(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110313477 B
(45)授权公告日 2021.05.28

(21)申请号 201910494705.6

(22)申请日 2019.06.06

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110313477 A

(43)申请公布日 2019.10.11

(73)专利权人 中国农业大学
地址 100193 北京市海淀区圆明园西路2号中国农业大学(西区)

(72)发明人 张莉 胡松 董雅雯 凌云

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 王小清

(51)Int.Cl.
A01N 43/10(2006.01)
A01N 43/12(2006.01)
A01N 43/40(2006.01)
A01N 47/18(2006.01)
A01N 43/828(2006.01)
A01N 43/56(2006.01)
A01N 43/84(2006.01)
A01N 43/60(2006.01)
A01N 43/42(2006.01)
A01N 43/653(2006.01)
A01P 7/04(2006.01)
G06F 30/00(2020.01)
C40B 30/04(2006.01)

审查员 陈霖欢

权利要求书1页 说明书10页 附图7页

(54)发明名称

4,5,6,7-四氢苯并噻吩类化合物的应用

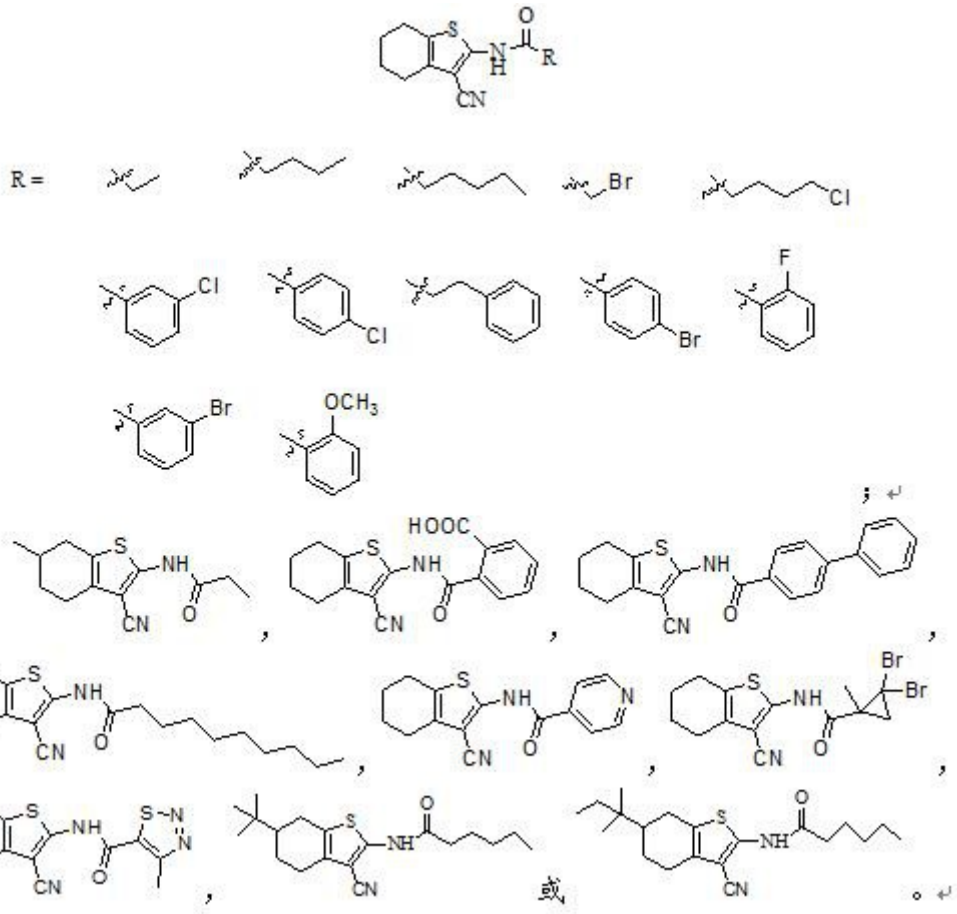
(57)摘要

本发明提供了一种4,5,6,7-四氢苯并噻吩类化合物的应用,尤其涉及一种具有式(I)结构的化合物在制备β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1抑制剂中的应用,本发明提供的是(I)结构的化合物对β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1有较好的抑制作用,可用于害虫防治中,且该化合物原料易得,且合成难度较小,可用于工业开发。

CN 110313477 B

1.一种具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐在制备β-N-乙酰己糖胺酶*Of*Hex1抑制剂中的应用，

所述式(I)结构的化合物为：



2.根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述式(I)结构的化合物按照以下方法筛选得到：

1)依据类农药性规则在SPECS数据库中选择符合条件的小分子化合物，建立数据库1；

2)从Protein Data Bank中获取*Of*HexI与配体共结晶的三维结构，分析作用模式，建立药效团模型，并对数据库1进行筛选，建立数据库2；

3)采用分子对接，对数据库2中的化合物进行对接打分，选择打分值靠前的10%的化合物，建立数据库3；

4)利用软件计算数据库3中小分子化合物与蛋白之间的结合自由能，选择结合自由能较负的化合物进行靶标活性测试，得到先导化合物，对先导化合物进行优化，然后进行靶标活性测试，获得具有式(I)结构的β-N-乙酰己糖胺酶*Of*Hex1抑制剂。

3.根据权利要求2所述的应用，其特征在于，所述步骤2)中共结晶的三维结构为PDB ID为3NSN、3OZP、3OZO、3WMB和3WMC的三维结构。

4.根据权利要求2所述的应用，其特征在于，所述对接打分的方法具体为：Triangle Matcher，打分函数为London dG及GBVI/WSA dG，将对接打分S值进行排序，S值越负，表明化合物和蛋白结合的越稳定，选择S值靠前的250个化合物，建立数据库3。

4,5,6,7-四氢苯并噻吩类化合物的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及农药领域,尤其涉及一种4,5,6,7-四氢苯并噻吩类化合物的应用。

背景技术

[0002] β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1是农业害虫亚洲玉米螟体内的一种重要的酶,其属于糖苷水解酶20家族(GH20)。该酶在亚洲玉米螟表皮几丁质的降解中起主要作用,对亚洲玉米螟的生长发育至关重要。因此,β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1是一种重要的农药作用靶标,其抑制剂可作为防治害虫的潜在药物。

[0003] 近年来,已经发现了多种具有不同化学结构的OfHex1小分子抑制剂,其中大部分是基于糖的抑制剂,比如DNJNAc,PUGNAc,NGT,TMG-chitotriomycin等,它们模仿底物的结合模式,催化过渡态或者反应中间体,还有一部分则是非糖类的抑制剂。然而,上述抑制剂由于活性较差或者合成难度较大等原因,很大程度上限制了其后续发展。因此,急需筛选和发现一种骨架新颖、易于合成且经济成本较小的高活性小分子抑制剂。

[0004] 药物筛选常规的方法是高通量筛选,从大量的化合物中通过实验手段发现新的潜在先导化合物,但是这种方法工作量大、耗时长、费用高,且盲目性比较大。近年来,计算机辅助药物设计(computer-aided drug design,CADD)发展迅速,已经从原来的基础理论发展成为一门综合实用的学科,被许多药物研发公司采用,并取得了极大的成功。CADD不仅能够大大降低药物开发中的投资,节省有限的实验资源,减少盲目的浪费,而且还可以大大缩短药物研发的周期。因此,借助计算机辅助药物设计方法发现新型骨架的β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1抑制剂先导化合物,并对其进行优化,对发现高活性易合成的β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1抑制剂具有重大的意义。

发明内容

[0005] 有鉴于此,本发明所要解决的技术问题在于提供一种4,5,6,7-四氢苯并噻吩类化合物的应用,本发明提供的4,5,6,7-四氢苯并噻吩类化合物作为β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1抑制剂活性高,且易合成。

[0006] 与现有技术相比,本发明提供了一种具有式(I)结构的化合物在制备β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1抑制剂中的应用,通过实验发现,本发明提供的是(I)结构的化合物对β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1有较好的抑制作用,可用于害虫防治中,且该化合物原料易得,且合成难度较小,可用于工业开发。

附图说明

[0007] 图1为5个晶体复合物叠合图;

[0008] 图2为药效团模型;

[0009] 图3为虚拟筛选化合物VSI-1～VSI-28对OfHex1的抑制作用结果;

[0010] 图4为优化所得化合物I-1～I-95;

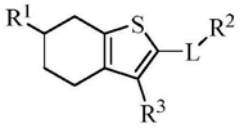
[0011] 图5为化合物I-1～I-6的合成路线；

[0012] 图6为I-7～I-43、I-44及I-87～I-95的合成路线；

[0013] 图7实施例所得化合物I-1～I-95对OfHex1的抑制作用结果。

具体实施方式

[0014] 本发明提供了一种具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐在制备β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1抑制剂中的应用，

[0015] 

式I

[0016] 其中，所述R^1为氢、被取代或未被取代的C1～C8的烷基或被取代或未被取代的C6～C15的芳基；

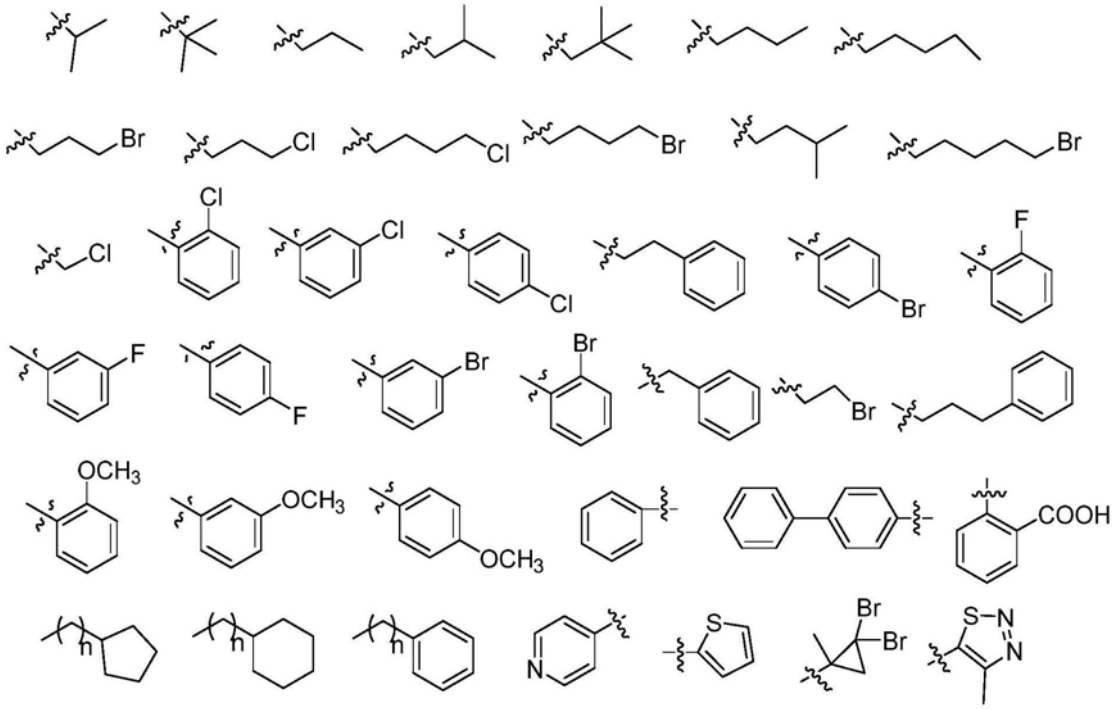
[0017] 所述R^2为未被取代的C3～C8的直链烷基、被取代的C1～C8的直链烷基、未被取代的C3～C8的支链烷基、被取代的C1～C8的支链烷基、被取代或未被取代的C6～C30的芳基、被取代或未被取代的C3～C8的杂芳基、被取代或未被取代的C3～C10环烷基或者被取代或未被取代的C3～C10杂环烷基；

[0018] 所述R^3为氢、氰基、$R^{3-1}CONHCH_2$-或$R^{3-2}OCO$-，其中，所述R^{3-1}为被取代或未被取代的C3～C8的直链烷基、被取代或未被取代的C3～C8的支链烷基、被取代或未被取代的C6～C30的芳基或者被取代或未被取代的C3～C8的杂芳基；R^{3-1}为被取代或未被取代的C1～C8的直链烷基或者被取代或未被取代的C3～C8的支链烷基；

[0019] 所述L为酯基、酰胺基、脲基、被取代或未被取代的C1～C5亚烷基、被取代或未被取代的C1～C5的亚杂烷基。

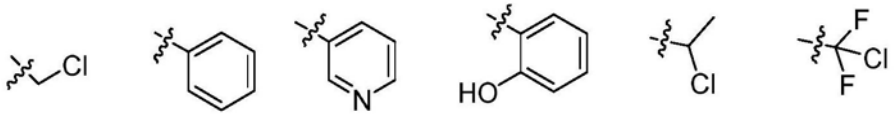
[0020] 按照本发明，所述R^1中，取代的C1～C8的烷基中的取代基优选为卤素或C6～C15的芳基；取代的C6～C15的芳基中的取代基为卤素、硝基、C1～C5的烷基或C1～C5的烷氧基，更具体的，所述R^1优选为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、苯基、4-甲基苯基、萘基或蒽基。

[0021] 按照本发明，所述R^2中，被取代C1～C8的直链烷基中的取代基为卤素、羧基、C1～C5的烷基氨基、C3～C8的环烷基、C3～C8的杂环烷基、C6～C20的芳基或C5～C15的杂芳基；被取代的C3～C8的支链烷基中的取代基中的取代基为卤素、羧基、C1～C5的烷基氨基、C3～C8的环烷基、C3～C8的杂环烷基、C6～C20的芳基或C5～C15的杂芳基；被取代的C6～C30的芳基中的取代基为卤素、羧基、硝基、C1～C6的烷氧基、C6～C15的芳基或C5～C10的杂芳基；被取代的C3～C8的杂芳基中的取代基为卤素、羧基、硝基、C1～C6的烷氧基、C6～C15的芳基或C5～C10的杂芳基；被取代的C3～C10环烷基中的取代基为卤素、C3～C8的环烷基、C6～C20的芳基或C5～C15的杂芳基；被取代的C3～C10杂环烷基中的取代基为卤素、C3～C8的环烷基、C6～C20的芳基或C5～C15的杂芳基；更具体的，所述R^2具体为以下基团：

[0022] 

[0023] 其中，n为2～8的整数。

[0024] 按照本发明，所述R^3为氢、氰基、$R^{3-1}CONHCH_2$-或$R^{3-2}OCO$-，其中，所述R^{3-1}为被取代或未被取代的C1～C8的直链烷基、被取代或未被取代的C3～C8的支链烷基、被取代或未被取代的C6～C30的芳基或者被取代或未被取代的C3～C8的杂芳基，其中，被取代C1～C8的直链烷基中的取代基为卤素、羧基、C1～C5的烷基氨基、C3～C8的环烷基、C3～C8的杂环烷基、C6～C20的芳基或C5～C15的杂芳基；被取代的C3～C8的支链烷基中的取代基中的取代基为卤素、羧基、C1～C5的烷基氨基、C3～C8的环烷基、C3～C8的杂环烷基、C6～C20的芳基或C5～C15的杂芳基；被取代的C6～C30的芳基中的取代基为卤素、羧基、硝基、C1～C6的烷氧基、C6～C15的芳基或C5～C10的杂芳基；被取代的C3～C8的杂芳基中的取代基为卤素、羧基、硝基、C1～C6的烷氧基、C6～C15的芳基或C5～C10的杂芳基；具体的，R^{3-1}为以下基团：

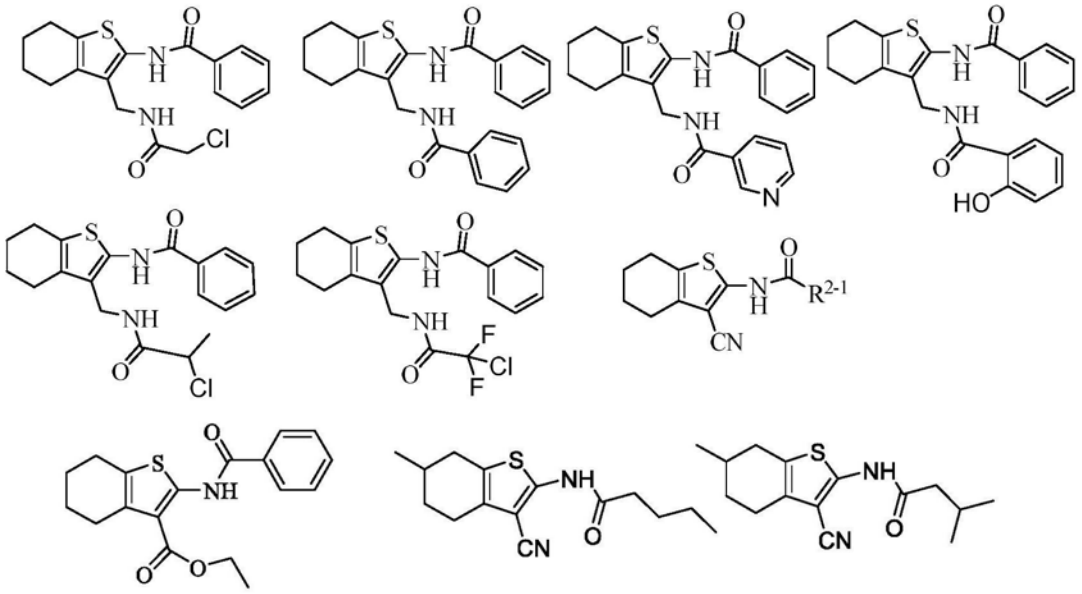
[0025] 

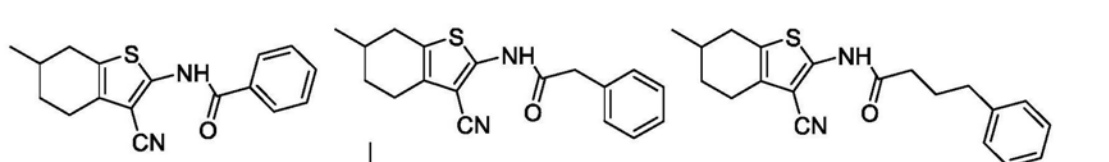
[0026] R^{3-1}为被取代或未被取代的C1～C8的直链烷基或者被取代或未被取代的C3～C8的支链烷基，其中，被取代C1～C8的直链烷基中的取代基为卤素、羧基、C1～C5的烷基氨基、C3～C8的环烷基、C3～C8的杂环烷基、C6～C20的芳基或C5～C15的杂芳基；被取代的C3～C8的支链烷基中的取代基中的取代基为卤素、羧基、C1～C5的烷基氨基、C3～C8的环烷基、C3～C8的杂环烷基、C6～C20的芳基或C5～C15的杂芳基；具体的，R^{3-2}为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或正戊基。

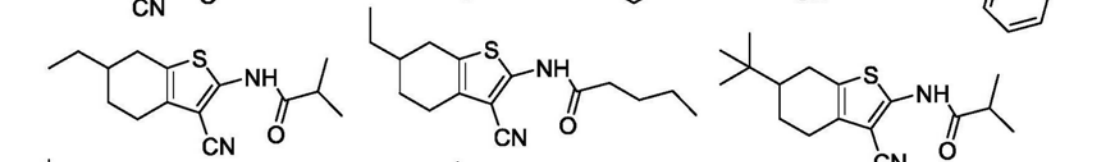
[0027] 本发明中，所述L为酯基、酰胺基、脲基、被取代或未被取代的C1～C5亚烷基、被取代或未被取代的C1～C5的亚杂烷基，其中，取代的C1～C5的烷基中的取代基优选为卤素或C6～C15的芳基；所述被取代的C1～C5的亚杂烷基中的取代基为卤素或C6～C15的芳基，所述亚杂烷基中的杂原子优选为氧、氮和硫中的一种或几种。

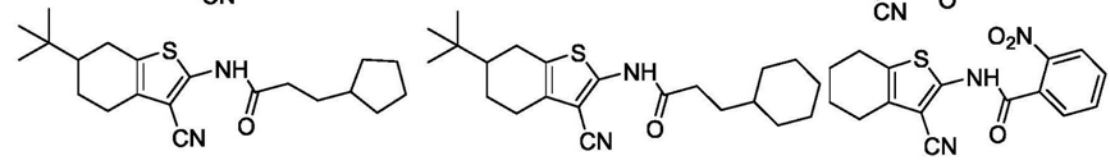
[0028] 所述式(I)结构的化合物为：

[0029]

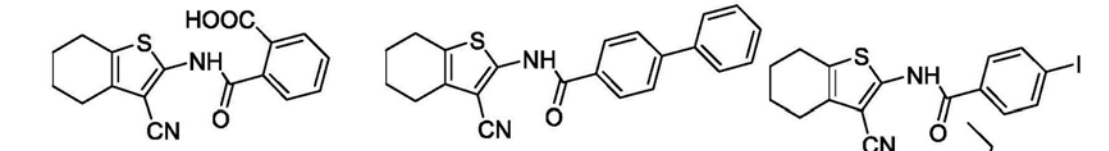


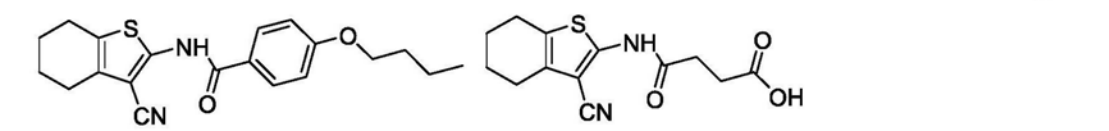


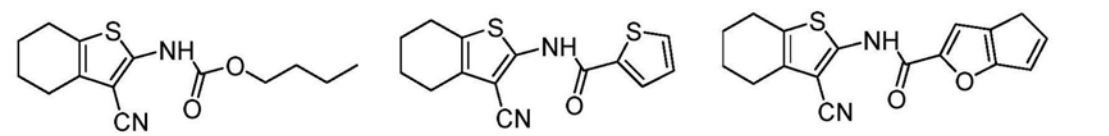


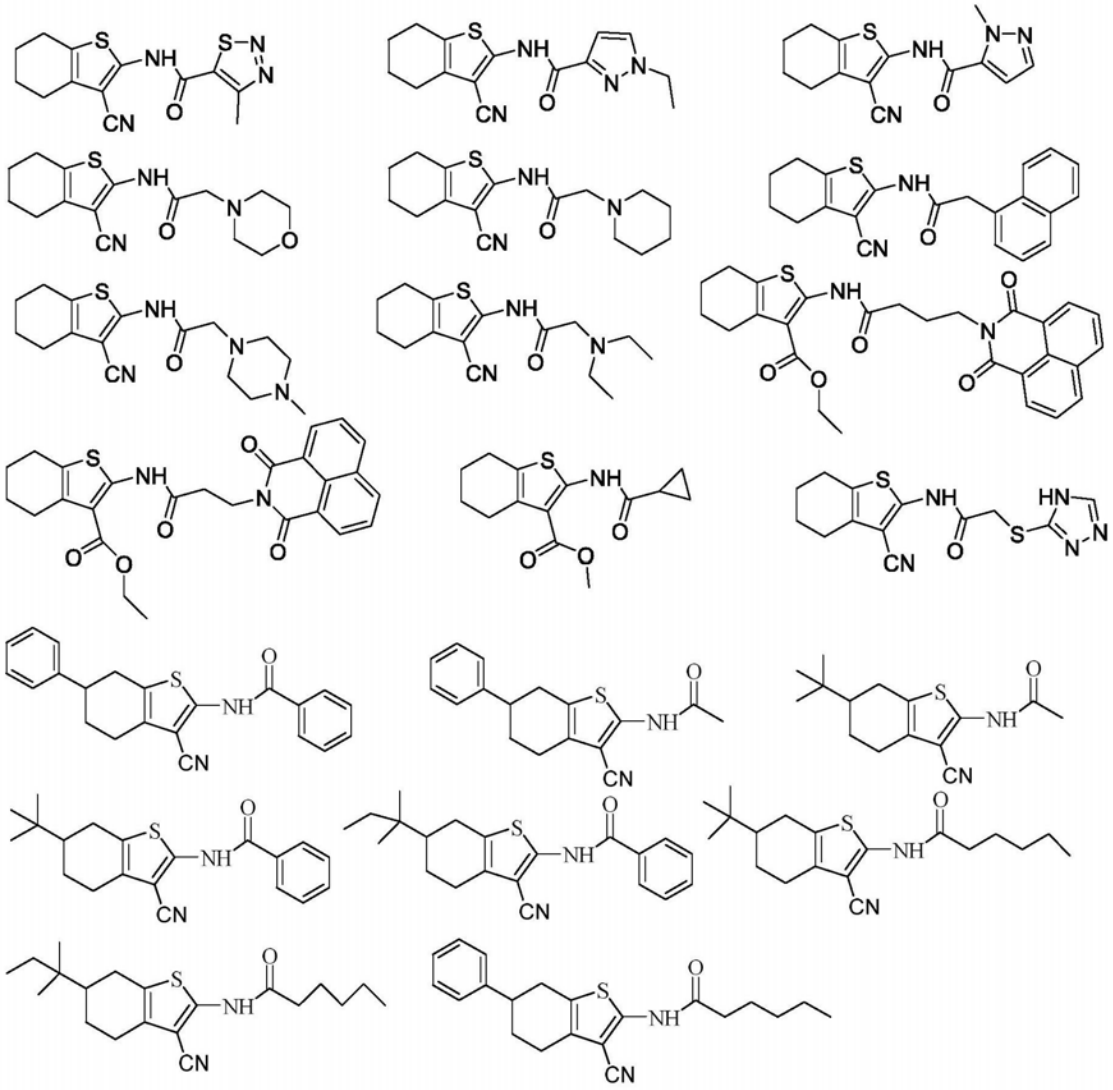


[0030]

