(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2011 年 9 月 1 日 (01.09.2011)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2011/103788 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 207/34 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2011/071033

(22) 国际申请日: 2011 年 2 月 16 日 (16.02.2011)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201010113282.8 2010 年 2 月 24 日 (24.02.2010) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **重庆植恩药业有限公司 (CHONGQING ZHIEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园一路 73 号附 25 层, Chongqing 400039 (CN)。 **四川大学 (SICHUAN UNIVERSITY)** [CN/CN]; 中国四川省成都市人民南路三段 17 号, Sichuan 610041 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **秦勇 (QIN, Yong)** [CN/CN]; 中国四川省成都市人民南路三段 17 号, Sichuan 610041 (CN)。 **宋颢 (SONG, Hao)** [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园一路 73 号附 25 层, Chongqing 400039 (CN)。 **程春伟 (CHENG, Chunwei)** [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园一路 73 号附 25 层, Chongqing 400039 (CN)。 **邓祥林 (DENG, Xianglin)** [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园一路 73 号附 25 层, