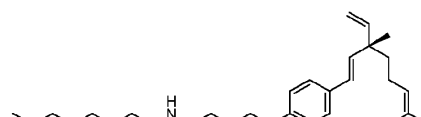
化合物 14



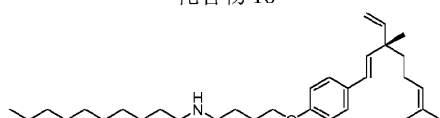
化合物 15



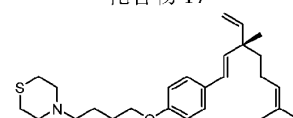
化合物 16



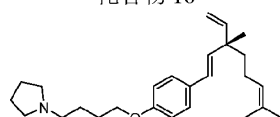
化合物 17



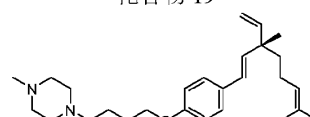
化合物 18



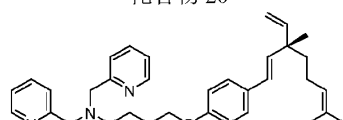
化合物 19



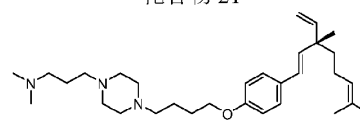
化合物 20



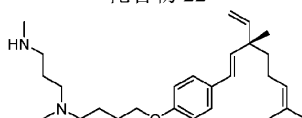
化合物 21



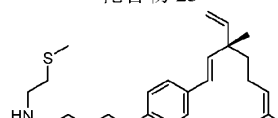
化合物 22



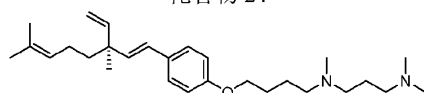
化合物 23



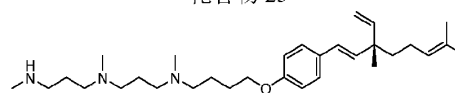
化合物 24



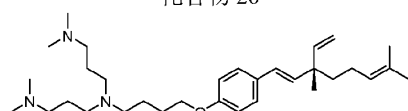
化合物 25



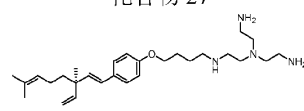
化合物 26



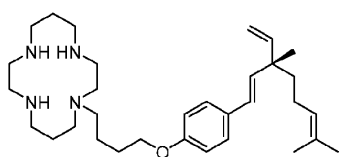
化合物 27



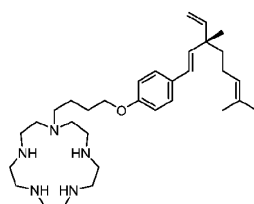
化合物 28



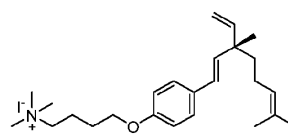
化合物 29



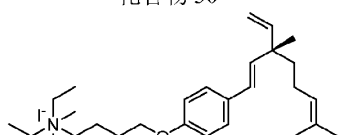
化合物 30



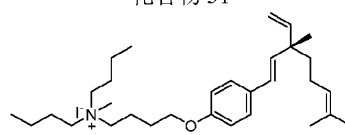
化合物 31



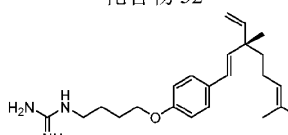
化合物 32



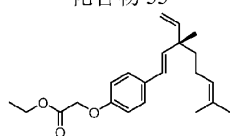
化合物 33



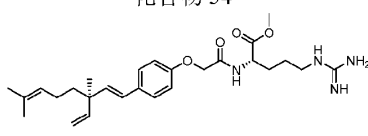
化合物 34



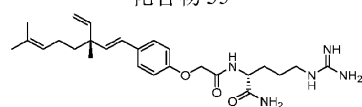
化合物 35



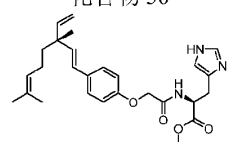
化合物 36



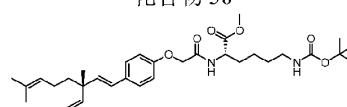
化合物 38



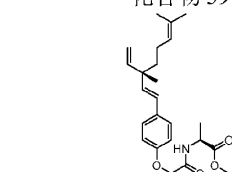
化合物 39



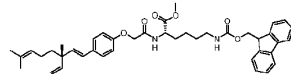
化合物 40



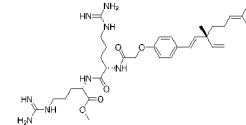
化合物 41



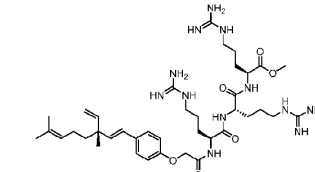
化合物 42



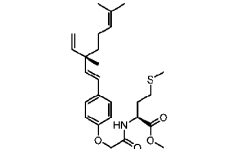
化合物 43



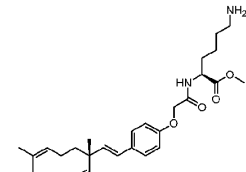
化合物 44



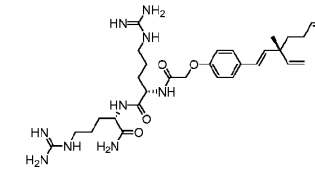
化合物 45



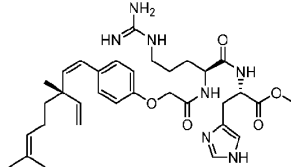
化合物 46



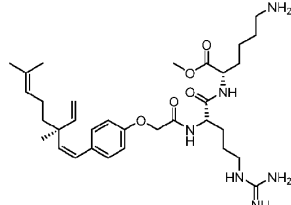
化合物 47



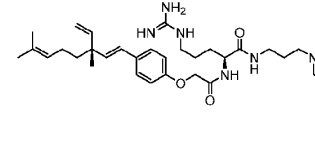
化合物 48



化合物 49



化合物 50



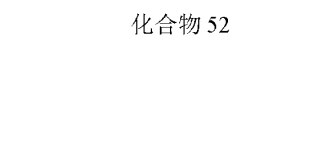
化合物 51



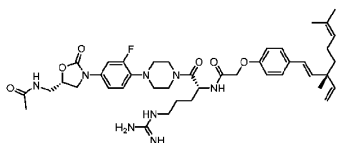
化合物 52



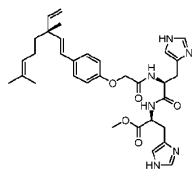
化合物 53



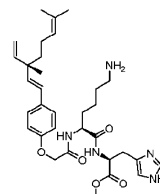
化合物 54



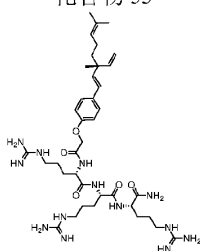
化合物 53



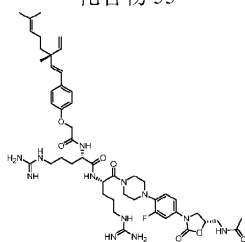
化合物 55



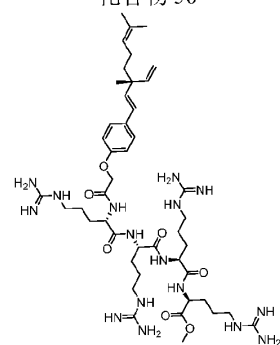
化合物 56



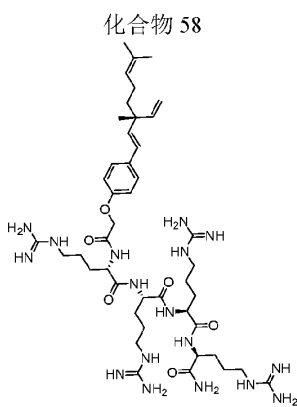
化合物 58



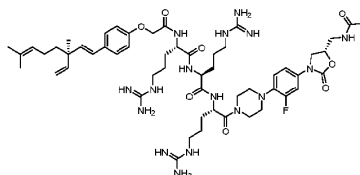
化合物 59



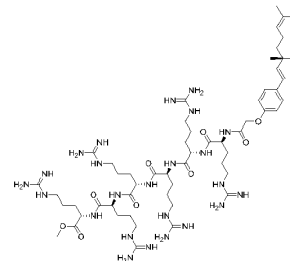
化合物 60



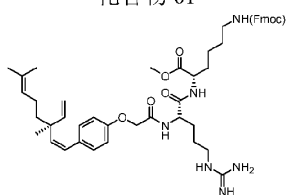
化合物 61



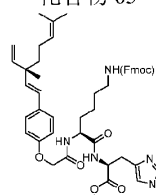
化合物 63



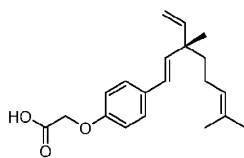
化合物 64



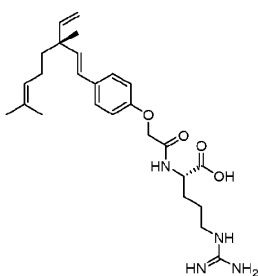
化合物 65



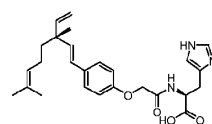
化合物 66



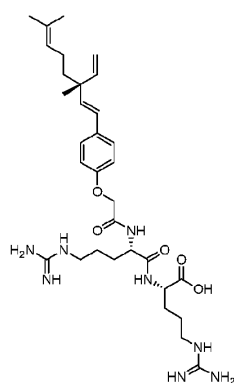
化合物 37



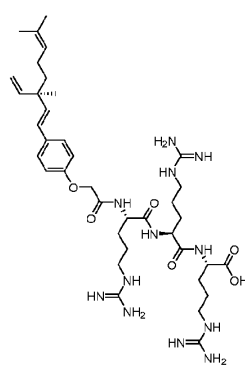
化合物 48



化合物 54



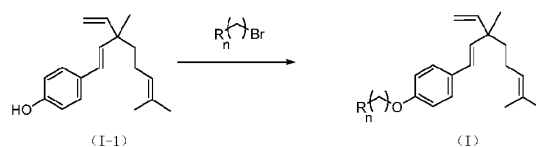
化合物 57



化合物 62

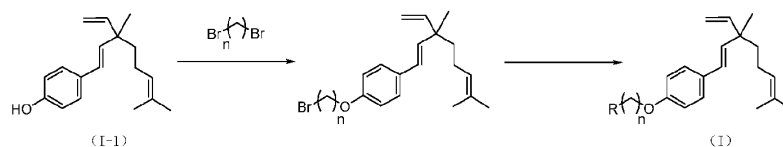
本发明一实施方式还提供了上述补骨脂酚衍生物的制备方法，

(1) R 为卤素；上述制备方法包括以下步骤：



S101: 将式 (I-1) 所示化合物和 R_nBr 进行反应，制得 R 为卤素的式 (I-1) 所示化合物；

5 (2) R 为 NR_4R_5 、 $\begin{smallmatrix} R_4 \\ | \\ \text{---}N\text{---}R_5 \\ | \\ R_6 \end{smallmatrix} Y^-$ 或 $\begin{smallmatrix} H \\ | \\ H_2N\text{---}C\text{---}NH \\ | \\ NH \end{smallmatrix}$ ，所述制备方法包括以下步骤：



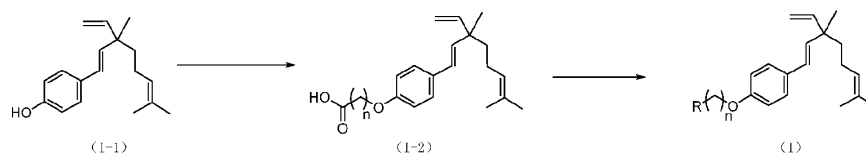
S201: 将式 (I-1) 所示化合物和 Br_nBr 进行反应，制得 R 为 Br 的式 (I) 所示化合物；

S202: 将 R 为 Br 的式 (I) 所示化合物与 HNR_4R_5 反应，制得 R 为 NR_4R_5 的式 (I) 所示化合物；

10 S203: 将 R 为 NR_4R_5 的式 (I) 所示化合物与卤代烷基反应，制得 R 为 $\begin{smallmatrix} R_4 \\ | \\ \text{---}N\text{---}R_5 \\ | \\ R_6 \end{smallmatrix} Y^-$ 的式 (I) 所示化合物；

S204: 将 R 为 NH_2 的式 (I) 所示化合物与 $\begin{smallmatrix} HHN\text{---}Cl \\ | \\ NH \end{smallmatrix}$ 反应，制得 R 为 $\begin{smallmatrix} H \\ | \\ H_2N\text{---}C\text{---}NH \\ | \\ NH \end{smallmatrix}$ 的式 (I) 所示化合物；

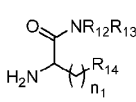
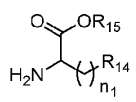
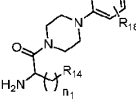
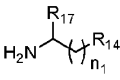
(3) R 选自 $CONR_1R_2$ 、 $-COOR_3$ 时，制备方法包括以下步骤



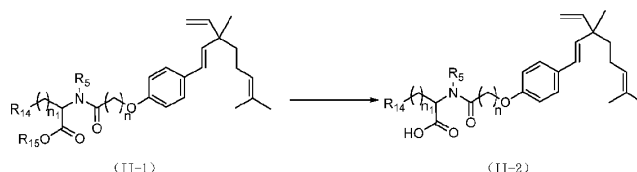
15 S301: 将式 (I-1) 所示化合物和溴烷基羧酸酯进行缩合反应，制得 R 为 $-COOR_3$ 的式 (I) 所示化合物；

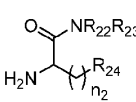
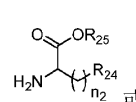
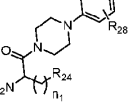
物;

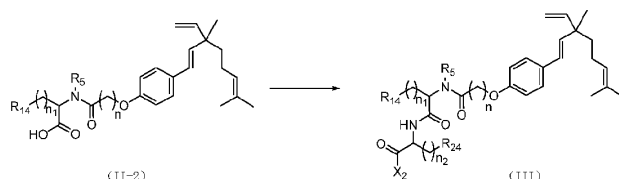
进一步地, 溴烷基酸烷基酯为溴乙烷基 C₁₋₆ 烷基酯;

S302: 将式 (I-2) 所示化合物与 、、 或  进行缩合反应, 制得式 (II) 所示化合物;

5 S303: 将式 (II-1) 所示化合物进行水解反应, 制得式 (II-2) 所示化合物;



S304: 将式 (II-2) 所示化合物与 、 或  进行缩合反应, 制得式 (III) 所示化合物;



10 S305: 任选地, 依此循环, 将含酯基的化合物进行水解, 然后与相应的胺进行缩合反应, 制得式 (IV)、(V)、(VI)、(VII) 所示化合物; 各通式的结构及定义如上所述, 在此不再进行赘述。

可理解的, 酯基水解步骤同 S303, 缩合反应步骤同 S304, 不同在于, 反应底物不同, 例如以 X₂ 为 OR₃₅ 的式 (III) 所示化合物为底物, 进行水解反应, 得到羧酸, 再采用该羧酸基化合物为底物与相应的进行缩合反应即可; 各水解和缩合的反应条件无特别限定, 可以采用现有的水解和缩合反应条件, 应理解为均在本发明的保护范围内。

本发明一实施方式还提供了一种药物组合物, 包括上述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐, 及药学上可接受的辅料。

本发明一实施方式提供了上述补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐、或上述药物组合物在制备抗菌药物中的应用。

20 本发明一实施方式提供了上述补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐、或上述药物组合物在制备治疗或预防细菌感染所导致的疾病的药物中的应用。

本发明一实施方式提供了一种治疗或预防细菌感染的方法, 包括施加有效量的上述补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐、或上述药物组合物。

下面列举具体实施例来对本发明进行说明。

25 化合物 1 的制备

将补骨脂酚 (162 mg, 0.632 mmol) 溶于丙酮 (10 mL) 中, 然后加入碳酸钾 (436.6 mg, 3.16 mmol) 和 1,3-二溴丙烷 (480.8 μL, 4.74 mmol), 将混合物回流搅拌 6 小时。反应完成后, 将反应混合物用乙酸乙

酯稀释并用水萃取两次。将有机相在减压条件下浓缩。粗产物通过硅胶色谱法（石油醚/乙酸乙酯，8：1，v/v）纯化，得到化合物 **1** 为无色透明油状物（190.2mg，80%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.08 (m, 1H), 5.06–4.99 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.36–2.25 (m, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.52–1.47 (m, 2H), 1.20 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.91, 146.05, 136.06, 131.38, 131.07, 127.27 (2×CH), 126.57, 124.89, 114.64 (2×CH), 111.96, 65.45, 42.62, 41.38, 32.48, 30.11, 25.79, 23.44, 23.32, 17.73. HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₁H₂₉BrO [M + H]⁺ 377.1480, found 377.1475.