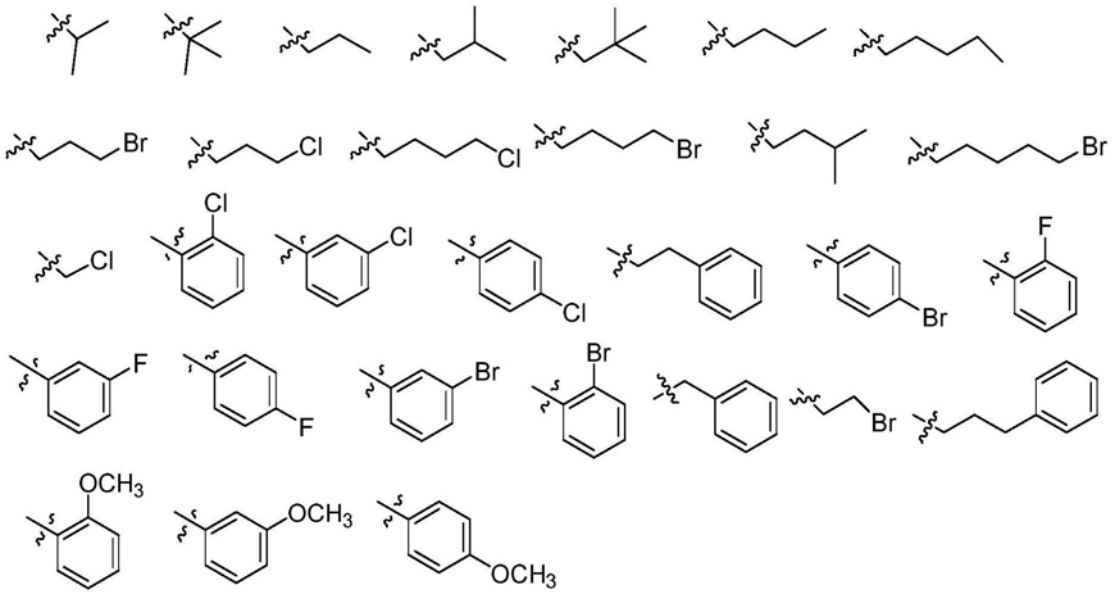






[0031] 

[0032] 所述R^{2-1}具体为以下基团。



[0033]

[0034] 本发明中,所述式(I)结构的化合物优选按照以下方法筛选得到:

[0035] 1)依据类农药性规则在SPECS数据库中选择符合条件的小分子化合物,建立数据

库1；

[0036] 2)从Protein Data Bank中获取OfHexI与配体共结晶的三维结构，分析作用模式，建立药效团模型，并对数据库1进行筛选，建立数据库2；

[0037] 3)采用分子对接，对数据库2中的化合物进行对接打分，选择打分值靠前的10％的化合物，建立数据库3；

[0038] 4)利用软件计算数据库3中小分子化合物与蛋白之间的结合自由能，选择结合自由能较负的化合物进行靶标活性测试，获得具有式(I)结构的β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1抑制剂。

[0039] 具体的，本发明依据类农药性规则在SPECS数据库中选择符合条件的小分子化合物，建立数据库1；其中，本发明对建立小分子数据库的方法没有特殊要求，本领域技术人员可以根据本领域公知常识选择合适的数据库；具体的，采用软件MOE 2016.08中的Calculate Descriptors模块计算SPECS库中20万个化合物的weight(molecular weight)、ClogP(log octanol/water partition coefficient)、HBA(number of H-bond acceptor atoms)、HBD(number of H-bond donor atoms)、ROB(number of rotatable bonds)、及ARB(number of aromatic atoms)参数，依据类农药性规则，选择符合条件：weight＜435、ClogP＜6、HBA＜6、HBD＜2、ROB＜9、ARB＜17的72720个小分子化合物，建立数据库1；

[0040] 本发明中，本发明从Protein Data Bank中获取OfHexI与配体共结晶的三维结构，分析作用模式，建立药效团模型，并对数据库1进行筛选，建立数据库2；其中，共结晶的三维结构为PDB ID为3NSN、3OZP、3OZO、3WMB和3WMC的三维结构；模型中，选取的药效团特征为：Glu328处定义一个氢键供体位点，Trp490，Trp524和Trp448处定义疏水作用；数据筛选的方法为：采用软件MOE2016.08中DOCK/virtualscreening模块，利用药效团对新建的数据库1进行筛选打分，将打分值S值进行排序，S值越负，表明小分子化合物与药效团的匹配程度越高，选择S值靠前的5329个化合物，建立数据库2。

[0041] 本发明中，采用分子对接，对数据库2中的化合物进行对接打分，选择打分值靠前的10％的化合物，建立数据库3；具体的，本发明采用MOE 2016.08中Dock模块对数据库2中的化合物进行分子对接，选择的方法为Triangle Marcher，打分函数为London dG及GBVI/WSA dG；并将对接打分S值进行排序，S值越负，表明化合物和蛋白结合的越稳定，选择S值靠前的250个化合物，建立数据库3。

[0042] 利用软件计算数据库3中小分子化合物与蛋白之间的结合自由能，选择结合自由能较负的化合物进行靶标活性测试，获得具有式(I)结构的β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1抑制剂。

[0043] 本发明提供了一种具有式(I)结构的化合物在制备β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1抑制剂中的应用，通过实验发现，本发明提供的是(I)结构的化合物对β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1有较好的抑制作用，可用于害虫防治中，且该化合物原料易得，且合成难度较小，可用于工业开发。

[0044] 需要指出的是：

[0045] 文中，被取代的烷基、被取代的芳基等中被限定的碳原子数不包括取代基上的碳原子数，例如：被取代的C1～C5的直链烷基指的是，支链烷基上的碳的个数是1～5个，不包括取代基上的碳的个数。

[0046] 文中涉及的杂烷基或杂芳基中的杂原子为氧、氮和硫中的一种或几种。

[0047] 文中，未标明基团为取代的基团，均认为为不包含取代基的基团。

[0048] 下面将结合本发明实施例的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

[0049] 实施例1

[0050] 具有式(I)结构的化合物的筛选

[0051] (1)从Protein Data Bank中获取OfHex1与配体共结晶的三维结构(PDB ID:3NSN、3OZP、3OZO、3WMB和3WMC)，采用MOE 2016.08中Align/Superpose模块对三维结构进行比对分析，确定活性口袋，结果见图1，图1为5个晶体复合物叠合图，其中，3NSN中的配体为黄色，3OZP为青色，3OZO为紫色，3WMB为绿色，3WMC为蓝色；彩色区域为配体结合口袋。

[0052] (2)采用软件MOE 2016.08中的Calculate Descriptors模块计算SPECS库中20万个化合物的weight(molecular weight)、ClogP(log octanol/water partition coefficient)、HBA(number of H-bond acceptor atoms)、HBD(number of H-bond donor atoms)、ROB(number of rotatable bonds)、及ARB(number of aromatic atoms)参数，依据类农药性规则，选择符合条件:weight＜435、ClogP＜6、HBA＜6、HBD＜2、ROB＜9、ARB＜17的72720个小分子化合物，建立数据库1；

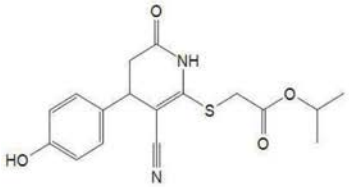
[0053] (3)采用软件MOE 2016.08中的Ligand interaction模块分析五个晶体复合物中配体与受体之间的相互作用，确定关键氨基酸，采用MOE 2016.08中Pharmacophore Editor模块，建立基于受体的药效团模型，选取的药效团特征为:Glu328处定义一个氢键供体位点，Trp490，Trp524和Trp448处定义疏水作用，其药效团模型见图2，图2为药效团模型。

[0054] (4)采用软件MOE 2016.08中DOCK/virtual screening模块，利用药效团对新建的数据库1进行筛选打分，将打分值S值进行排序，S值越负，表明小分子化合物与药效团的匹配程度越高，选择S值靠前的5329个化合物，建立数据库2。

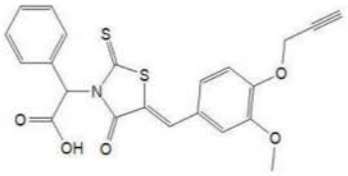
[0055] (5)采用MOE 2016.08中Dock模块对数据库2中的化合物进行分子对接，选择的方法为Triangle Matcher，打分函数为London dG及GBVI/WSA dG，将对接打分S值进行排序，S值越负，表明化合物和蛋白结合的越稳定，选择S值靠前的250个化合物，建立数据库3。