化合物 **2** 的制备

以补骨脂酚（162 mg, 0.632 mmol），碳酸钾（436.6 mg, 3.16 mmol）和 1,4-二溴丁烷（565.3 μL, 4.74 mmol）为起始原料，根据合成化合物 **1** 的方法，制备得到化合物 **2**，为黄色油状物（207.6 mg, 84%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.08 (m, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.11–2.03 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.52–1.47 (m, 2H), 1.20 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.09, 146.06, 135.94, 131.37, 130.87, 127.25 (2×CH), 126.59, 124.90, 114.56 (2×CH), 111.94, 66.94, 42.62, 41.38, 33.56, 29.55, 27.99, 25.78, 23.44, 23.31, 17.72. HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₂H₃₁BrO [M + H]⁺ 391.1637 found 391.1632.

化合物 **3** 的制备

以补骨脂酚（48.2 mg, 0.301 mmol），碳酸钾（129.9 mg, 0.94 mmol）和 1,8-二溴辛烷（259 μL, 1.41 mmol）为起始原料，根据合成化合物 **1** 的方法，制备得到化合物 **3**，为白色油状物（40.5 mg, 48%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.90–1.73 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.52–1.42 (m, 6H), 1.38–1.34 (m, 4H), 1.20 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.34, 146.10, 135.73, 131.39, 130.59, 127.21 (2×CH), 126.65, 124.90, 114.58 (2×CH), 111.93, 68.02, 42.62, 41.39, 34.13, 32.87, 29.32, 29.28, 28.78, 28.19, 26.04, 25.81, 23.44, 23.32, 17.74. HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₆H₃₉BrO [M + H]⁺ 447.2263, found 447.2258.

化合物 **4** 的制备

以补骨脂酚（49.5 mg, 0.193 mmol），碳酸钾（133.4 mg, 0.965 mmol）和 1,10-二溴癸烷（325 μL, 1.45 mmol）为起始原料，根据合成化合物 **1** 的方法，制备得到化合物 **4**，为黄色油状物（46.9 mg, 52%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.13–5.07 (m, 1H), 5.04–4.97 (m, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.89–1.70 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.52–1.39 (m, 6H), 1.37–1.29 (m, 8H), 1.19 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.37, 146.10, 135.71, 131.39, 130.56, 127.21 (2×CH), 126.66, 124.91, 114.58 (2×CH), 111.93, 68.08, 42.62, 41.39, 34.18, 32.91, 29.54, 29.45, 29.43, 29.35, 28.84, 28.25, 26.11, 25.81, 23.44, 23.32, 17.75. HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₈H₄₃BrO [M + H]⁺ 475.2576, found 475.2553.

化合物 **5** 的制备

将化合物 **2**（35 mg, 0.089 mmol）溶于无水 DMF（4 mL）溶液中，然后加入二甲胺（1 mL），将混合物在 50℃下搅拌 24 小时。反应完成后，将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水萃取两次。将有机相在减压条件下浓缩。粗产物通过 RP-HPLC 纯化，得到化合物 **5** 为黄色油状物（23 mg, 74%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.14–5.07 (m, 1H), 5.05–4.98 (m, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.36–2.30 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.99–1.92 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.52–1.47 (m, 2H), 1.19 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.30, 146.10, 135.76, 131.36, 130.65, 127.20 (2×CH), 126.65, 124.91, 114.61, 111.91, 100.00, 67.83, 59.47, 45.50 (2×CH₃), 42.60, 41.39, 27.25, 25.78, 24.29, 23.45, 23.31, 17.72. HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₄H₃₇NO [M + H]⁺ 356.2953, found 356.2947.

化合物 6 的制备

以化合物 2 (35 mg, 0.089 mmol) 和二乙胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 6, 为黄色油状物 (22.3 mg, 66%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.14–5.08 (m, 1H), 5.05–4.97 (m, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.61–2.46 (m, 6H), 2.00–1.92 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.52–1.46 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.27, 146.09, 135.79, 131.36, 130.68, 127.21 (2×CH), 126.64, 124.90, 114.60 (2×CH), 111.91, 67.85, 52.48, 46.85 (2×CH₂), 42.60, 41.39, 27.40, 25.78 (2×CH₂), 23.45, 23.31, 17.72, 11.46 (2×CH₃)。HRMS (ESI+): calculated for C₂₆H₄₁NO [M + H]⁺ 384.3266, found 384.3260.

化合物 7 的制备

以化合物 2 (62.1 mg, 0.159 mmol), 和二丁胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 9 的方法, 制备得到化合物 7, 为黄色油状物 (59.1 mg, 88%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.14–5.07 (m, 1H), 5.06–4.97 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.51–2.44 (m, 2H), 2.43–2.37 (m, 4H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.83–1.69 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.52–1.46 (m, 2H), 1.45–1.37 (m, 4H), 1.35–1.28 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H)。¹³C NMR (100 MHz,) δ 158.31, 146.10, 135.76, 131.36, 130.64, 127.20 (2×CH), 126.66, 124.91, 114.61 (2×CH), 111.91, 67.93, 53.81 (2×CH₂), 53.76, 42.60, 41.39, 29.79, 29.03, 27.36, 25.78 (2×CH₂), 23.45, 23.31, 20.82 (2×CH₂), 17.72, 14.16 (2×CH₃)。HRMS (ESI+): calculated for C₃₀H₄₉NO [M + H]⁺ 440.3892, found 440.3892.

化合物 8 的制备

以化合物 1 (49 mg, 0.130 mmol), 和二甲胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 8, 粗产物通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯/乙醇, 1: 1, v/v) 纯化, 为黄色油状物 (38.6 mg, 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.23 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.05–4.95 (m, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.47–2.41 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.98–1.89 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.50–1.43 (m, 2H), 1.17 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.24, 146.09, 135.80, 131.36, 130.71, 127.21 (2×CH), 126.64, 124.91, 114.60 (2×CH), 111.91, 66.32, 56.49, 45.53 (2×CH₃), 42.60, 41.39, 27.57, 25.78, 23.44, 23.31, 17.72。HRMS (ESI+): calculated for C₂₃H₃₅NO [M + H]⁺ 342.2797, found 342.2791.

化合物 9 的制备

以化合物 1 (59.6 mg, 0.158 mmol), 和二乙胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 9, 为黄色油状物 (48.9 mg, 91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.08 (m, 1H), 5.06–4.97 (m, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.64–2.51 (m, 6H), 2.00–1.88 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.52–1.46 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.33, 146.10, 135.74, 131.35, 130.63, 127.19 (2×CH), 126.67, 124.91, 114.61 (2×CH), 111.91, 66.49, 49.46, 47.09 (2×CH₂), 42.60, 41.39, 27.06, 25.78, 23.45, 23.32, 17.72, 11.84 (2×CH₃)。HRMS (ESI+): calculated for C₂₅H₃₉NO [M + H]⁺ 370.3110, found 370.3103.

化合物 10 的制备

以化合物 1 (59.5 mg, 0.158 mmol), 和二丁胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 10, 为无色透明油状物 (56 mg, 86%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.08 (m, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.61–2.54 (m, 2H), 2.44–2.38 (m, 4H), 1.97–1.87 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.52–1.46 (m, 2H), 1.44–1.38 (m, 4H), 1.33–1.28 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.36, 146.11, 135.70, 131.35, 130.59, 127.18 (2×CH), 126.69, 124.92, 114.61 (2×CH), 111.90, 66.45, 54.06 (2×CH₂), 50.63, 42.60, 41.40, 29.38, 27.17, 25.78 (2×CH₂), 23.46, 23.32, 20.81 (2×CH₂), 17.72, 14.18 (2×CH₃)。HRMS (ESI+): calculated for C₂₉H₄₇NO [M + H]⁺ 426.3736, found

426.3728.

化合物 11 的制备

以化合物 3 (40.5 mg, 0.091 mmol), 和二乙胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 11, 为黄色油状物 (32.3 mg, 81%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.08 (m, 1H), 5.05–4.98 (m, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.89 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.81–2.75 (m, 2H), 2.00–1.92 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.62–1.55 (m, 5H), 1.51–1.45 (m, 4H), 1.42–1.34 (m, 6H), 1.20–1.15 (m, 9H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.78, 147.33, 136.40, 131.99, 131.82, 128.15 (2×CH), 128.01, 125.94, 115.50 (2×CH), 112.28, 68.86, 53.35, 47.95 (2×CH₂), 43.54, 42.57, 30.36 (2×CH₂), 30.30, 28.09, 27.07, 25.90 (2×CH₂), 24.36, 23.86, 17.69, 10.06 (2×CH₃)。HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₀H₄₉NO [M + H]⁺ 440.3892, found 440.3875.

化合物 12 的制备

以化合物 4 (46.9 mg, 0.099 mmol), 和二乙胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 12, 为橙色油状物 (34.8 mg, 76%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.08 (m, 1H), 5.06–4.97 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H), 3.11–3.02 (m, 2H), 2.02–1.91 (m, 2H), 1.82–1.60 (m, 7H), 1.57 (s, 3H), 1.52–1.42 (m, 4H), 1.42–1.33 (m, 10H), 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.78, 147.31, 136.39, 131.98, 131.79, 128.15 (2×CH), 128.00, 125.94, 115.49 (2×CH), 112.29, 68.91, 52.95, 48.15 (2×CH₂), 43.54, 42.56, 30.55, 30.44 (2×CH₂), 30.41, 30.20, 27.64, 27.15, 25.92, 24.91, 24.35, 23.85, 17.70, 9.08 (2×CH₃)。HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₂H₅₃NO [M + H]⁺ 468.4205, found 468.4199.

化合物 13 的制备

以化合物 2 (69.3 mg, 0.177 mmol) 和氨水 (3 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 24 的方法, 制备得到化合物 13, 为黄色泡沫状 (44.8 mg, 77%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88–6.83 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.14–5.09 (m, 1H), 5.05–4.99 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.13–3.06 (m, 2H), 2.00–1.84 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.50–1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.44, 147.28, 136.63, 132.14, 131.98, 128.18 (2×CH), 127.92, 125.93, 115.51 (2×CH), 112.29, 68.17, 43.54, 42.54, 40.52, 27.29, 25.89, 25.69, 24.35, 23.86, 17.68。HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₂H₃₃NO [M + H]⁺ 328.2640, found 328.2632.

化合物 14 的制备

以化合物 2 (38.9 mg, 0.099 mmol) 和乙胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 14, 为黄色油状 (30.1 mg, 85%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05–4.97 (m, 2H), 4.02 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.11–2.98 (m, 4H), 2.00–1.92 (m, 2H), 1.91–1.81 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.44 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.44, 147.31, 136.69, 132.20, 132.00, 128.21 (2×CH), 127.93, 125.95, 115.54 (2×CH), 112.31, 68.12, 48.22, 43.94, 43.56, 42.56, 27.38, 25.90, 24.44, 24.36, 23.87, 17.69, 11.56。HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₄H₃₇NO [M + H]⁺ 356.2953, found 356.2949.

化合物 15 的制备

以化合物 2 (43 mg, 0.11 mmol) 和正丁胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 15, 为黄色油状物 (35.5 mg, 84%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.12–6.03 (m, 1H), 5.96–5.84 (m, 1H), 5.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.05–4.98 (m, 2H), 4.06–3.99 (m, 2H), 3.08–3.00 (m, 2H), 3.00–2.93 (m, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 4H), 1.70–1.61 (m, 5H), 1.57 (s, 3H), 1.50–1.37 (m, 4H), 1.20–1.17 (m, 3H), 1.01–0.95 (m, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.41, 147.28, 136.67, 132.16, 132.00, 128.19 (2×CH), 127.90, 125.92, 115.54 (2×CH), 112.30, 68.14, 48.74 (2×CH₂), 43.53, 42.53, 29.44, 27.41, 25.89, 24.48, 24.33, 23.85, 20.84, 17.68, 13.92。HRMS (ESI⁺):

calculated for $C_{26}H_{41}NO$ $[M + H]^+$ 384.3266, found 384.3261.

化合物 16 的制备

以化合物 2 (65.8 mg, 0.168 mmol) 和正己胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 16, 为黄色油状物 (46.7 mg, 68%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 17.4$, 10.8 Hz, 1H), 5.13–5.06 (m, 1H), 5.04–4.96 (m, 2H), 3.89 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.98–2.80 (m, 4H), 1.98–1.86 (m, 4H), 1.82–1.65 (m, 7H), 1.56 (s, 3H), 1.50–1.44 (m, 2H), 1.31–1.21 (m, 6H), 1.17 (s, 3H), 0.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.26, 157.88, 146.03, 135.96, 131.36, 130.96, 127.25, 126.56, 124.88, 114.54 (2 $\times$ CH), 111.95, 67.04, 47.65, 47.28, 42.60, 41.37, 31.28, 26.58, 26.51, 25.99, 25.78, 23.41, 23.30, 23.10, 22.50, 17.71, 14.00. HRMS (ESI+): calculated for $C_{28}H_{45}NO$ $[M + H]^+$ 412.3579, found 412.3573.

化合物 17 的制备

以化合物 2 (34.7 mg, 0.089 mmol) 和正辛胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 17, 为黄色油状物 (28.4 mg, 72%)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.88 (dd, $J = 17.4$, 10.8 Hz, 1H), 5.12–5.06 (m, 1H), 5.04–4.95 (m, 2H), 4.07–3.92 (m, 2H), 3.08–2.76 (m, 4H), 1.99–1.78 (m, 6H), 1.63 (s, 5H), 1.55 (s, 3H), 1.48–1.42 (m, 2H), 1.36–1.26 (m, 10H), 1.17 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 159.44, 147.30, 136.67, 132.18, 131.99, 128.20, 127.93, 125.94, 115.54 (2 $\times$ CH), 112.29, 101.33, 68.17, 48.55, 48.54, 43.55, 42.55, 32.90, 30.24, 30.20, 30.19, 27.68, 27.45, 25.88, 24.35, 23.87, 23.68, 23.67, 17.67, 14.41. HRMS (ESI+): calculated for $C_{30}H_{49}NO$ $[M + H]^+$ 440.3892, found 440.3886.

化合物 18 的制备

以化合物 2 (66.7 mg, 0.170 mmol) 和正癸胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 18, 为黄色油状物 (64.8 mg, 81%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26–7.23 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J = 17.4$, 10.7 Hz, 1H), 5.13–5.07 (m, 1H), 5.04–4.97 (m, 2H), 3.90 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.99–2.90 (m, 2H), 2.89–2.81 (m, 2H), 1.99–1.85 (m, 4H), 1.84–1.60 (m, 7H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.29–1.18 (m, 17H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.98, 157.87, 146.01, 135.97, 131.35, 130.96, 127.25, 126.56, 124.88, 114.54 (2 $\times$ CH), 111.95, 67.04, 47.68, 47.32, 42.60, 41.36, 31.95, 29.56, 29.52, 29.35, 29.18, 26.87, 26.57, 26.05, 25.78, 23.41, 23.30, 23.11, 22.74, 17.71, 14.19. HRMS (ESI+): calculated for $C_{32}H_{53}NO$ $[M + H]^+$ 468.4205, found 468.4197.

化合物 19 的制备

以化合物 2 (47.3 mg, 0.121 mmol) 和硫代吗啉 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 8 的方法, 制备得到化合物 19, 为黄色油状物 (39.5 mg, 81%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.26 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.88 (dd, $J = 17.4$, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.07 (m, 1H), 5.06–4.96 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.75–2.61 (m, 8H), 2.46–2.38 (m, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.81–1.73 (m, 2H), 1.70–1.62 (m, 5H), 1.58 (s, 3H), 1.52–1.45 (m, 2H), 1.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.24, 146.08, 135.82, 131.36, 130.70, 127.22 (2 $\times$ CH), 126.63, 124.90, 114.58 (2 $\times$ CH), 111.93, 67.77, 58.99, 55.08 (2 $\times$ CH₂), 42.61, 41.39, 28.07 (2 $\times$ CH₂), 27.31, 25.79, 23.45, 23.32, 23.13, 17.73. HRMS (ESI+): calculated for $C_{26}H_{39}NOS$ $[M + H]^+$ 414.2831, found 414.2822.

化合物 20 的制备

以化合物 2 (47.3 mg, 0.121 mmol) 和四氢吡咯 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 20, 为无色透明油状物 (40.5 mg, 88%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.26 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 17.4$, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.07 (m, 1H), 5.05–4.97 (m, 2H), 4.00 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.88 (dt, $J = 15.1$, 6.7 Hz, 6H), 1.99–1.88 (m, 6H), 1.83–1.76 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.50–1.44 (m, 2H), 1.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.55, 147.30, 136.57, 132.04, 131.97, 128.18 (2 $\times$ CH), 127.96, 125.95, 115.55 (2 $\times$ CH), 112.30, 68.38, 56.69, 54.98 (2 $\times$ CH₂), 43.54, 42.55, 28.00, 25.90, 25.32, 24.35, 24.06 (2 $\times$ CH₂), 23.88, 17.70. HRMS (ESI+): calculated for $C_{26}H_{39}NO$ $[M + H]^+$ 382.3110, found 382.3101.

化合物 21 的制备

以化合物 2 (66.3 mg, 0.169 mmol) 和 1-甲基哌嗪 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 21, 为棕色油状物 (48.7 mg, 71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28–7.25 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.24 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.12–5.05 (m, 1H), 5.03–4.96 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.88–2.45 (m, 10H), 2.43 (s, 3H), 1.98–1.88 (m, 2H), 1.82–1.67 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.50–1.44 (m, 2H), 1.17 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.96, 158.13, 146.05, 135.88, 131.37, 130.76, 127.23, 126.58, 124.88, 114.55 (2×CH), 111.94, 67.53, 57.50, 53.62 (2×CH₂), 51.37 (2×CH₂), 44.64, 42.61, 41.37, 27.14, 25.79, 23.42, 23.30, 22.91, 17.72。HRMS (ESI+): calculated for C₂₇H₄₂N₂O [M + H]⁺ 411.3375, found 411.3365。

化合物 22 的制备

以化合物 2 (66.3 mg, 0.169 mmol) 和二甲基吡啶胺 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 22, 为棕色凝胶 (71.4 mg, 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53–8.48 (m, 2H), 7.65–7.58 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.26–7.22 (m, 2H), 7.15–7.08 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.24 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.13–5.06 (m, 1H), 5.04–4.96 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.80–1.62 (m, 7H), 1.56 (s, 3H), 1.51–1.44 (m, 2H), 1.18 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.94, 158.24 (2×C), 149.02 (2×CH), 146.08, 136.51 (2×CH), 135.75, 131.36, 130.61, 127.18 (2×CH), 126.65, 124.90, 123.01 (2×CH), 122.02 (2×CH), 114.58 (2×CH), 111.93, 67.74, 60.50 (2×CH₂), 53.96, 42.61, 41.38, 27.04, 25.79, 23.70, 23.44, 23.31, 17.73。HRMS ((ESI+): calculated for C₃₄H₄₃N₃O [M + H]⁺ 510.3484, found 510.3478。

化合物 23 的制备

以化合物 2 (67.6 mg, 0.173 mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)哌嗪 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 23, 为棕色凝胶 (68.4 mg, 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27–7.23 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.23 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.11–5.05 (m, 1H), 5.03–4.94 (m, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.63–2.39 (m, 20H), 1.97–1.88 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 4H), 1.69–1.62 (m, 5H), 1.55 (s, 3H), 1.49–1.42 (m, 2H), 1.17 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.54, 158.19, 146.06, 135.80, 131.36, 130.68, 127.21, 126.61, 124.88, 114.56 (2×CH), 111.92, 67.67, 57.96, 56.62, 55.66, 52.62 (2×CH₂), 43.90 (2×CH₃), 42.60, 41.37, 27.28, 25.78, 23.43, 23.30, 23.16, 23.07, 17.72。HRMS (ESI+): calculated for C₃₁H₅₁N₃O [M + H]⁺ 482.4110, found 482.4101。

化合物 24 的制备

以化合物 2 (63.6 mg, 0.163 mmol) 和 *N,N'*-二甲基-1,3-丙二胺 (203 μL, 1.62 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 24, 为黄色油状物 (56.5 mg, 87%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.09 (m, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.03–3.95 (m, 2H), 3.37–3.31 (m, 2H), 2.98–2.84 (m, 2H), 2.60–2.36 (m, 5H), 2.33–2.24 (m, 3H), 2.00–1.92 (m, 2H), 1.85–1.67 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.84, 145.92, 136.05, 131.38, 130.90, 127.30 (2×CH), 126.43, 124.83, 114.54 (2×CH), 112.03, 67.10, 55.01, 47.70, 45.12, 43.16, 42.98, 42.60, 41.31, 26.45, 25.82 (2×CH₂), 23.29, 23.17, 21.76, 17.75。HRMS ((ESI+): calculated for C₂₇H₄₄N₂O [M + H]⁺ 413.3532, found 413.3523。

化合物 25 的制备

以化合物 2 (47 mg, 0.12 mmol) 和 2-(甲硫基)乙胺 (55.8 μL, 0.600 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 24 的方法, 制备得到化合物 25, 为黄色油状物 (23.2 mg, 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.13–5.07 (m, 1H), 5.05–4.98 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.73–2.61 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.10–2.10 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.86–1.77 (m, 2H), 1.73–1.69 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.20, 146.07, 135.81, 131.38, 130.70, 127.22 (2×CH), 126.62, 124.89, 114.58 (2×CH), 111.93, 67.75, 49.10, 47.65, 42.61, 41.38, 34.12,

27.11, 26.51, 25.79, 23.43, 23.31, 17.73, 15.36. HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₅H₃₉NOS [M + H]⁺ 402.2831, found 402.2822.

化合物 26 的制备

以化合物 2 (60.65 mg, 0.155 mmol) 和 *N,N,N'*-三甲基-1,3-丙二胺 (113.5 μL, 0.775 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 24 的方法, 制备得到化合物 26, 为黄色油状物 (46.3 mg, 70%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.09 (m, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.07–2.97 (m, 6H), 2.73–2.69 (m, 9H), 2.07–1.92 (m, 4H), 1.90–1.81 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.44 (m, 2H), 1.19 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.47, 147.29, 136.65, 132.13, 131.99, 128.20 (2×CH), 127.92, 125.94, 115.55 (2×CH), 112.30, 68.20, 57.45, 43.87, 43.81, 43.55 (3×CH₃), 42.54, 40.78, 27.58, 25.89, 24.35, 23.84, 22.92, 21.62, 17.69. HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₈H₄₆N₂O [M + H]⁺ 427.3688, found 427.3679.

化合物 27 的制备

以化合物 2 (67.1 mg, 0.171 mmol) 和 *N,N,N'*-三甲基二丙撑三胺 (208 μL, 1.03 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 5 的方法, 制备得到化合物 27, 为黄色油状物 (58.3 mg, 72%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.16–5.09 (m, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.38–3.31 (m, 2H), 2.99–2.84 (m, 2H), 2.82–2.61 (m, 5H), 2.56–2.36 (m, 7H), 2.34–2.23 (m, 3H), 2.00–1.90 (m, 2H), 1.85–1.72 (m, 8H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.79, 145.96, 136.06, 131.41, 130.97, 127.29 (2×CH), 126.44, 124.82, 114.48 (2×CH), 112.00, 66.92, 55.61, 54.00, 53.58, 53.38, 47.60, 42.61 (2×CH₃), 41.32, 40.89, 39.50, 33.14, 26.52, 25.81, 23.32, 23.28, 22.09, 20.99, 17.73. HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₁H₅₃N₃O [M + H]⁺ 484.4267, found 484.4258.

化合物 28 的制备

以化合物 2 (56 mg, 0.143 mmol) 和 *N'*-[3-(二甲氨基)丙基]-*N,N*-二甲基-1,3-丙二胺 (159 μL, 0.715 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 24 的方法, 制备得到化合物 28, 为黄色凝胶 (67.1 mg, 94%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.32–7.27 (m, 2H), 6.91–6.83 (m, 2H), 6.27 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.14–6.05 (m, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.16–5.08 (m, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.12–3.98 (m, 2H), 3.50–3.38 (m, 3H), 3.21–2.97 (m, 9H), 2.87–2.72 (m, 10H), 2.24–1.73 (m, 10H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.50–1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.57, 159.37, 147.28, 136.63, 131.99, 128.21, 127.90, 127.88, 125.92, 115.56, 115.54, 112.30, 68.53, 67.96, 51.59, 51.37, 51.32, 43.55 (2×CH₃), 43.41, 43.40, 43.35 (2×CH₃), 42.53, 27.13, 25.89, 25.87, 24.34, 23.83, 20.73, 17.68, 17.66. HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₂H₅₅N₃O [M + H]⁺ 498.4423, found 498.4411.

化合物 29 的制备

以化合物 2 (50 mg, 0.128 mmol) 和三(2-氨基乙基)胺 (96 μL, 0.639 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 24 的方法, 制备得到化合物 29, 为黄色凝胶 (37.4 mg, 64%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05–5.01 (m, 2H), 4.02 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.18–3.01 (m, 8H), 2.87–2.72 (m, 6H), 2.00–1.82 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.44 (m, 2H), 1.19 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.44, 147.28, 136.62, 132.11, 132.00, 128.18 (2×CH), 127.91, 125.92, 115.53 (2×CH), 112.29, 68.13, 52.53 (2×CH₂), 51.52, 46.28, 43.54 (3×CH₂), 42.53, 38.07, 27.52, 25.89, 24.42, 24.34, 23.84, 17.67. HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₈H₄₈N₄O [M + H]⁺ 457.3906, found 457.3890.

化合物 30 的制备

以化合物 2 (36.7 mg, 0.094 mmol) 和 1,4,8,11-四氮杂环十四烷 (147 μL, 0.75 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 24 的方法, 制备得到化合物 30, 为黄色凝胶 (29.8 mg, 62%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.10 (m, 1H), 5.05–4.99 (m, 2H), 4.08–3.98 (m, 2H), 3.58–3.35 (m, 2H), 3.24–3.09 (m, 6H), 2.99–2.50 (m, 10H), 2.00–1.64 (m, 13H), 1.57 (s, 3H), 1.50–1.44 (m, 2H), 1.20 (s, 3H). ¹³C NMR (100

MHz,) δ 159.55, 147.28, 136.67, 132.09, 132.00, 128.22 (2 $\times$ CH), 127.89, 125.92, 115.56 (2 $\times$ CH), 112.30, 68.42, 54.07, 51.98, 51.76, 50.65, 50.44, 47.44 (2 $\times$ CH₂), 45.94, 45.76, 43.55, 42.54, 28.04, 25.89, 25.47, 24.35, 23.84, 23.36, 21.34, 17.68. HRMS ((ESI+): calculated for C₃₂H₅₄N₄O [M + H]⁺ 511.4376, found 511.4367.

化合物 31 的制备

5 以化合物 2 (56 mg, 0.143 mmol) 和 1,4,7,10,13-五氮杂环十五烷 (176.3 μ L, 0.715 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 24 的方法, 制备得到化合物 31, 为黄色凝胶 (68.8 mg, 92%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.26 (dd, J = 8.5, 3.4 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 6.24 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 16.3, 2.1 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.12–5.06 (m, 1H), 5.03–4.95 (m, 2H), 4.07–3.39 (m, 10H), 3.15–2.60 (m, 14H), 1.97–1.89 (m, 2H), 1.80–1.60 (m, 7H), 1.55 (s, 3H), 1.48–1.42 (m, 2H), 1.17 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.55, 147.27, 136.70, 136.60, 132.00, 128.25, 128.20, 127.91, 127.87, 125.91, 115.52, 112.31, 10 68.66, 52.22, 51.95, 51.22, 48.04, 47.79, 46.85, 46.72, 46.22, 45.54, 45.09, 44.88, 43.55, 42.53, 28.23, 25.90, 24.34, 23.83, 22.49, 17.69. HRMS (ESI+): calculated for C₃₂H₅₃N₅O [M + H]⁺ 526.4485, found 526.4476.

化合物 32 的制备

将化合物 5 (31.7 mg, 0.089 mmol) 溶于甲醇 (8 mL) 中, 然后加入碘甲烷 (1 mL), 将反应混合物在 15 室温下搅拌过夜。反应完成后, 将反应混合物用正丁醇稀释并用水萃取两次。将有机相在减压条件下浓缩。粗产物通过 RP-HPLC 纯化, 得到化合物 32, 为黄色凝胶 (31.6 mg, 72%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.09 (m, 1H), 5.06–4.97 (m, 2H), 4.06 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.46–3.38 (m, 2H), 3.14 (s, 9H), 2.04–1.82 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.38, 147.29, 136.72, 132.23, 131.99, 128.21 (2 $\times$ CH), 127.90, 125.94, 115.56 (2 $\times$ CH), 112.30, 67.93, 67.54, 20 53.54, 53.50, 53.46, 43.55, 42.54, 27.17, 25.88, 24.35, 23.84, 21.10, 17.67. HRMS (ESI+): calculated for C₂₅H₄₀INO [M - I]⁺ 370.3104, found 370.3105.

化合物 33 的制备

以化合物 6 (31.3 mg, 0.082 mmol) 和碘甲烷 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 32 的方法, 制备 25 得到化合物 33, 为黄色凝胶 (34.7 mg, 83%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.08 (m, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.06 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.41–3.31 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 1.99–1.83 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.36–1.31 (m, 6H), 1.19 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.34, 147.29, 136.76, 132.28, 131.99, 128.22 (2 $\times$ CH), 127.89, 125.94, 115.56 (2 $\times$ CH), 112.30, 67.89, 61.22, 57.61, 30 57.58, 57.54, 43.55, 42.54, 27.08, 25.88, 24.35, 23.85, 20.16, 17.67, 9.12, 8.01. HRMS (ESI+): calculated for C₂₇H₄₄INO [M - I]⁺ 398.3417, found 398.3418.