[0056] (6)采用Amber 12中的MMGBSA模块对数据库3中的小分子化合物与OfHex1之间的结合自由能进行计算，结合自由能越负，表明化合物和OfHex1之间的结合越稳定，选择结合自由能较负的前28个化合物(记为:VSI-1～VSI-28)，具体化合物如下：

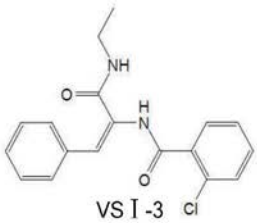
[0057]



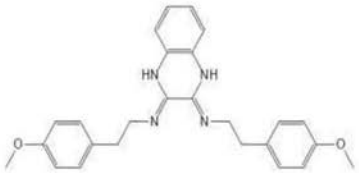
VS Ⅰ-1



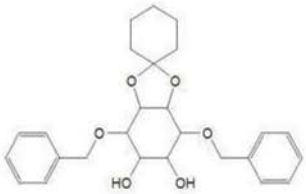
VS Ⅰ-2



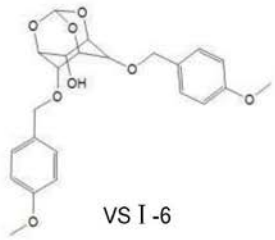
VS Ⅰ-3



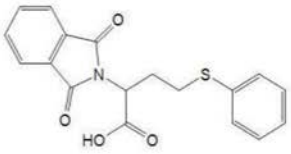
VS Ⅰ-4



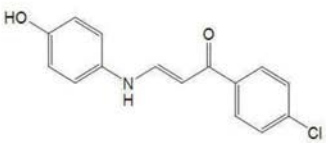
VS Ⅰ-5



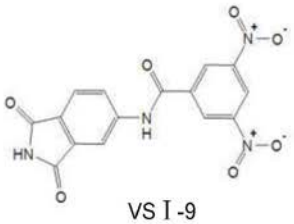
VS Ⅰ-6



VS Ⅰ-7



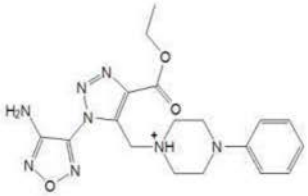
VS Ⅰ-8



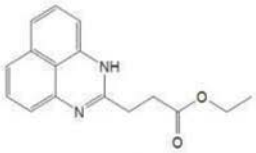
VS Ⅰ-9



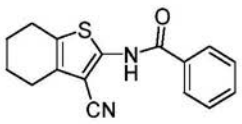
VS Ⅰ-10



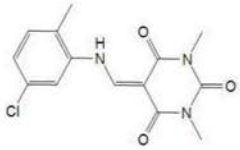
VS Ⅰ-11



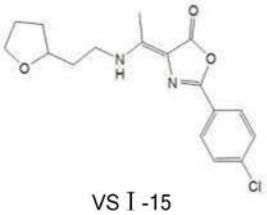
VS Ⅰ-12



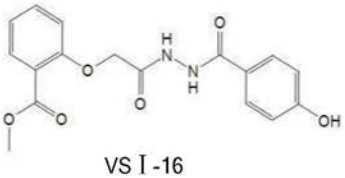
VS Ⅰ-13



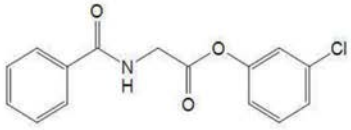
VS Ⅰ-14



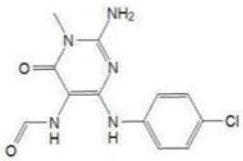
VS Ⅰ-15



VS Ⅰ-16

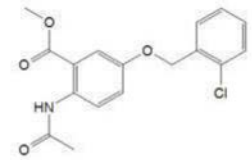


VS Ⅰ-17

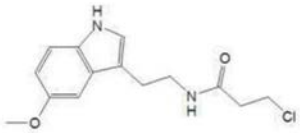


VS Ⅰ-18

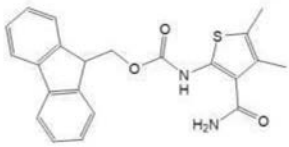
[0058]



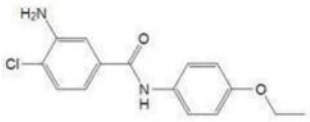
VS Ⅰ-19



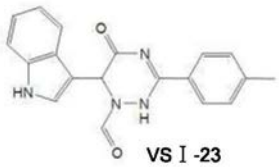
VS Ⅰ-20



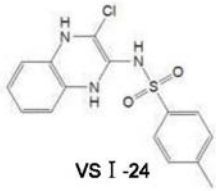
VS Ⅰ-21



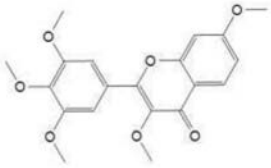
VS Ⅰ-22



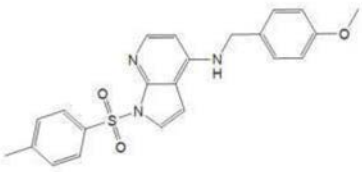
VS Ⅰ-23



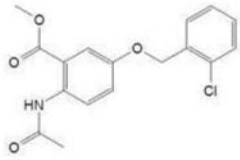
VS Ⅰ-24



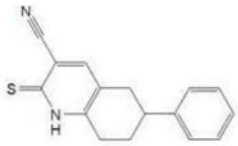
VS Ⅰ-25



VS Ⅰ-26



VS Ⅰ-27



VS Ⅰ-28

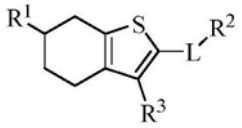
[0059] (7)将上述28个化合物进行靶标活性测试，测试步骤如下：以MU-GlcNAc为底物，20mM氯化钠和20mM磷酸二氢钠混合液为缓冲液，设定实验组及对照组(+)、对照组(-)，每组设三个重复。实验组：标准反应体系中，2μL一定浓度的化合物与88μL的OfHex1与缓冲液的预混液，30℃孵育10分钟，再加入10μL的底物，30℃孵育20分钟，之后，加入100μL 0.5M的碳酸钠终止反应，释放的MU通过荧光检测器检测其吸收值A，激发波长为360nm，发射波长为460nm。对照组(+)：用2μL的DMSO代替2μL一定浓度的化合物，其余步骤与实验组相同。对照组(-)：用10μL的缓冲液代替10μL的底物，其余步骤与实验组相同。抑制率按如下公式进行计算。

[0060] $$\text{抑制率} = \left\{1 - \frac{A(\text{实验组}) - A[\text{对照组}(-)]}{A[\text{对照组}(+)]}\right\} \times 100\%$$

[0061] (8)测试结果见图3，选择活性较好的化合物VS1-13(Ki＝10.9μM)作为先导化合物继续优化。研究先导化合物与OfHex1的结合模式及活性腔周围的氨基酸的性质，优化先导化合物，获得I-1～I-95系列化合物(具体化合物见图4，图4为优化所得化合物I-1～I-95)，其中化合物I-1～I-43及I-87～I-95按照图5～图6所示的合成路线进行有机合成，化合物I-44～I-86通过购买所得，并将上述部分化合物按照步骤(7)所述的方法进行靶标活性测试，测试结果见图7，从测试结果可以看出，本发明保护的化合物对β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1均有较好的抑制活性，其中，抑制活性较为突出的是I-93(Ki＝3.6μM)。

[0062] (9)我们发现，本发明所述的具有式I结构的化合物对β-N-乙酰己糖胺酶OfHex1具有抑制作用，且抑制活性高，且本申请所述的化合物结构简单，合成难度较小，适合工业化

生产。

[0063] 

式I

[0064] 其中，所述R^1为氢、被取代或未被取代的C1～C8的烷基或被取代或未被取代的C6～C15的芳基；

[0065] 所述R^2为未被取代的C3～C8的直链烷基、被取代的C1～C8的直链烷基、未被取代的C3～C8的支链烷基、被取代的C3～C8的支链烷基、被取代或未被取代的C6～C30的芳基、被取代或未被取代的C3～C8的杂芳基、被取代或未被取代的C3～C10环烷基或者被取代或未被取代的C3～C10杂环烷基；

[0066] 所述R^3为氢、氰基、$R^{3-1}CONHCH_2-$或$R^{3-2}OCO-$，其中，所述R^{3-1}为被取代或未被取代的C1～C8的直链烷基、被取代或未被取代的C2～C8的支链烷基、被取代或未被取代的C6～C30的芳基或者被取代或未被取代的C3～C8的杂芳基；R^{3-2}为被取代或未被取代的C1～C8的直链烷基或者被取代或未被取代的C3～C8的支链烷基；