化合物 34 的制备

以化合物 7 (34.5 mg, 0.078 mmol) 和碘甲烷 (1 mL) 为起始原料, 根据合成化合物 32 的方法, 制备 35 得到化合物 34, 为黄色油状物 (37 mg, 81%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.13–5.06 (m, 1H), 5.03–4.95 (m, 2H), 4.04 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.36–3.30 (m, 2H), 3.28–3.21 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 1.98–1.78 (m, 6H), 1.73–1.61 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.49–1.34 (m, 6H), 1.18–1.15 (m, 3H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.30, 147.28, 136.76, 132.29, 131.98, 128.24 (2 $\times$ CH), 127.88, 125.94, 115.56 (2 $\times$ CH), 112.30, 67.71, 62.71, 62.68, 62.65, 62.07, 43.55, 42.54, 26.96, 25.89, 25.12 (2 $\times$ CH₂), 24.35, 40 23.86, 20.74, 20.72, 20.14, 17.68, 13.93 (2 $\times$ CH₃). HRMS (ESI+): calculated for C₃₁H₅₂INO [M - I]⁺ 454.4043, found 454.4043.

化合物 35 的制备

以 13 (45.6 mg, 0.139 mmol), 1H-吡啶-1-甲脒盐酸盐 (61.2 mg, 0.418 mmol) 和 DIPEA (138 μ L, 0.835 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 38 的方法, 制备得到化合物 35, 为黄色凝胶 (30.6 mg, 55%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.16–5.09 (m, 1H), 5.05–4.98 (m, 2H), 4.00 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 45

3.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.00–1.92 (m, 2H), 1.88–1.74 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.50–1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 159.54, 158.70, 147.28, 136.55, 132.03, 131.97, 128.15 (2 $\times$ CH), 127.94, 125.92, 115.51 (2 $\times$ CH), 112.28, 68.36, 43.53, 42.53, 42.17, 27.46, 26.76, 25.88, 24.33, 23.84, 17.67. HRMS (ESI $^{+}$): calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^{+}$ 370.2858, found 370.2849.

5 化合物 **36** 的制备

将补骨脂酚 (93.5 mg, 0.357 mmol) 溶于丙酮 (10 mL) 中, 然后加入碳酸钾 (123.5 mg, 0.893 mmol) 和溴代乙酸乙酯 (81 μL , 0.081 mmol)。将反应混合物回流搅拌 3 h。反应完成后, 将所得混合物用乙酸乙酯稀释并用水萃取两次。将有机相在减压条件下浓缩。粗产物通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 6: 1, v/v) 纯化, 得到化合物 **36** 为淡黄色油状 (114.1 mg, 93%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.26 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.88 (dd, $J = 17.4$, 10.7 Hz, 1H), 5.14–5.07 (m, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.52–1.47 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.03, 157.02, 145.96, 136.51, 131.85, 131.40, 127.31 (2 $\times$ CH), 126.43, 124.86, 114.80 (2 $\times$ CH), 112.02, 65.64, 61.46, 42.64, 41.35, 25.78, 23.42, 23.31, 17.72, 14.25. HRMS (ESI $^{+}$): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^{+}$ 343.2273, found 343.2265.

15 化合物 **38** 的制备

将化合物 **36** (121.8 mg, 0.356 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 然后加入 LiOH (34.1 mg, 1.42 mmol) 水溶液 (5 mL)。将反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时。然后将所得混合物用乙酸酸化, 用正丁醇和水萃取两次。合并的有机相在减压下浓缩, 得到粗产物 **37**。化合物 **37** 未经进一步纯化即直接用于下一步反应。

20 将化合物 **37** 溶于无水 DMF (8 mL) 中, 然后加入 HATU (405.6 mg, 1.07 mmol), H-Arg-OMe $\cdot$ 2HCl (278.6 mg, 1.07 mmol), HOBt (144.1 mg, 1.07 mmol), EDC $\cdot$ HCl (204.5 mg, 1.07 mmol) 和 DIPEA (470.1 μL , 2.84 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 48 小时。反应完成后, 将反应混合物用正丁醇和水萃取两次。将有机相在减压条件下浓缩。所得粗产物通过 RP-HPLC 纯化, 获得化合物 **38**, 为黄色胶状 (122.4 mg, 71%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.07 (br, 3H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 17.5$, 10.7 Hz, 1H), 5.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.06–4.96 (m, 2H), 4.64–4.42 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 55.2$ Hz, 2H), 2.01–1.91 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.18 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 173.31, 171.43, 158.65, 158.29, 147.19, 137.37, 133.23, 132.02, 128.28 (2 $\times$ CH), 127.71, 125.90, 115.96 (2 $\times$ CH), 112.37, 68.17, 52.94, 52.84, 43.59, 42.51, 41.77, 29.49, 26.23, 25.88, 24.34, 23.79, 17.67. HRMS (ESI $^{+}$): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^{+}$ 485.3128, found 485.3125.

30 化合物 **39** 的制备

以 **36** (40.9 mg, 0.119 mmol), HATU (136 mg, 0.358 mmol), H-Arg-NH $_2$ $\cdot$ 2HCl (93.9 mg, 0.358 mmol), HOBt (48.2 mg, 0.358 mmol), EDC $\cdot$ HCl (68.4 mg, 0.358 mmol) 和 DIPEA (157.9 μL , 0.955 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **38** 的方法, 制备得到化合物 **39**, 为黄色凝胶 (30.6 mg, 55%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 17.5$, 10.8 Hz, 1H), 5.16–5.08 (m, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.60–4.56 (m, 2H), 4.52–4.48 (m, 1H), 3.21–3.14 (m, 2H), 1.99–1.72 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.63–1.55 (m, 5H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 171.14, 158.63, 158.20, 147.19, 137.43, 133.29, 132.03, 128.33 (2 $\times$ CH), 127.70, 125.91, 115.93, 112.38, 101.33, 68.22, 53.31, 43.60, 42.51, 41.88, 30.52, 26.13, 25.87, 24.34, 23.80, 17.67. HRMS (ESI $^{+}$): calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^{+}$ 470.3131, found 470.3127.

40 化合物 **40** 的制备

以 **36** (99.6 mg, 0.291 mmol), HATU (221.2 mg, 0.582 mmol), H-His-OMe $\cdot$ 2HCl (140.8 mg, 0.582 mmol), HOBt (78.4 mg, 0.582 mmol), EDC $\cdot$ HCl (111.2 mg, 0.582 mmol) 和 DIPEA (288 μL , 1.74 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **38** 的方法, 制备得到化合物 **40**, 为黄色凝胶 (87.4 mg, 64%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98–6.84 (m, 3H), 6.28 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 17.5$, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.08 (m, 1H), 5.07–4.98 (m, 2H), 4.83–4.79 (m, 1H), 4.54–4.46

(m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.26–3.09 (m, 2H), 2.00–1.92 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 171.02, 169.03, 156.31, 145.80, 136.84, 134.51, 132.11, 131.46, 130.82, 127.41 (2 $\times$ CH), 126.20, 124.78, 116.80, 114.87 (2 $\times$ CH), 112.14, 67.23, 52.96, 51.77, 42.66, 41.28, 28.11, 25.83, 23.28, 23.24, 17.76. HRMS ((ESI+): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 466.2706, found 466.2698.

5 化合物 41 的制备

以 36 (50 mg, 0.146 mmol), HATU (111 mg, 0.292 mmol), H-Lys(Boc)-OMe·HCl (108.3 mg, 0.365 mmol), HOBt (39.3 mg, 0.292 mmol), EDC·HCl (55.8 mg, 0.292 mmol) 和 DIPEA (144.8 μL , 0.876 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 38 的方法, 制备得到化合物 41, 为黄色凝胶 (72.5 mg, 82%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 5.13–4.94 (m, 3H), 4.72–4.60 (m, 1H), 4.57–4.44 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.10–2.98 (m, 2H), 1.96–1.71 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.50–1.43 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.31–1.23 (m, 2H), 1.18 (s, 3H). HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 579.3410, found 579.3398.

化合物 42 的制备

15 以 36 (48 mg, 0.14 mmol), HATU (133.9 mg, 0.352 mmol), H-Ala-OMe·HCl (59 mg, 0.423 mmol) 和 DIPEA (186 μL , 1.13 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 44 的方法, 制备得到粗产物化合物 42。反应完成后, 将所得混合物用乙酸乙酯稀释并用水萃取两次。将有机相在减压条件下浓缩。粗产物通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 2: 1, v/v) 纯化, 得到化合物 42 为无色透明凝胶 (45.2 mg, 81%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 5.15–5.07 (m, 1H), 5.06–4.96 (m, 2H), 4.76–4.63 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.99–1.90 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.51–1.45 (m, 5H), 1.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.07, 167.93, 156.28, 145.85, 136.84, 132.22, 131.47, 127.47 (2 $\times$ CH), 126.26, 124.81, 114.87 (2 $\times$ CH), 112.12, 67.41, 52.71, 47.70, 42.68, 41.32, 25.82, 23.33, 23.30, 18.48, 17.75. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 400.2488, found 400.2471.

25 化合物 43 的制备

以 36 (79.5 mg, 0.232 mmol), HATU (176.5 mg, 0.464 mmol), H-Lys(Fmoc)-OH·HCl (243.1 mg, 0.58 mmol) 和 DIPEA (230 μL , 1.39 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 44 的方法, 制备得到化合物 43, 为无色透明凝胶 (155.5 mg, 98%)。 HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 679.3747, found 679.3727.

化合物 44 的制备

30 以 36 (89.3 mg, 0.261 mmol), HATU (198.3 mg, 0.522 mmol), H-Arg-Arg-OMe·2HCl (217.7 mg, 0.522 mmol) 和 DIPEA (174 μL , 1.04 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 38 的方法, 制备得到化合物 44, 为白色胶状固体 (166 mg, 98%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.09 (m, 1H), 5.07–4.98 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.52–4.44 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.25–3.12 (m, 4H), 2.01–1.86 (m, 4H), 1.83–1.62 (m, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.52–1.45 (m, 2H), 1.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 173.80, 173.51, 171.21, 158.69, 158.24 (2 $\times$ C), 147.19, 137.46, 133.28, 132.05, 128.33 (2 $\times$ CH), 127.68, 125.90, 115.91 (2 $\times$ CH), 112.39, 68.08, 53.94, 53.17, 52.90, 43.60, 42.51, 41.93, 41.78, 30.28, 29.49, 26.17, 26.08, 25.87, 24.34, 23.79, 17.67. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 641.4139, found 641.4130.

化合物 45 的制备

40 以 36 (54.7 mg, 0.160 mmol), HATU (121.7 mg, 0.32 mmol), H-Arg-Arg-Arg-OMe·2HCl (160.2 mg, 0.32 mmol) 和 DIPEA (158.4 μL , 0.96 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 44 的方法, 制备得到化合物 45, 为白色凝胶 (118.5 mg, 93%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.09 (m, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.49–4.36 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.22–3.16 (m, 6H), 1.98–1.63 (m, 17H), 1.57 (s, 3H), 1.52–1.45 (m, 2H), 1.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 174.00, 173.78, 173.58, 171.42, 158.65, 158.22 (3 $\times$ C), 147.16, 137.41, 133.20, 132.03, 128.33, 127.66, 125.88, 115.86 (2 $\times$ CH), 112.40, 101.32, 68.02,

54.23, 54.12, 53.30, 52.87, 43.59, 42.49, 41.90, 41.85, 41.80, 30.11, 30.06, 29.41, 26.21, 26.15, 26.11, 25.88, 24.33, 23.75, 17.67. HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₉H₆₄N₁₂O₆ [M + H]⁺ 797.5150, found 797.5121.

化合物 46 的制备

以 **36** (48 mg, 0.14 mmol), HATU (160.7 mg, 0.423 mmol), H-Met-OMe·HCl (84.4 mg, 0.423 mmol) 和 DIPEA (186 μL, 1.13 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **42** 的方法, 制备得到化合物 **46**, 为无色透明凝胶 (50.4 mg, 78%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 5.13–5.05 (m, 1H), 5.04–4.97 (m, 2H), 4.84–4.74 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.53–2.43 (m, 2H), 2.25–1.89 (m, 7H), 1.66 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.18 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.01, 168.32, 156.23, 145.84, 136.89, 132.28, 131.47, 127.49 (2×CH), 126.23, 124.80, 114.83 (2×CH), 112.13, 67.39, 52.78, 51.12, 42.68, 41.32, 31.54, 29.95, 25.82, 23.33, 23.30, 17.75, 15.54. HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₆H₃₇NO₄S [M + H]⁺ 460.2522, found 460.2507.

化合物 47 的制备

将 **43** (76 mg, 0.112 mmol) 溶于无水 DMF (4 mL) 中, 然后加入哌啶 (1 mL), 将反应混合物在室温下搅拌 0.5 h。反应完成后, 将所得混合物用正丁醇稀释并用水萃取两次。将有机相在减压条件下浓缩。粗产物通过 RP-HPLC 纯化, 得到化合物 **47** 为黄色凝胶 (38.2 mg, 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (dd, *J* = 19.6, 8.5 Hz, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.24 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.06–4.97 (m, 2H), 4.70–4.59 (m, 1H), 4.57–4.40 (m, 2H), 3.77–3.67 (m, 3H), 2.88 (s, 2H), 1.98–1.62 (m, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.52–1.34 (m, 4H), 1.18 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.28, 168.63, 156.25, 145.82, 136.86, 132.22, 131.46, 127.46 (2×CH), 126.23, 124.79, 114.94 (2×CH), 112.13, 67.32, 52.76, 51.48, 42.67, 41.30, 39.19, 31.97, 27.08, 25.83 (2×CH₂), 23.29, 22.46, 17.76. HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₇H₄₀N₂O₄ [M + H]⁺ 457.3066, found 457.3050.

化合物 49 的制备

以 **38** (43.2 mg, 0.092 mmol), HATU (69.9 mg, 0.184 mmol), H-Arg-NH₂·2HCl (45.2 mg, 0.184 mmol), HOBT (24.8 mg, 0.184 mmol), EDC·HCl (35.2 mg, 0.184 mmol) 和 DIPEA (91.9 μL, 0.551 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **38** 的方法, 制备得到化合物 **49**, 为黄色凝胶 (26.6 mg, 47%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.28 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.09 (m, 1H), 5.06–4.99 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.50–4.45 (m, 1H), 4.42–4.36 (m, 1H), 3.21–3.15 (m, 4H), 2.01–1.74 (m, 6H), 1.69–1.61 (m, 7H), 1.57 (s, 3H), 1.52–1.45 (m, 2H), 1.20 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 176.28, 173.66, 171.35, 158.70, 158.25 (2×C), 147.18, 137.44, 133.25, 132.04, 128.33 (2×CH), 127.68, 125.90, 115.92 (2×CH), 112.39, 68.11, 54.06, 53.89, 43.60, 42.51, 41.88, 41.86, 30.36, 30.10, 26.23, 26.03, 25.87, 24.34, 23.80, 17.67. HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₂H₅₁N₉O₄ [M + H]⁺ 626.4142, found 626.4135.

化合物 50 的制备

以 **38** (93 mg, 0.192 mmol), HATU (218.9 mg, 0.576 mmol), H-His-OMe·2HCl (139.4 mg, 0.576 mmol), HOBT (77.6 mg, 0.576 mmol), EDC·HCl (110.1 mg, 0.576 mmol) 和 DIPEA (190.3 μL, 1.15 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **49** 的方法, 制备得到化合物 **50**, 为黄色凝胶 (60.6 mg, 51%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 6.28 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.09 (m, 1H), 5.06–4.99 (m, 2H), 4.73–4.67 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.53–4.48 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.20–3.02 (m, 4H), 2.01–1.70 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.63–1.56 (m, 5H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.20 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 173.51, 172.65, 171.12, 168.75, 158.60, 158.20, 158.17, 147.16, 137.36, 135.88, 133.19, 133.01, 132.04, 128.33, 127.66, 125.88, 118.33, 115.88, 112.40, 68.06, 53.68, 53.02, 43.60, 42.49, 41.83, 38.88, 30.22, 28.99, 26.02, 25.90, 24.33, 23.73, 17.68. HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₃H₄₇N₇O₅ [M + H]⁺ 622.3717, found 622.3692.

化合物 65 和 51 的制备

将化合物 **38** (63.7 mg, 0.131 mmol) 溶于无水 DMF (8 mL) 中, 然后加入 HATU (124.9 mg, 0.329 mmol),

H-Lys(Fmoc)-OH·HCl (137.7 mg, 0.329 mmol), 和 DIPEA (130 μ L, 0.789 mmol)。根据合成化合物 43 的方法, 制备得到化合物 65。反应完成后, 将反应混合物用正丁醇和水萃取两次。将有机相在减压条件下浓缩。化合物 65 未经进一步纯化即用于下一步反应。随后, 将粗产物 65 溶于无水 DMF (4 mL) 中, 加入哌啶 (1 mL), 根据合成 47 的方法, 制备得到 51, 为橙色凝胶 (44.5 mg, 55%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.14–5.09 (m, 1H), 5.07–5.00 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.50–4.42 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.25–3.17 (m, 2H), 2.92–2.82 (m, 2H), 2.01–1.89 (m, 4H), 1.78–1.62 (m, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.52–1.45 (m, 4H), 1.20 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 173.89, 173.75, 171.25, 158.66, 158.24 (2 $\times$ C), 147.17, 137.38, 133.18, 132.04, 128.34 (2 $\times$ CH), 127.66, 125.88, 115.87 (2 $\times$ CH), 112.40, 67.97, 54.04, 53.17, 52.86, 43.60, 42.50, 41.87, 40.40, 31.67, 30.19, 27.78, 26.08, 25.90, 24.34, 23.73, 23.69, 17.68。HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₃H₅₂N₆O₅ [M + H]⁺ 613.4077, found 613.4056。

化合物 52 的制备

以 38 (40 mg, 0.083 mmol), HATU (62.8 mg, 0.165 mmol), *N,N*-二乙基-1,3-丙二胺 (78.1 μ L, 0.495 mmol) 和 DIPEA (68.2 μ L, 0.413 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 38 的方法, 制备得到化合物 52, 为黄色凝胶 (43.2 mg, 89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02–4.95 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.32–4.26 (m, 1H), 3.28–3.26 (m, 2H), 3.17–3.02 (m, 8H), 1.97–1.69 (m, 6H), 1.68–1.55 (m, 5H), 1.54 (s, 3H), 1.48–1.42 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.16 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.59 (2 $\times$ C), 156.81, 156.48, 145.79, 136.69, 131.87, 131.42, 127.40, 126.23, 124.78, 114.94, 114.91, 112.10, 100.00, 60.53, 58.51, 58.44, 50.85 (2 $\times$ CH₂), 46.34, 42.63 (2 $\times$ CH₂), 41.27, 25.81 (2 $\times$ CH₂), 23.28, 23.21, 21.18, 17.75, 14.29, 8.43 (2 $\times$ CH₃)。HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₃H₅₄N₆O₃ [M + H]⁺ 583.4336, found 583.4327。

化合物 53 的制备

以 38 (48 mg, 0.101 mmol), HATU (115.3 mg, 0.303 mmol), (S)-N-((3-(3-氟-4-哌嗪-1-基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)-乙酰胺 (85.0 mg, 0.253 mmol), HOBT (46.4 mg, 0.303 mmol), EDC·HCl (58.3 mg, 0.303 mmol) 和 DIPEA (133.7 μ L, 0.809 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 38 的方法, 制备得到化合物 53, 为黄色凝胶 (32.4 mg, 41%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.50 (dd, J = 14.5, 2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.14–5.09 (m, 1H), 5.05–4.97 (m, 3H), 4.83–4.74 (m, 2H), 4.61–4.56 (m, 2H), 4.11 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.92–3.75 (m, 3H), 3.73–3.61 (m, 2H), 3.55 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.28–3.14 (m, 2H), 3.10–2.93 (m, 4H), 1.99–1.74 (m, 7H), 1.67–1.60 (m, 5H), 1.57 (s, 3H), 1.50–1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 174.06, 171.20, 170.77, 158.61, 158.17, 158.03, 156.56, 155.59, 147.17, 137.45, 137.00, 135.38, 133.30, 132.03, 128.35, 127.66, 125.90, 120.85, 115.97, 115.49, 112.40, 108.55, 108.29, 73.46, 68.16, 49.85, 48.34 (2 $\times$ CH₂), 46.95, 43.59 (2 $\times$ CH₂), 43.52, 43.14, 42.49, 41.96, 30.28, 25.89 (2 $\times$ CH₃), 24.34, 23.78, 22.46, 17.69。

化合物 55 的制备

以 40 (66.4 mg, 0.143 mmol), HATU (108.5 mg, 0.285 mmol), H-His-OMe·2HCl (86.3 mg, 0.357 mmol), HOBT (38.4 mg, 0.285 mmol), EDC·HCl (54.5 mg, 0.285 mmol) 和 DIPEA (141.4 μ L, 0.856 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 40 的方法, 制备得到化合物 55, 为黄色凝胶 (41.2 mg, 48%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.28 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 40.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 25.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.17 (dd, J = 64.9, 16.3 Hz, 2H), 5.88 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.12–4.94 (m, 4H), 4.74–4.64 (m, 2H), 4.55–4.41 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.19–3.06 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.98–1.89 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.49–1.41 (m, 2H), 1.17 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 172.47, 172.35, 171.08, 158.18, 147.18, 137.45, 135.76, 135.63, 133.24, 132.74, 132.03, 132.00, 128.31, 127.68, 125.90, 118.32, 118.16, 115.90, 115.87, 112.38, 97.37, 68.14, 53.66, 53.09, 43.60, 42.50, 38.88, 29.25, 28.52, 25.87, 24.34, 23.78, 17.67。HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₃H₄₂N₆O₅ [M + H]⁺ 603.3295, found 603.3278。

化合物 66 和 56 的制备

以 **40** (89.9 mg, 0.193 mmol), HATU (220.1 mg, 0.597 mmol), H-Lys(Fmoc)-OH·HCl (242.7 mg, 0.597 mmol) 和 DIPEA (255 μ L, 1.54 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **51** 的方法, 制备得到化合物 **56**, 为黄色凝胶 (39.5 mg, 35%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.09 (m, 1H), 5.08–5.02 (m, 2H), 4.70–4.63 (m, 1H), 4.55–4.43 (m, 3H), 3.74–3.69 (m, 3H), 3.19–3.03 (m, 2H), 2.91–2.83 (m, 2H), 1.98–1.92 (m, 2H), 1.77–1.55 (m, 10H), 1.52–1.42 (m, 4H), 1.20 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 173.64, 173.24, 171.21, 158.21, 147.17, 137.35, 136.19, 133.14, 132.04, 128.31 (2 $\times$ CH), 127.69, 125.88, 117.97, 115.86 (2 $\times$ CH), 112.40, 101.32, 67.99, 54.49, 53.11, 52.86, 43.60, 42.50, 40.41, 31.79, 29.93, 27.77, 25.90, 24.34, 23.74, 23.57, 17.69。HRMS ((ESI+): calculated for C₃₃H₄₇N₅O₅ [M + H]⁺ 594.3655, found 594.3637。

化合物 **58** 的制备

以 **44** (74.7 mg, 0.119 mmol), HATU (135.9 mg, 0.358 mmol), H-Arg-NH₂·2HCl (93.7 mg, 0.358 mmol), HOBT (47.6 mg, 0.358 mmol), EDC·HCl (68.5 mg, 0.358 mmol) 和 DIPEA (157.6 μ L, 0.953 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **38** 的方法, 制备得到化合物 **58**, 为黄色凝胶 (66.6 mg, 70%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.07–4.92 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.49–4.32 (m, 3H), 3.22–3.15 (m, 6H), 2.00–1.73 (m, 8H), 1.66 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.20 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 176.33, 173.84, 171.47, 169.92, 158.69, 158.24 (3 $\times$ C), 147.17, 137.43, 133.22, 132.04, 128.33, 127.67, 125.89, 115.89 (2 $\times$ CH), 112.40, 101.33, 68.08, 54.48, 54.25, 53.93, 43.60 (3 $\times$ CH₂), 42.50, 41.84, 30.42, 30.07, 29.87, 26.24, 26.14, 25.88, 24.34 (2 $\times$ CH₂), 23.77, 17.68。HRMS (ESI+): calculated for C₃₈H₆₃N₁₅O₅ [M + H]⁺ 782.5153, found 782.5142。

化合物 **59** 的制备

以 **44** (38.9 mg, 0.061 mmol), HATU (69.3 mg, 0.182 mmol), (S)-N-((3-(3-氟-4-哌嗪-1-基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)-乙酰胺 (40.9 mg, 0.122 mmol), HOBT (27.9 mg, 0.182 mmol), EDC·HCl (35.7 mg, 0.182 mmol) 和 DIPEA (80.3 μ L, 0.486 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **38** 的方法, 制备得到化合物 **59**, 为黄色凝胶 (23.2 mg, 41%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09–7.01 (m, 1H), 6.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.97–5.82 (m, 1H), 5.16–5.09 (m, 1H), 5.08–4.95 (m, 3H), 4.79–4.46 (m, 3H), 4.11 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88–3.50 (m, 6H), 3.30–2.84 (m, 10H), 2.05–1.72 (m, 8H), 1.72–1.53 (m, 11H), 1.51–1.43 (m, 2H), 1.20 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 174.10, 173.42, 171.61, 171.26, 169.98, 158.68, 158.25, 158.24, 156.61, 147.17 (2 $\times$ CH), 137.43, 137.04, 134.99, 133.22, 132.05, 128.34 (2 $\times$ CH), 127.67, 125.89 (2 $\times$ CH), 115.89 (2 $\times$ CH), 113.39, 112.40, 73.50, 53.95, 50.16, 49.71, 48.34 (2 $\times$ CH₂), 48.33 (2 $\times$ CH₂), 48.32, 43.60, 43.13, 42.50, 41.91, 41.84, 30.22, 29.92, 25.96, 25.88 (2 $\times$ CH₂), 24.34, 23.78, 22.44, 17.68。HRMS (ESI+): calculated for C₄₈H₆₉FN₁₂O₇ [M + H]⁺ 945.5474, found 945.5457。

化合物 **60** 的制备

以 **44** (52.6 mg, 0.084 mmol), HATU (63.8 mg, 0.168 mmol), H-Arg-Arg-OMe·2HCl (70.1 mg, 0.168 mmol) 和 DIPEA (55.5 μ L, 0.336 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **44** 的方法, 制备得到化合物 **60**, 为白色泡沫状物 (43.3 mg, 55%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.45–4.34 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.23–3.15 (m, 8H), 1.99–1.86 (m, 6H), 1.83–1.70 (m, 6H), 1.69–1.61 (m, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.20 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 174.08, 173.97, 173.86, 173.59, 171.51, 158.68 (2 $\times$ C), 158.67 (2 $\times$ C), 158.22, 147.15, 137.40, 133.19, 132.03, 128.32 (2 $\times$ CH), 127.65, 125.88, 115.87 (2 $\times$ CH), 112.39, 68.04, 54.39, 54.28, 54.25, 53.36, 52.88, 43.59 (2 $\times$ CH₂), 42.48, 41.92, 41.85, 41.80, 30.16, 29.98, 29.89, 29.40, 26.28, 26.17, 26.15, 26.13, 25.88, 24.33, 23.74, 17.67。HRMS (ESI+): calculated for C₄₅H₇₆N₁₆O₇ [M + 2H]²⁺ 477.3120, found 477.3114。

化合物 **61** 的制备

以 **44** (67.2 mg, 0.107 mmol), HATU (101.9 mg, 0.268 mmol), H-Arg-Arg-NH₂·2HCl (107.8 mg, 0.268 mmol) 和 DIPEA (141.8 μL, 0.858 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **60** 的方法, 制备得到化合物 **61**, 为黄色凝胶 (56.8 mg, 57%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.28 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.15–5.09 (m, 1H), 5.06–4.99 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.47–4.41 (m, 1H), 4.38–4.31 (m, 3H), 3.22–3.16 (m, 8H), 2.00–1.85 (m, 6H), 1.82–1.72 (m, 4H), 1.70–1.62 (m, 11H), 1.57 (s, 3H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.20 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 176.35, 174.12, 174.09, 173.89, 171.56, 169.99, 158.69 (4×C), 158.24, 147.16, 137.45, 133.23, 132.04, 128.33 (2×CH), 127.66, 125.89, 115.88 (2×CH), 112.40, 68.08, 54.57, 54.50, 54.39, 54.00, 43.60 (3×CH₂), 42.50, 41.89, 41.84, 30.41, 29.99, 29.96, 29.85, 26.31, 26.23, 26.18, 26.12, 25.88, 24.34, 23.76, 17.67。HRMS (ESI+): calculated for C₄₄H₇₅N₁₇O₆ [M + 2H]²⁺ 469.8122, found 469.8108。

化合物 **63** 的制备

以 **45** (47 mg, 0.059 mmol), HATU (67.3 mg, 0.177 mmol), (S)-N-((3-(3-氟-4-哌嗪-1-基苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲基)-乙酰胺 (49.6 mg, 0.147 mmol), HOBt (27.1 mg, 0.177 mmol), EDC·HCl (33.8 mg, 0.177 mmol) 和 DIPEA (78 μL, 0.472 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **38** 的方法, 制备得到化合物 **63**, 为黄色凝胶 (18.5 mg, 28%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53–7.43 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.03–4.96 (m, 2H), 4.82–4.70 (m, 2H), 4.61–4.53 (m, 2H), 4.47–4.34 (m, 2H), 4.12–4.02 (m, 1H), 3.84–3.64 (m, 4H), 3.55–3.48 (m, 2H), 3.25–3.12 (m, 6H), 3.10–2.82 (m, 5H), 1.97–1.57 (m, 20H), 1.54 (s, 3H), 1.49–1.42 (m, 2H), 1.17 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 174.08, 173.86, 173.56, 171.62, 171.40, 170.11, 158.71, 158.23, 158.22, 156.60, 155.61, 147.15, 137.45, 133.21, 132.04, 128.33, 127.65, 125.88, 120.91, 115.93, 115.91, 115.57, 115.53, 112.41, 108.60, 108.34, 101.31, 73.47, 68.09, 54.34, 54.14, 52.48, 52.21, 51.13, 51.10, 50.16 (2×CH₂), 43.59 (2×CH₂), 43.13, 42.48, 41.93, 41.84, 30.12, 30.02, 29.96, 26.19, 26.13, 25.98, 25.88, 24.33, 23.77, 22.46, 17.68。

化合物 **64** 的制备

以 **45** (53.9 mg, 0.068 mmol), HATU (51.4 mg, 0.135 mmol), H-Arg-Arg-Arg-OMe·2HCl (67.7 mg, 0.135 mmol) 和 DIPEA (67.1 μL, 0.407 mmol) 为起始原料, 根据合成化合物 **60** 的方法, 制备得到化合物 **64**, 为黄色凝胶 (12.9 mg, 16%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.13–5.06 (m, 1H), 5.05–4.95 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.42–4.29 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.21–3.14 (m, 12H), 1.96–1.82 (m, 8H), 1.80–1.60 (m, 21H), 1.55 (s, 3H), 1.49–1.42 (m, 2H), 1.17 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 174.26, 174.14, 173.97, 173.60, 173.01, 171.69, 170.23, 158.67 (6×C), 158.22, 147.14, 137.39, 133.16, 132.05, 128.35, 128.33, 127.64, 125.87, 115.84 (2×CH), 112.42, 68.01, 61.55 (5×CH), 53.40, 52.89, 43.60 (5×CH₂), 42.48, 41.88, 41.80, 30.17, 30.00, 29.88, 29.68, 29.38, 26.29, 26.18, 25.90 (4×CH₂), 24.33, 23.71, 20.88, 17.68, 14.47。HRMS (ESI+): calculated for C₅₇H₁₀₀N₂₄O₉ [M + 2H]²⁺ 633.4131, found 633.4116。