[0067] 所述L为酯基、酰胺基、脲基、被取代或未被取代的C1～C5亚烷基、被取代或未被取代的C1～C5的亚杂烷基。

[0068] 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

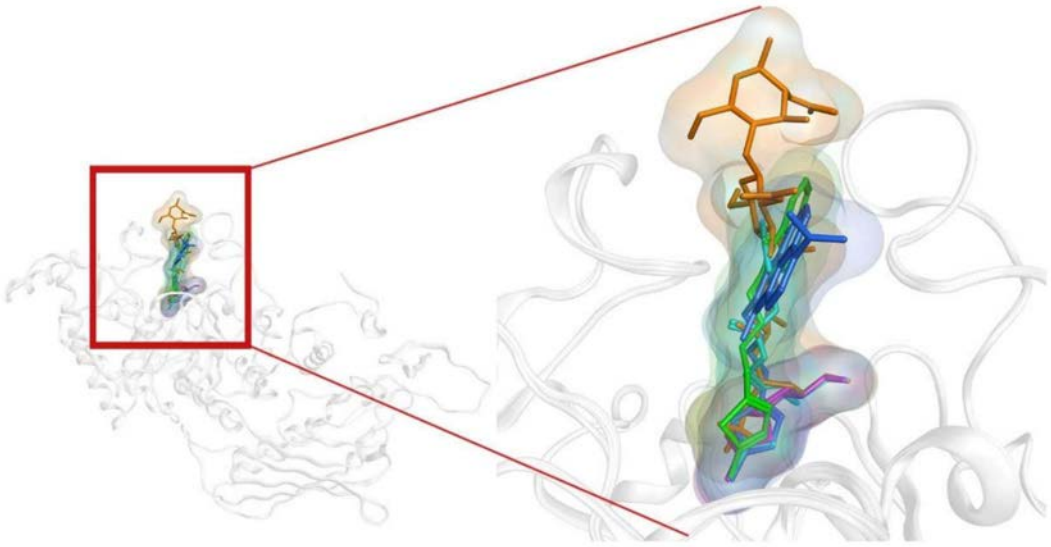


图1

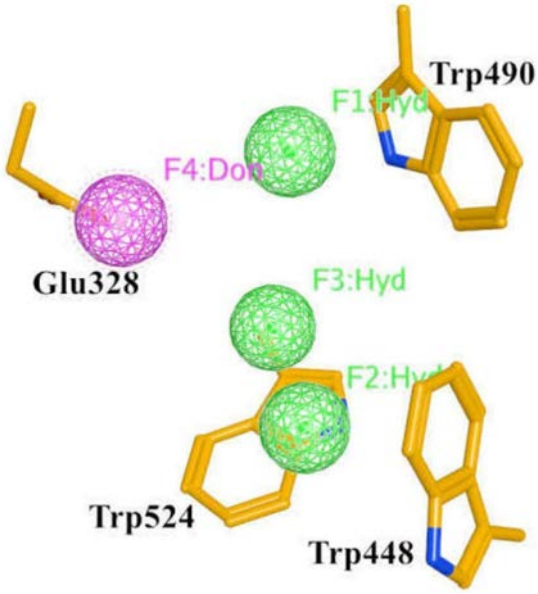


图2

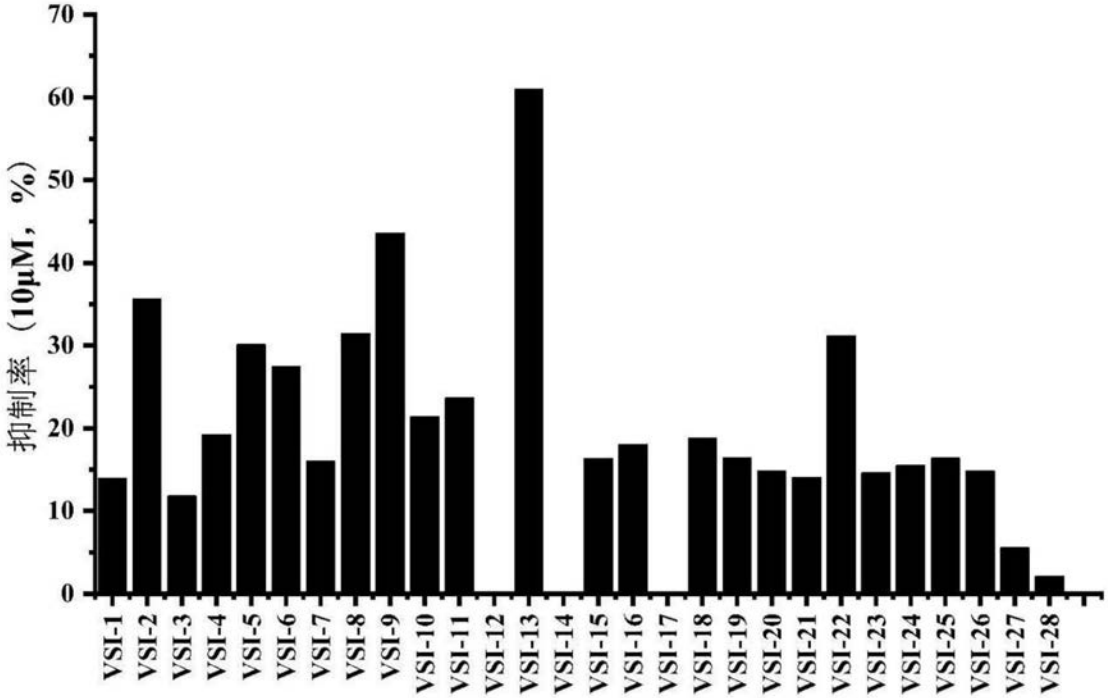
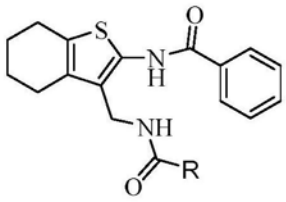
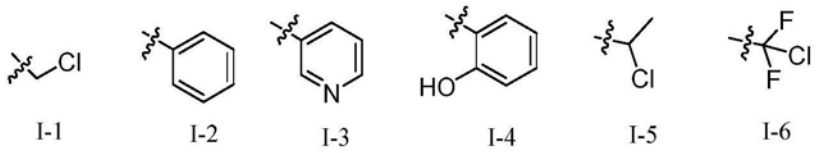