生物实验评估方法

抗菌活性测定。根据临床和实验室标准协会 (CLSI) 指南规定的肉汤稀释法测定所有化合物的抗菌活性。将细菌细胞接种到 Mueller-Hinton 琼脂 (MHA) 平板上培养过夜, 并用 PBS 将细菌细胞浓度调整为大约 1×10⁶ CFU/mL。将样品首先溶解在 DMSO/H₂O 中制备浓度为 1000 μg/mL (DMSO 的最终浓度≤2%) 的储备液, 然后用 Mueller-Hinton Broth (MHB) 将储备液稀释至初始浓度 100 μg/mL, 并用 MHB 将样品溶液 (100 μL) 于 96 孔板中进行两倍梯度稀释, 以获得 100 μg/mL 至 0.78 μg/mL 的浓度。接着在 96 孔板的每个孔中加入细菌悬浮液 (100 μL) 与测试样品溶液 (100 μL) 混合。其中化合物 **38**、**44-45**、**58-61** 和 **63-64** 的测试体系中含 0.05% 吐温 80。最后将 96 孔板在 37°C 下孵育 24 小时, 测试其于 0 和 24 h 在 600 nm 处的吸光度, 将 MIC 值定义为未见细菌生长发生的最低浓度。所有实验至少进行两次, 并可实现生物学重复。

溶血活性测定。将兔红细胞以 2500 rpm 离心 3 分钟, 然后用 PBS 洗涤两次。随后用 PBS 重悬兔红细胞制备 8% (v/v) 的细胞悬浮液。首先将样品溶解在 DMSO 或 PBS 中 (DMSO 的终浓度≤0.5%), 然后用

PBS 稀释以制备两倍梯度稀释液 (400 $\mu\text{g/mL}$ 至 3.125 $\mu\text{g/mL}$)。将兔红细胞悬浮液 (100 μL) 与样品的两倍梯度稀释液 (100 μL) 混合加入无菌 96 孔板后于 37°C 下孵育 1 小时, 然后以 2500 rpm 离心 5 分钟。其中化合物 **38**、**44-45**、**58-61** 和 **63-64** 的测试体系中含 0.05%吐温 80。将上清液 (100 μL) 转移至新的 96 孔板中, 使用 Biotek 多功能酶标仪测定 576 nm 处的吸光度, 阳性对照组经 2% Triton X-100 溶液处理, 阴性对照组用 PBS 或含 0.5% DMSO 处理。通过以下等式计算溶血活性: %溶血活性= [(Abs_{样品}-Abs_{阴性对照})/(Abs_{阳性对照}-Abs_{阴性对照})] $\times$ 100。所有实验至少进行两次, 并可实现生物学重复。

对哺乳动物细胞的毒性测定。通过 CCK-8 法评估待测化合物对小鼠成纤维细胞 NCTC clone 929, 小鼠角膜细胞 CM120 和人肝癌细胞 Hep-G2 的细胞毒性。按 CCK-8 试剂盒 (碧云天, 中国) 说明书所述的细胞量接种至 96 孔板, 在 5% CO₂ 气氛下于 37 °C 培养 24 h。然后向每孔加入特定浓度的待测样品, 于 37 °C 培养箱继续孵育 24 h。最后向每孔加入终浓度为 10 % 的 CCK-8 溶液, 并于培养箱继续孵育 1.0 h 后用酶标仪测定溶液在 450 nm 处的吸光度 (OD₄₅₀)。根据公式 (2) 计算可获得待测样品的细胞毒性:

$$\% \text{细胞毒性} = \frac{A_{\text{加样}} - A_{\text{空白}}}{A_{\text{未加样}} - A_{\text{空白}}} \times 100 \quad (2)$$

- A_{加样}: 具有细胞、CCK8 溶液和待测样品溶液的孔的吸光度;
- A_{空白}: 具有培养基和 CCK8 溶液而没有细胞的孔的吸光度;
- A_{未加样}: 具有细胞、CCK8 溶液而没有待测样品溶液的孔的吸光度。

耐药性发展倾向评估。通过上述 MIC 测定方法获得化合物 **60**, 诺氟沙星和加替沙星对金黄色葡萄球菌 ATCC29213 的初始 MIC 值。取出浓度为 0.5 $\times$ MIC 的 96 孔板中的细菌细胞, 以制备细菌悬液 (约 1 $\times$ 10⁶ CFU/mL), 用于下一次的 MIC 值测定。将样品在 37°C 下孵育 24 小时后, 测量每种化合物的 MIC 值变化。该实验连续进行 15 天。

体内功效评估。动物体内抗菌功效评估实验已获得华南农业大学实验动物中心的批准, 并按照中国卫生部的政策进行。细菌性角膜炎模型使用雌性 C57BL/6 小鼠 (6-8 周, 平均体重 20 g)。为了建立免疫抑制的小鼠模型, 在感染前 5 天向小鼠腹膜内注射环磷酰胺 (100 mg/kg) 3 次。将接种在 Mueller Hinton 琼脂 (MHA) 平板上的细菌细胞 (金黄色葡萄球菌 ATCC 29213) 用 PBS 悬浮, 并将细菌细胞浓度调整为约 5 $\times$ 10⁷ CFU/mL 用于小鼠角膜感染。首先将小鼠麻醉, 然后用无菌针头对小鼠左眼的角膜进行划痕, 并将 15 μL 细菌悬液滴到受损的角膜上。感染一天后将小鼠随机分为三组 (每组 5 只), 每天分别局部使用 3 种化合物 (0.5%**60**、5%葡萄糖溶液, 5%万古霉素) 四次, 连续使用 3 天。最后将小鼠安乐死, 收集小鼠角膜, 并通过 MHA 平板计数法对活菌进行计数。使用 SPSS 22.0 软件计算 P 值, 并认为 P $\leq$ 0.05 具有统计显著性。

腹腔感染模型使用 CD-1 小鼠 (6-8 周, 平均体重 25 g), 首先对小鼠腹腔注射金黄色葡萄球菌 ATCC29213 (OD₆₀₀ $\approx$ 1.0), 将小鼠随机分为三组 (每组 5 只), 感染 1 小时后使用 **58** (5 mg/kg) 进行静脉注射给药治疗, 间隔 4 小时再给药一次, 同时用万古霉素 (20 mg/kg, IP) 做阳性对照组和 0.9%氯化钠注射液为空白对照组, 治疗两天后, 考察小鼠生存率。

实验结果

补骨脂酚衍生物的体外抗菌活性结果如表 1 和 2 所示。

其中化合物 **5**、**6**、**9**、**11-16**、**23-35**、**38**、**39**、**44**、**45**、**49**、**51-53** 和 **58-64** 对革兰氏阳性菌表现出非常优异的抗菌活性, 最低抑菌浓度 (MIC) 为 0.39-3.125 $\mu\text{g/mL}$; 化合物 **23**、**24**、**26-30**、**44**、**59** 和 **63** 呈现出广谱的抗菌活性, 对革兰氏阴性菌也表现出非常优异的抗菌活性, MIC 值为 1.56-3.125 $\mu\text{g/mL}$ 。

表 1. 补骨脂酚衍生物 **5-29** 的体外抗菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)

Compd	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
	<i>S. aureus</i> ATCC29213	<i>E. coli</i> ATCC25922	MRSA N315	MRSA NCTC10442
5	1.56	>50	1.56	3.125
6	3.125	>100	3.125	3.125
8	6.25	>100	6.25	6.25
9	3.125	>100	3.125	3.125

11	3.125	>100	1.56	1.56
12	12.5	>100	3.125	3.125
13	1.56	12.5	0.78	1.56
14	1.56	12.5	0.78	1.56
15	1.56	12.5	1.56	1.56
16	1.56	100	0.78	1.56
17	6.25	>100	1.56	3.125
18	50	>100	12.5	50
20	1.56	>100	1.56	1.56
21	1.56	>100	3.125	3.125
22	3.125	>100	1.56	1.56
23	1.56	3.125	0.78	3.125
24	1.56	1.56	0.78	1.56
25	0.78	50	0.78	1.56
26	1.56	3.125	1.56	3.125
27	1.56	1.56	0.78	1.56
28	1.56	3.125	1.56	1.56
29	0.78	3.125	0.78	0.78
30	0.78	3.125	0.78	0.78

表 2. 补骨脂酚衍生物 30-64 的体外抗菌活性 (μg/mL)

Compd	MIC (μg/mL)			
	<i>S. aureus</i> ATCC29213	<i>E. coli</i> ATCC25922	MRSA N315	MRSA NCTC10442
31	1.56	6.25	0.78	1.56
32	0.78	6.25	0.78	0.78
33	1.56	12.5	0.39	0.78
34	1.56	6.25	0.78	0.39
35	3.125	25	1.56	3.125
38	0.78	6.25	1.56	0.78
39	3.125	12.5	3.125	3.125
40	6.25	>100	6.25	6.25
44	0.78	3.125	0.78	1.56
45	0.39	6.25	0.78	1.56
47	6.25	12.5	6.25	6.25
49	1.56	12.5	3.125	1.56
50	6.25	12.5	6.25	6.25
51	1.56	6.25	1.56	3.125
52	1.56	25	0.78	0.78
53	0.78	6.25	0.78	0.78
55	12.5	>100	12.5	12.5
56	6.25	25	6.25	6.25
58	0.39	12.5	0.39	0.39
59	0.78	1.56	0.78	0.78
60	0.39	12.5	0.39	0.78
61	0.78	25	0.39	0.78
63	0.78	3.125	0.78	0.78
64	1.56	25	1.56	1.56

体外细胞毒性和溶血活性研究结果

活性化合物 **44** 和 **60** 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下对小鼠角膜细胞未显示出明显的细胞毒性, 仍然保持大于 90% 的细胞存活率。活性化合物 **58** 和 **60** 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下对小鼠成纤维细胞 NCTC clone 929 未显示出明显的细胞毒性, 仍然保持 $89.3 \pm 0.6\%$ 和 $93.7 \pm 0.7\%$ 的细胞存活率。

- 5 活性化合物 **45**、**53**、**58**、**60**、**61**、**64**、**63** 的溶血毒性非常低, HC50 数值 (裂解 50% 兔红细胞所需化合物的浓度) 都大于 400 $\mu\text{g/mL}$ 。活性化合物 **28** 的溶血毒性也比较低, HC50 数值为 $112.9 \pm 5.0 \mu\text{g/mL}$ 。以上结果表明这些补骨脂酚类化合物具备较高的安全性。

耐药性研究结果

- 10 克服细菌耐药性的产生已成为评估新型抗菌化合物的最重要指标之一。如图 1 所示, 经过 15 天连续传代后, 化合物 **60** 的 MIC 值未发生明显变化。而诺氟沙星则产生了明显的耐药性, 经过 15 天连续传代后 MIC 值增加了 16 倍。这些结果表明, 化合物 **60** 可有效克服细菌耐药性的产生。

体内抗菌活性评估结果

- 15 化合物 **58** 和 **60** 表现出优异的体外抗革兰氏阳性菌活性, 非常低的溶血活性和细胞毒性。在金黄色葡萄球菌 ATCC29213 导致的小鼠细菌性角膜炎模型中, 如图 2 所示, 局部使用的 0.5% 化合物 **60** 和 5% 万古霉素使感染小鼠角膜中的细菌数量分别减少 $4.48 \log$ ($p < 0.01$) 和 $4.16 \log$ ($p < 0.01$)。在金黄色葡萄球菌 ATCC29213 导致的小鼠细菌性腹膜炎模型中, 经过两天的治疗后, 阴性对照组 5 只小鼠全部死亡, 而化合物 **58** 治疗组和万古霉素阳性对照组 5 只小鼠全部存活, 存活率都为 100%。化合物 **58** 和 **60** 都表现出优异的体内抗菌功效, 可与万古霉素相互比拟。这些结果表明, 化合物 **58** 和 **60** 能够治愈由金黄色葡萄球菌引起的细菌感染。

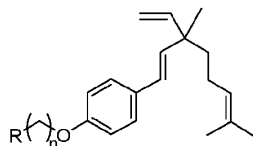
- 20 可以看出, 化合物 **60** 在金黄色葡萄球菌 ATCC29213 导致的小鼠角膜感染模型 (局部给药) 中表现出优异的抗菌效果, **58** 在小鼠体内表现出优异的药代动力学特性, 且在小鼠腹腔感染模型 (分别通过皮下, 腹腔和静脉注射给药) 中表现出优异的抗菌功效。这类基于新分子实体和新型抗菌机制的补骨脂酚衍生物能够有效对抗耐药性细菌感染, 为当前抗生素耐药性危机的解决提供一种新方案。

- 25 以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合, 为使描述简洁, 未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述, 然而, 只要这些技术特征的组合不存在矛盾, 都应当认为是本说明书记载的范围。

- 30 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式, 其描述较为具体和详细, 但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是, 对于本领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明构思的前提下, 还可以做出若干变形和改进, 这些都属于本发明的保护范围。因此, 本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

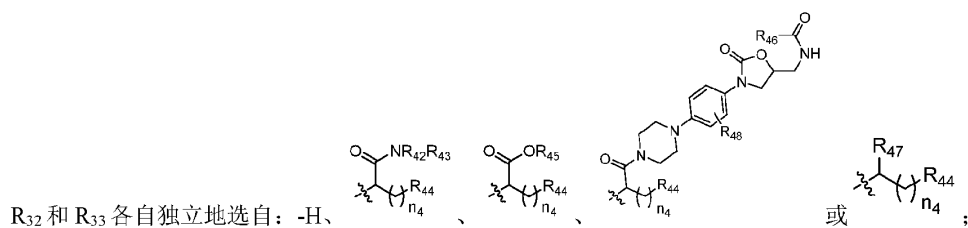
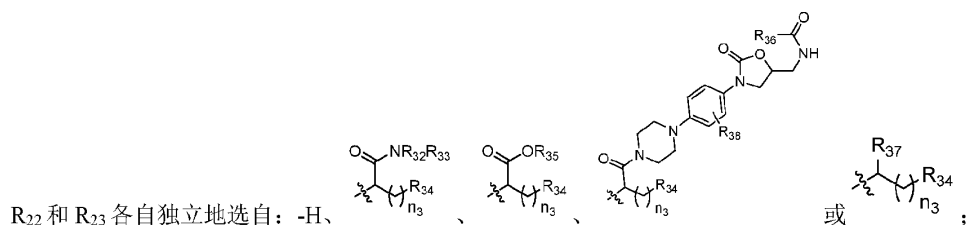
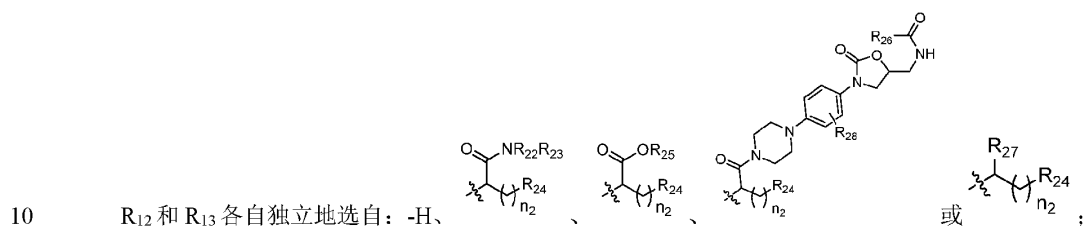
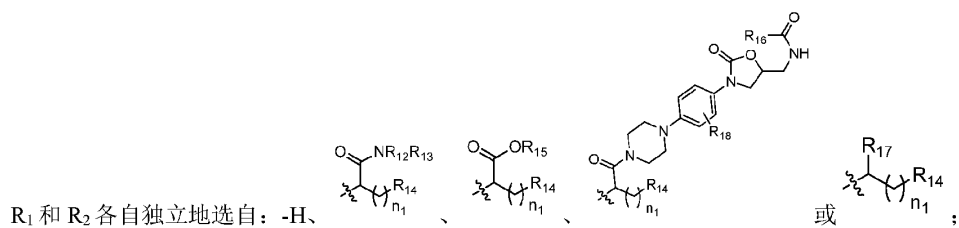
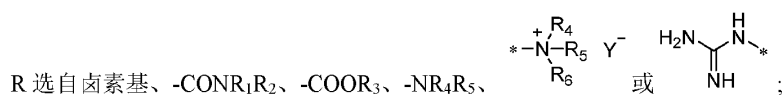
权利要求书

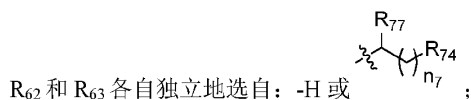
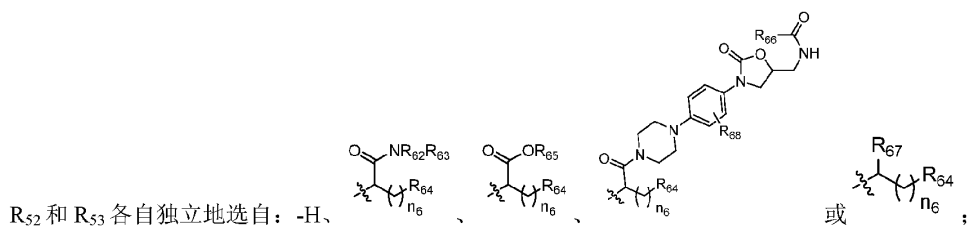
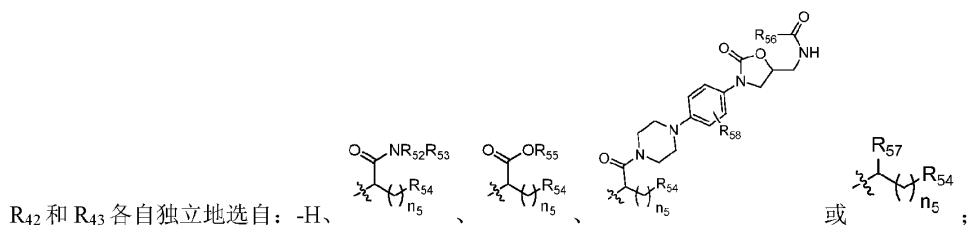
1、一种补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐，其特征在于，所述补骨脂酚衍生物具有式（I）所示结构：



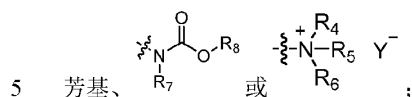
(I)

其中, n 为 1-16 的整数;





其中, R₁₄、R₂₄、R₃₄、R₄₄、R₅₄、R₆₄ 和 R₇₄ 各自独立选自: -H、胍基、-NR₄R₅、-SR₄、5-20 元含氮杂



R₁₅-R₁₇、R₂₅-R₂₇、R₃₅-R₃₇、R₄₅-R₄₇、R₅₅-R₅₇、R₆₅-R₆₇ 各自独立地选自: -H 或 C₁₋₆ 烷基;

R₁₈、R₂₈、R₃₈、R₄₈、R₅₈、R₆₈ 各自独立地选自: -H、C₁₋₆ 烷基或卤素;

n₁、n₂、n₃、n₄、n₅、n₆ 和 n₇ 各自独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

R₇₇ 选自: -H 或 C₁₋₆ 烷基;

10 R₃ 选自: -H 或 C₁₋₄ 烷基;

R₄ 和 R₅ 各自独立地选自: -H、C₁₋₁₆ 烷基、COOR₈、-Fmoc、或 R_a 取代 C₁₋₁₆ 烷基, 或 R₄、R₅ 可和与 R₄、R₅ 相连的 N 一起形成 5-20 元杂环、5-20 元杂芳环、R_b 取代 5-20 元杂环、或 R_b 取代 5-20 元杂芳环;

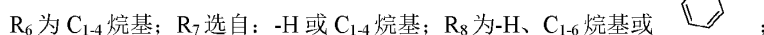
R₄ 选自: 5-10 元芳基、5-10 元杂芳基、-NR₄₁R₄₂ 或 -SR₄₃;

R_b 选自: C₁₋₁₀ 烷基、-(CH₂)_pNR_{b1}R_{b2} 或 -SR_{b3}; p 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

15 R_{a1}、R_{a2}、R_{b1} 和 R_{b2} 各自独立地为: -H、C₁₋₁₀ 烷基、或 R_c 取代 C₁₋₁₀ 烷基; 或 R_{a1} 和 R_{a2} 可和与 R_{a1} 和 R_{a2} 相连的 N 原子一起形成 5-10 元杂环或 5-10 元杂芳环; 或 R_{b1} 和 R_{b2} 可和与 R_{b1} 和 R_{b2} 相连的 N 原子一起形成 5-10 元杂环或 5-10 元杂芳环;

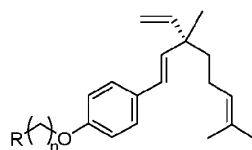
R_{a3} 和 R_{b3} 各自独立地为 C₁₋₁₀ 烷基;

20 R_c 选自: -NR_{c1}R_{c2}、胍基或 5-6 元含氮杂芳基; R_{c1} 和 R_{c2} 各自独立地为: -H、C₁₋₄ 烷基; 或 R_{c1} 和 R_{c2} 可和与 R_{c1} 和 R_{c2} 相连的 N 原子一起形成 5-10 元杂环或 5-10 元杂芳环;



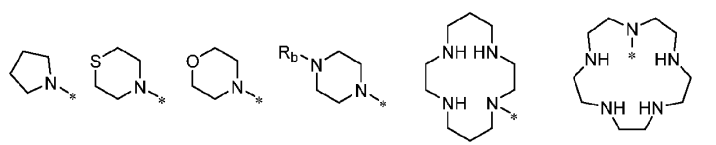
Y-为阴离子。

2、根据权利要求 1 所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有式 (I') 所示结构;



(I')。

3、根据权利要求 1 所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐，其特征在于， R_4 和 R_5 各自独立地选自：H、 C_{1-12} 烷基、 $COOR_8$ 、-Fmoc、或 R_4 取代 C_{1-10} 烷基，或 R_4 、 R_5 可和与 R_4 、 R_5 相连的 N 一起形成以下杂环：



R_a 选自吡啶、嘧啶、三嗪、 $-NR_{a1}R_{a2}$ 或 $-SR_{a3}$ ；

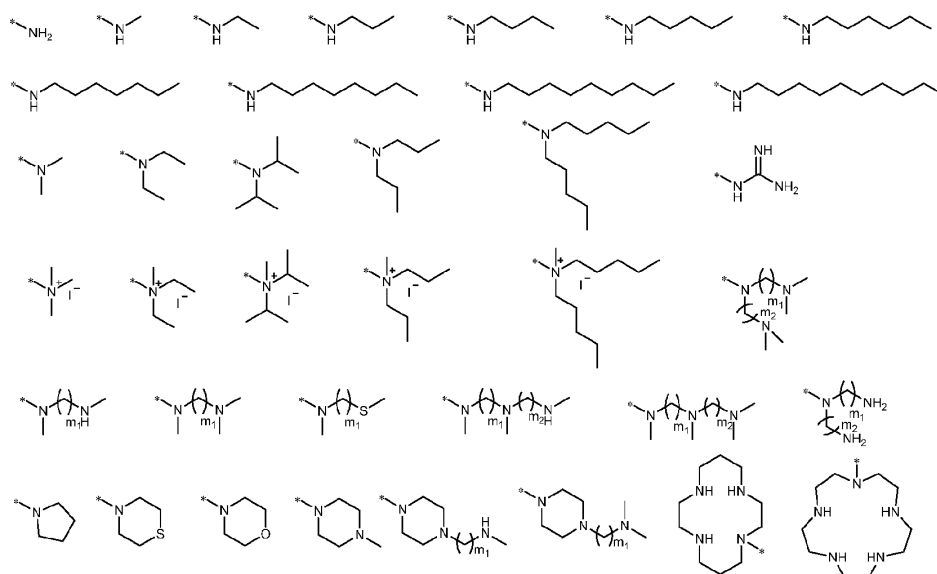
R_{a1} 、 R_{a2} 各自独立地为 H、 C_{1-4} 烷基、或 $NR_{c1}R_{c2}$ 取代 C_{1-4} 烷基； R_{a3} 为 C_{1-4} 烷基；

R_{c1} 和 R_{c2} 各自独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基；

10 R_b 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 $-(CH_2)_pNR_{b1}R_{b2}$ ；p 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R_{b1} 和 R_{b2} 各自独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基。

4、根据权利要求 1 所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐，其特征在于，R 选自以下基团：

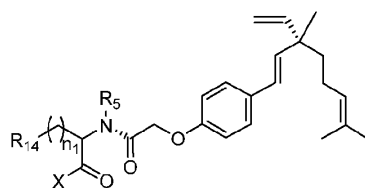


其中， m_1 和 m_2 各自独立地为 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

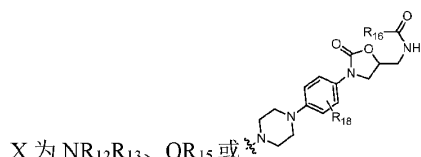
15 5、根据权利要求 1 所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐，其特征在于， R_{14} 、 R_{24} 、 R_{34} 、 R_{44} 、

R_{54} 、 R_{64} 和 R_{74} 各自独立选自：-H、胍基、 $-NR_5$ 、 $-SR_4$ 、5 元含氮杂芳基、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{R}_8 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} \text{R}_4 \\ + \\ \text{N}-\text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{matrix} \text{Y}^-$ ；
 R_8 为 C_{1-4} 烷基。

6、根据权利要求 1 所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐，其特征在于，选自以下通式所述的化合物：

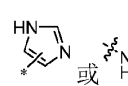


(II');

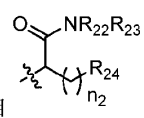
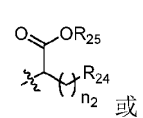
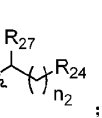


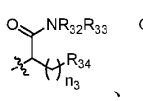
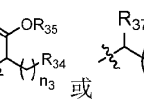
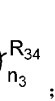
X 为 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 OR_{15} 或 。

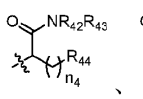
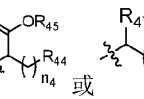
7、根据权利要求 6 所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐，其特征在于，X 为 OR_{15} ，且 R_{14}

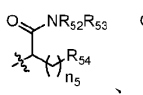
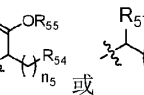
5 选自：H、胍基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 或 。

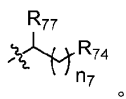
8、根据权利要求 6 所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐，其特征在于，X 为 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ， R_{12}

和 R_{13} 中有一个为 H，一个选自 、 或 ；

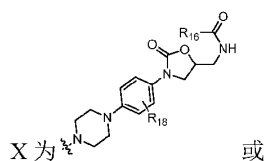
R_{22} 和 R_{23} 中一个为 H，一个选自 、 或 ；

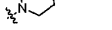
R_{32} 和 R_{33} 中一个为 H，一个选自 、 或 ；

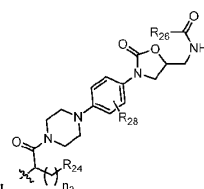
10 R_{42} 和 R_{43} 中一个为 H，一个选自 、 或 ；

R_{62} 和 R_{63} 中一个为 H，一个选自 。

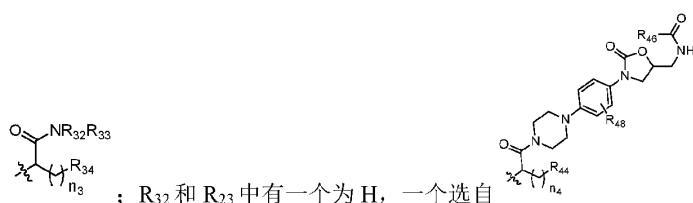
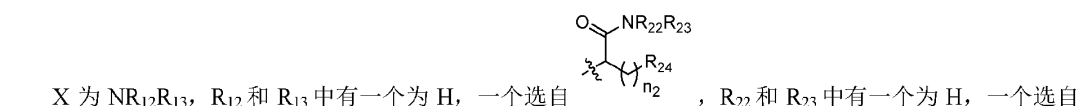
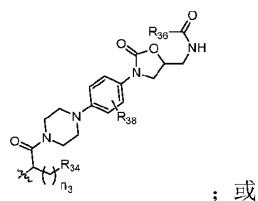
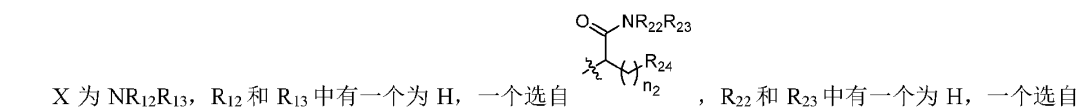
9、根据权利要求 6 所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐，其特征在于，



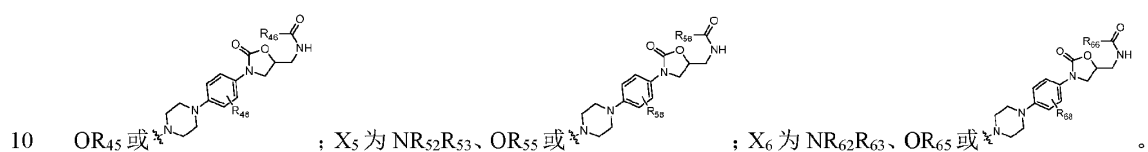
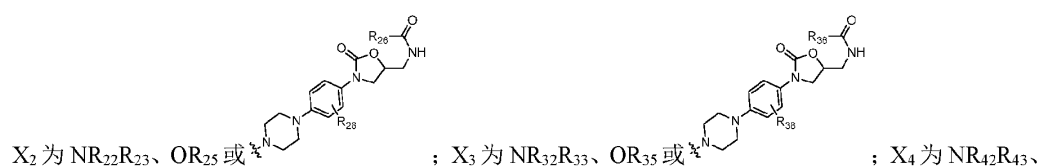
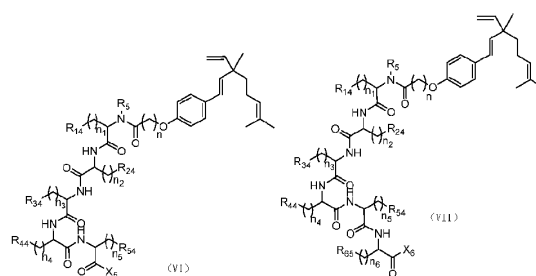
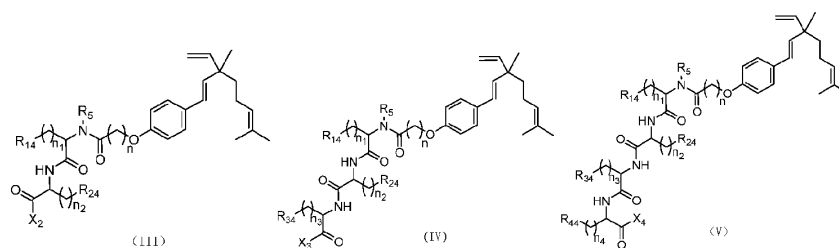
X 为  或