图3

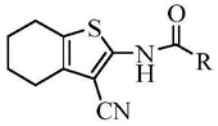


I-1～I-6

R =

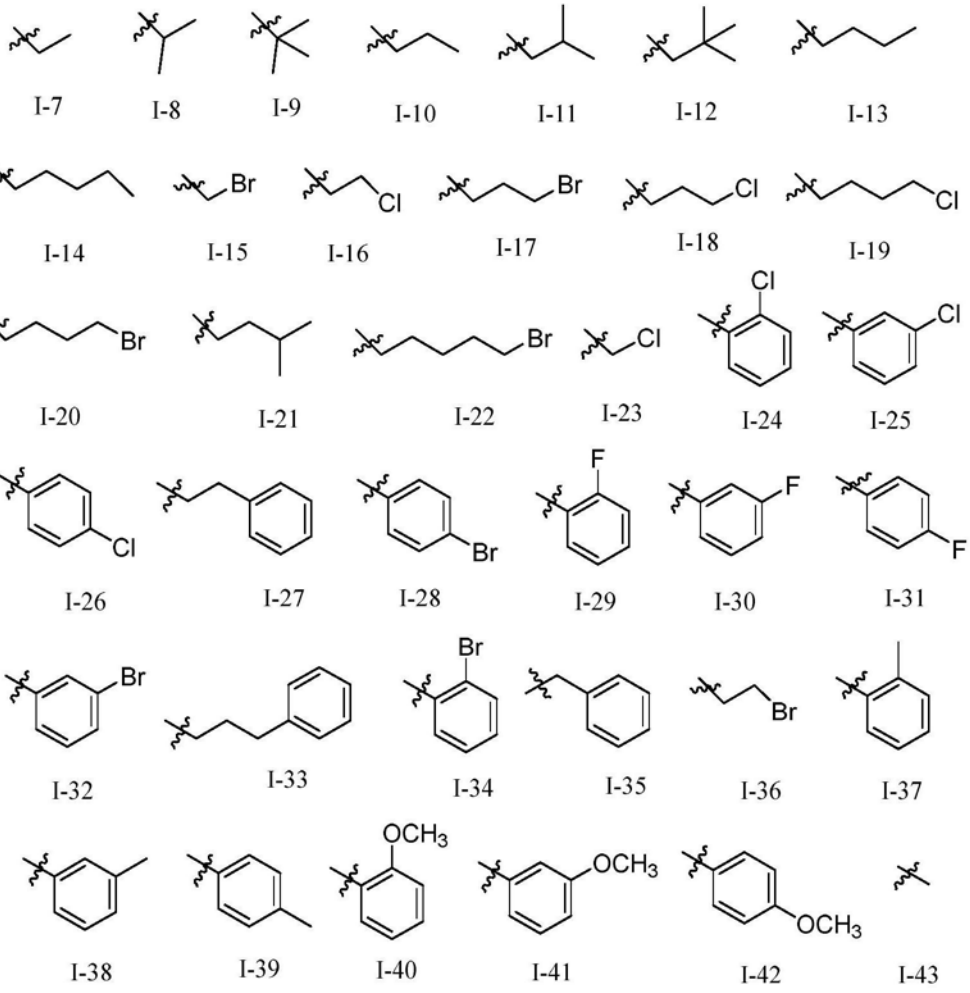


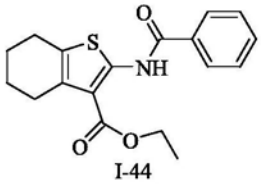
I-1 I-2 I-3 I-4 I-5 I-6

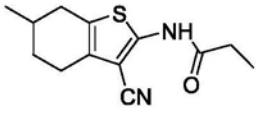

S
N
H
O
R
CN

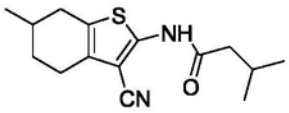
I-7～I-43

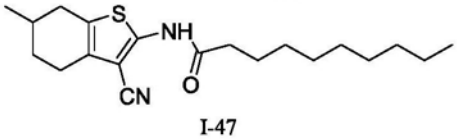
R =

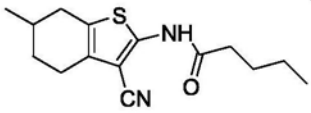

I-7
I-8
I-9
I-10
I-11
I-12
I-13
I-14
Br
I-15
Cl
I-16
Br
I-17
Cl
I-18
Cl
I-19
Br
I-20
I-21
Br
I-22
Cl
I-23
Cl
I-24
Cl
I-25
Cl
I-26
I-27
Br
I-28
F
I-29
F
I-30
F
I-31
Br
I-32
I-33
Br
I-34
I-35
Br
I-36
I-37
OCH3
I-38
I-39
I-40
OCH3
I-41
OCH3
I-42
I-43