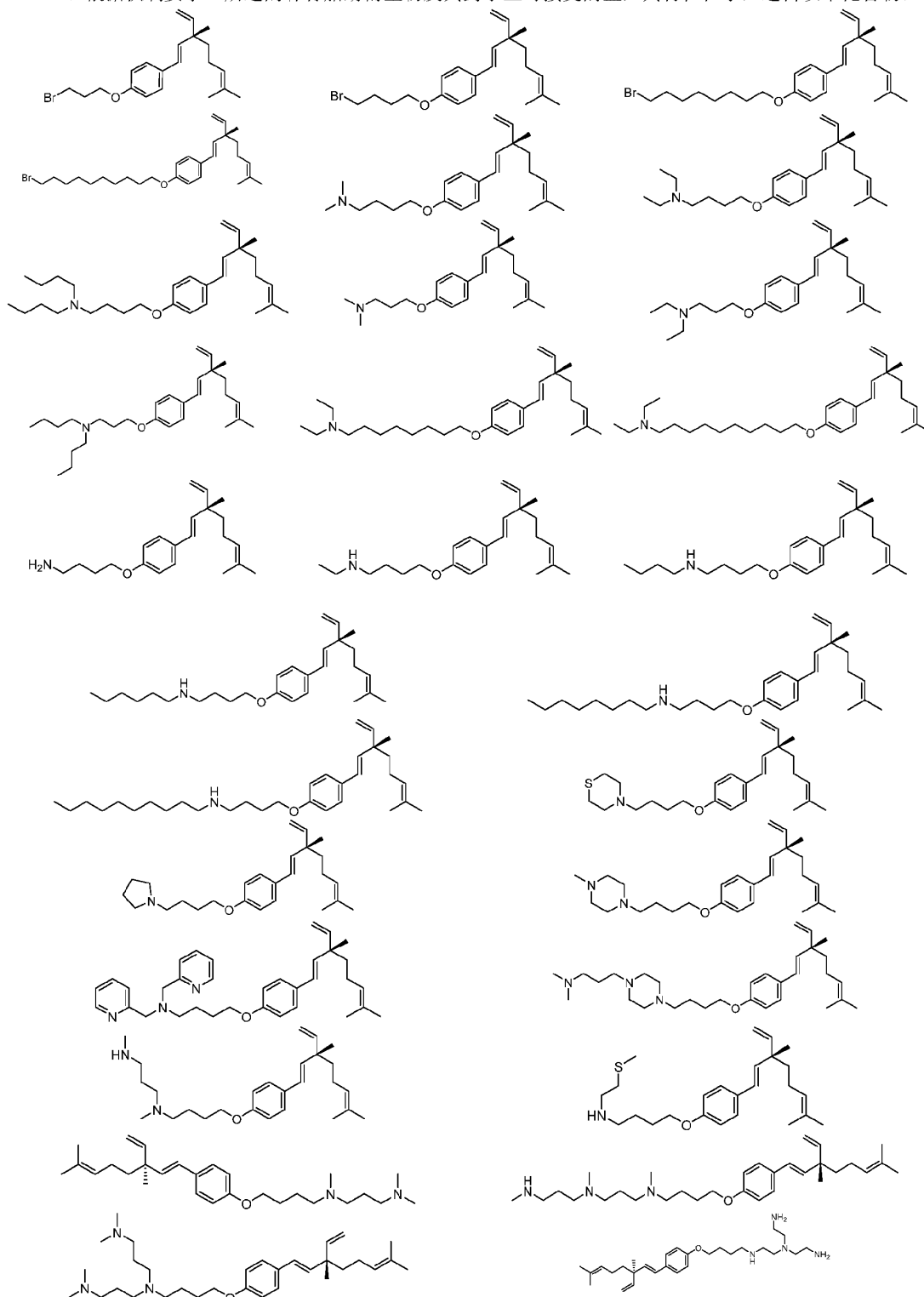
X 为 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ， R_{12} 和 R_{13} 中有一个为 H，一个选自 ；或

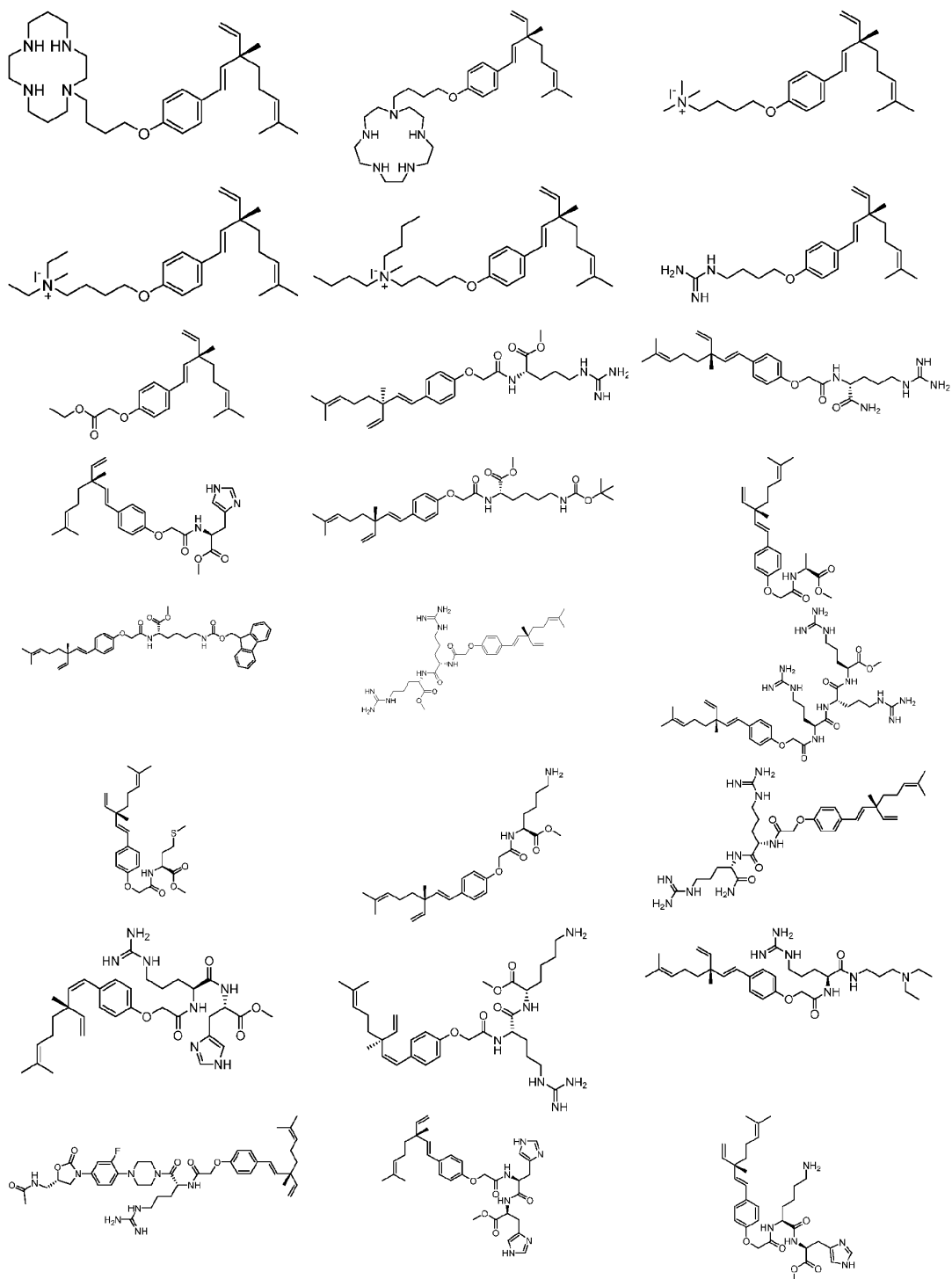


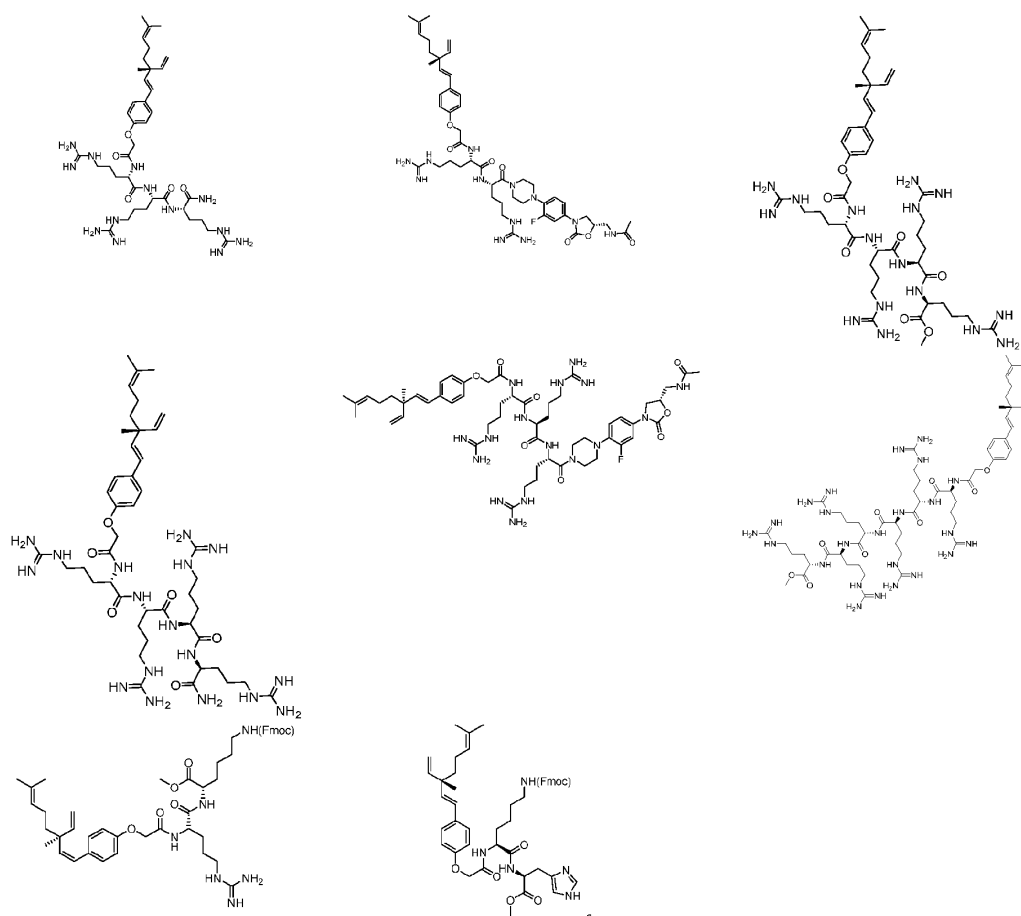
- 5 10、根据权利要求 1 所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐, 其特征在于, 选自以下任一通式所示的化合物:



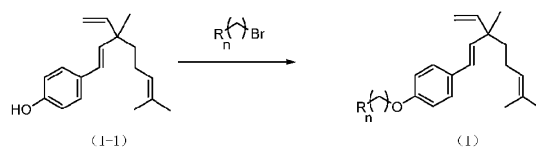
11、根据权利要求 1 所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐，其特征在于，选自以下化合物：





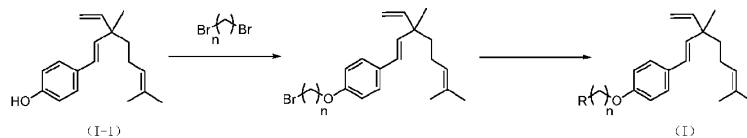


12、权利要求 1-11 所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于，当 R 为卤素，所述制备方法包括以下步骤：



将式 (I-1) 所示化合物和 $R_n(Br)$ 进行反应，制得 R 为卤素的式 (I-1) 所示化合物；

5 当 R 为 NR_4R_5 、 $\begin{smallmatrix} R_4 \\ | \\ \text{---}N^+-R_5 \\ | \\ R_6 \end{smallmatrix}$ 或 $\begin{smallmatrix} H_2N \\ | \\ C=NH \\ | \\ N^+ \end{smallmatrix}$ ，所述制备方法包括以下步骤：

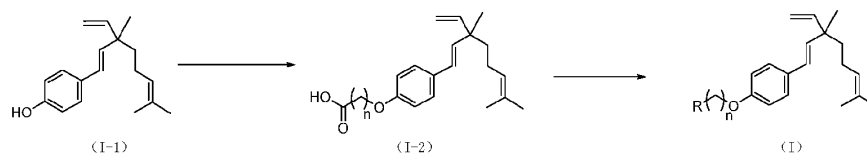


将式 (I-1) 所示化合物和 $Br_n(Br)$ 进行反应，制得 R 为 Br 的中间体；

将 R 为 Br 的中间体与 HNR_4R_5 反应，制得 R 为 NR_4R_5 的式 (I) 所示化合物；

将 R 为 NR_4R_5 的式 (I) 所示化合物与卤代烷基反应, 制得 R 为 $\left[\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ | \\ \text{---} \text{N}^+ \text{---} \text{R}_5 \\ | \\ \text{R}_6 \end{array} \right] \text{Y}^-$ 的式 (I) 所示化合物;

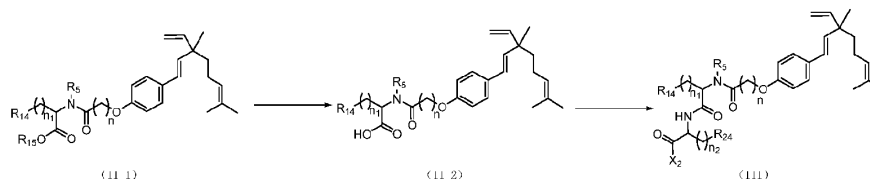
将 R 为 NH_2 的式 (I) 所示化合物与 $\begin{array}{c} \text{HHN-Cl} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$ 反应, 制得 R 为 $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ | \\ \text{NH} \end{array}$ 的式 (I) 所示化合物;
当 R 选自 CONR_1R_2 、 $-\text{COOR}_3$ 时, 所述制备方法包括以下步骤:



- 5 将式 (I-1) 所示化合物和溴烷基酸烷基酯进行缩合反应, 制得 R 为 $-\text{COOR}_3$ 的式 (I) 所示化合物;
进行水解, 制得式 (I-2) 所示化合物;

将式 (I-2) 所示化合物与 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{NR}_{12}\text{R}_{13} \\ | \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{OR}_{15} \\ | \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{NR}_{18} \\ | \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{R}_{17} \\ | \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$ 进行缩合反应, 制得 R 为 CONR_1R_2 的式 (I) 所示化合物。

13、根据权利要求 12 所述的制备方法, 其特征在于, 当 R 选自 CONR_1R_2 时, 还包括以下步骤:



10

将式 (II-1) 所示化合物进行水解反应, 制得式 (II-2) 所示化合物;

将式 (II-2) 所示化合物与 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{NR}_{22}\text{R}_{23} \\ | \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{OR}_{26} \\ | \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{NR}_{28} \\ | \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$ 进行缩合反应, 制得式 (III) 所示化合物;

- 任选地, 依此循环, 将含酯基的化合物进行水解, 然后与相应的胺进行缩合反应, 制得含有目标片段的式 (I) 所示化合物;
- 15

X_2 如权利要求 10 所定义。

14、一种药物组合物, 其特征在于, 包括权利要求 1-11 任一项所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐中的至少一种, 及药学上可接受的辅料。

- 15、权利要求 1-11 任一项所述的补骨脂酚衍生物及其药学上可接受的盐、或权利要求 14 所述的药物组合物在制备抗菌药物中的应用。
- 20