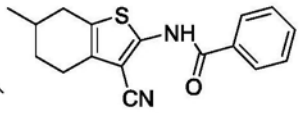

I-44

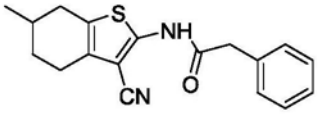

I-45

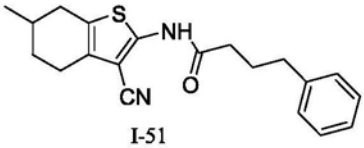

I-46

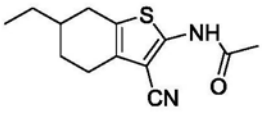

I-47

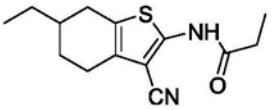

I-48

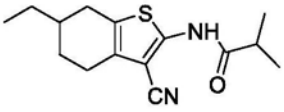

I-49

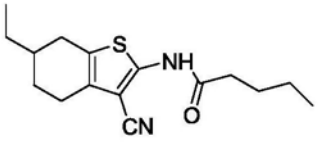

I-50

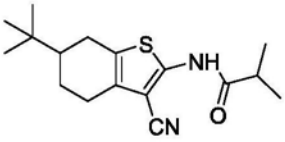

I-51

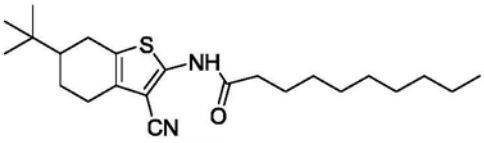

I-52

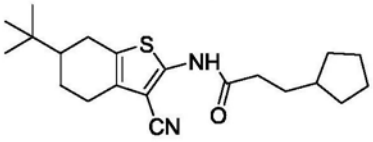

I-53

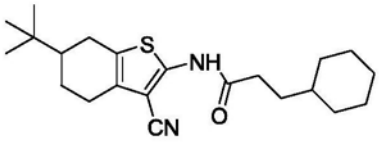

I-54

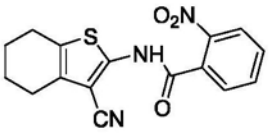

I-55

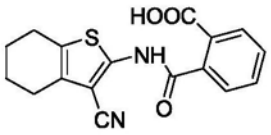

I-56

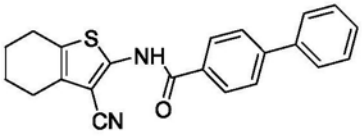

I-57

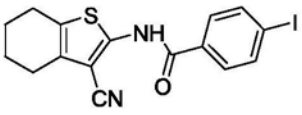

I-58

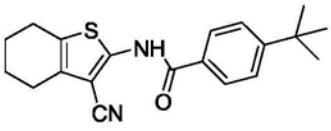

I-59

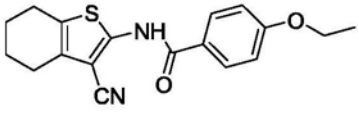

I-60

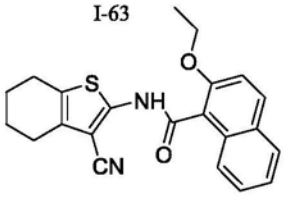

I-61

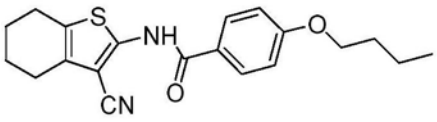

I-62

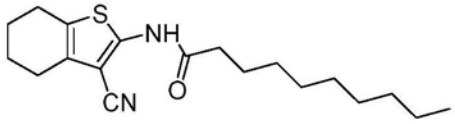

I-63

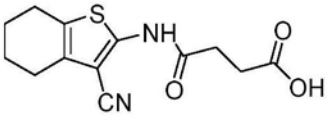

I-64

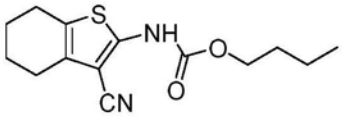

I-65

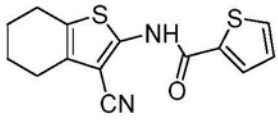

I-66

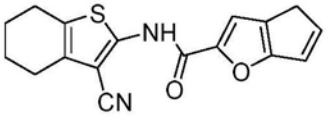

I-67

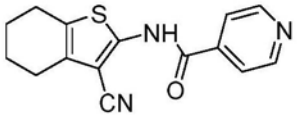

I-68

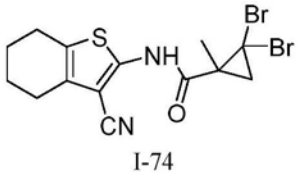

I-69

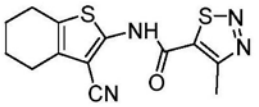

I-70

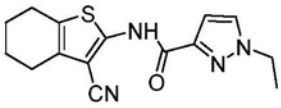

I-71

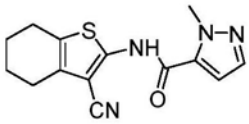

I-72

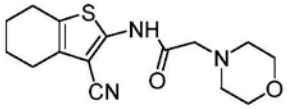

I-73

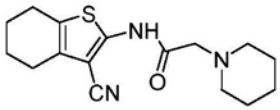

I-74

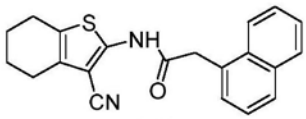

I-75

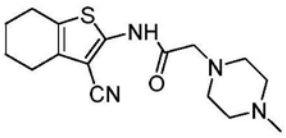

I-76

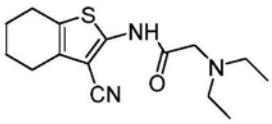

I-77

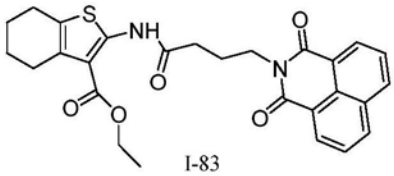

I-78

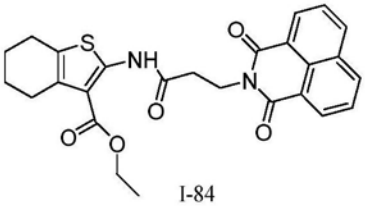

I-79

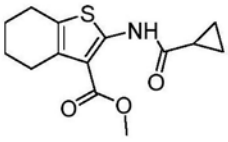

I-80

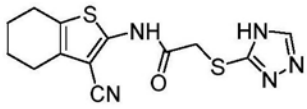

I-81


I-82


I-83


I-84


I-85


I-86

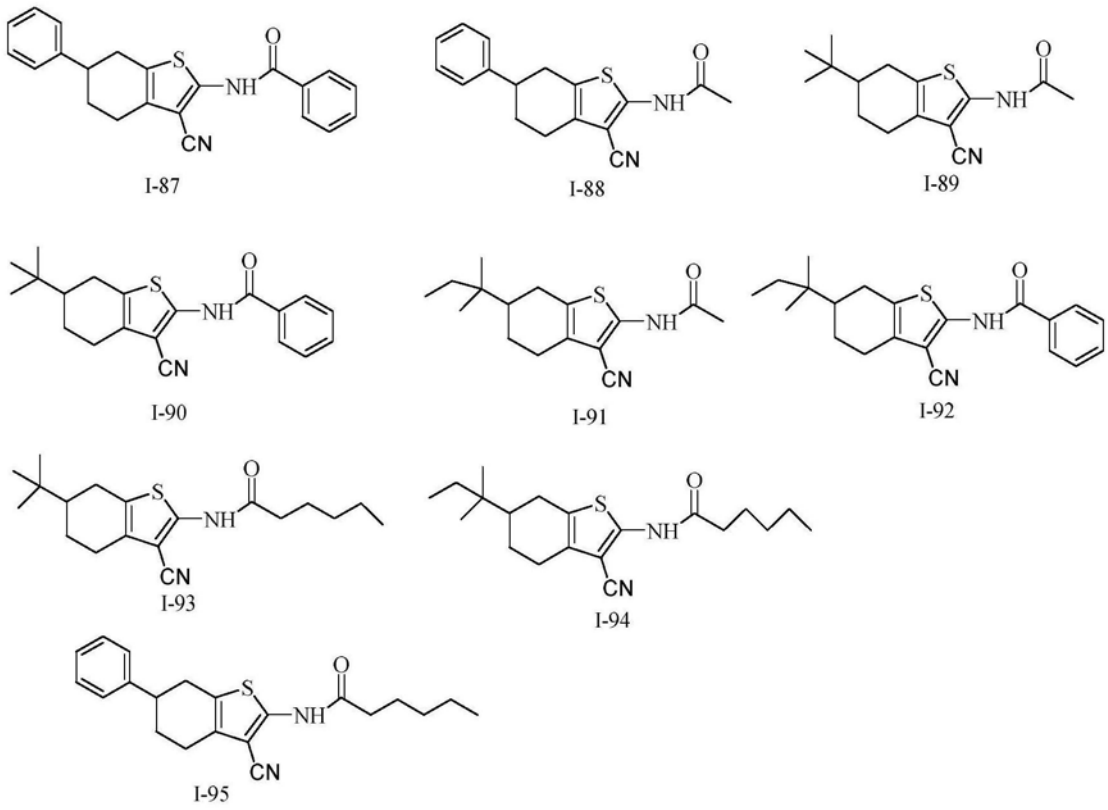


图4

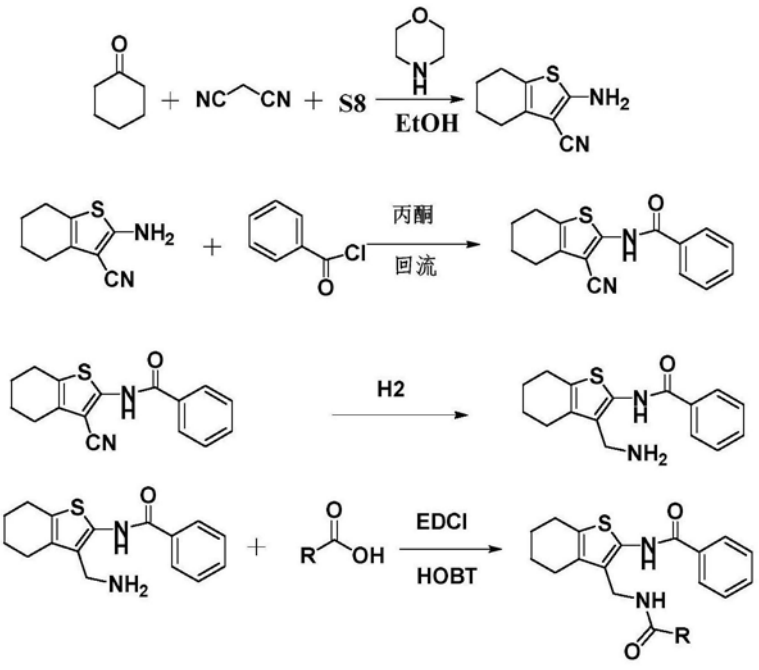
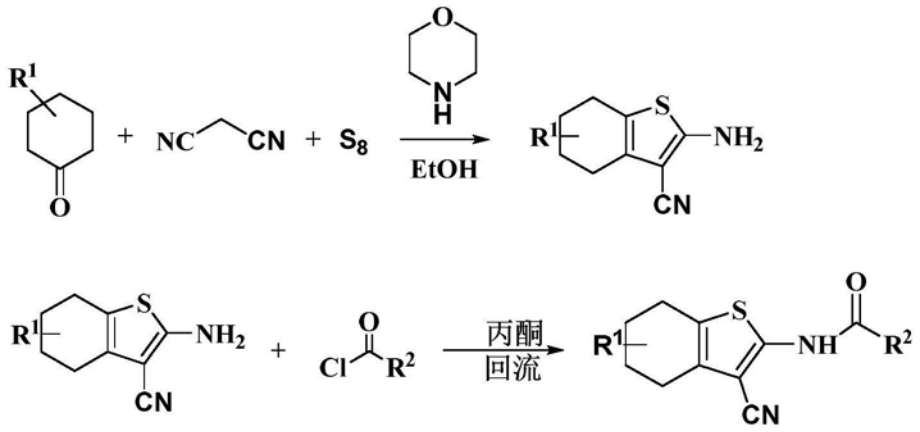
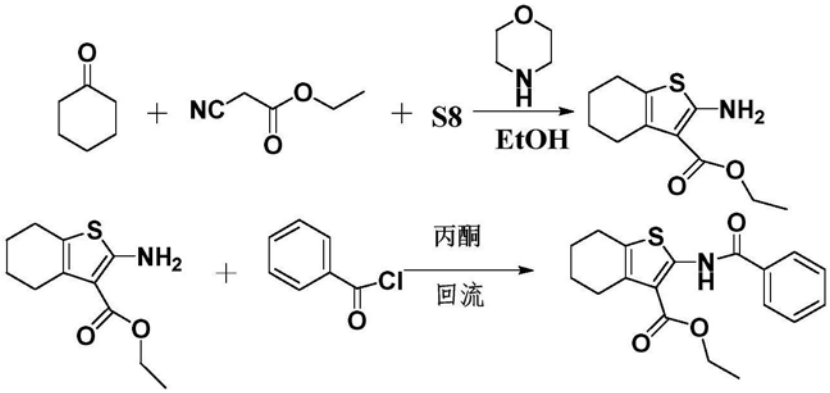


图5



I-7～I-43 及 I-87～I-95 合成路线



I-44 合成路线

图6

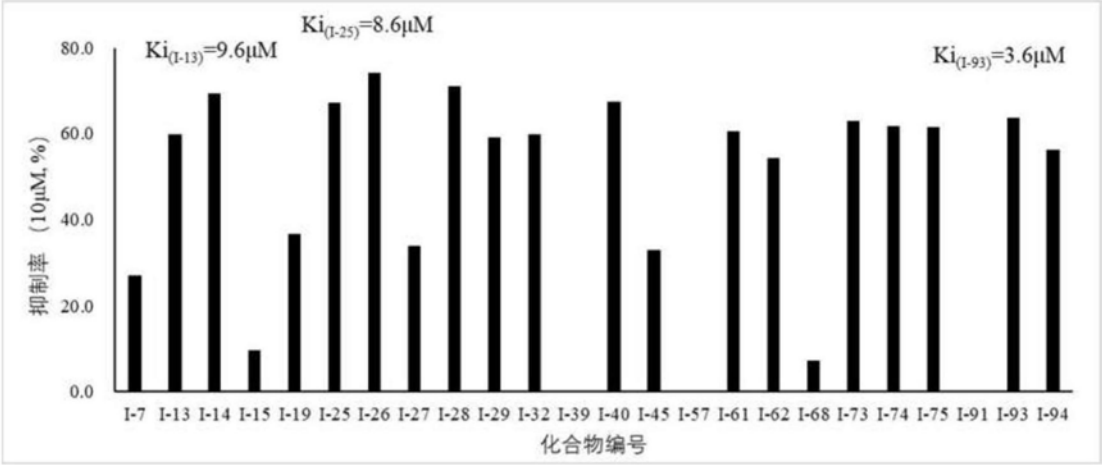


图7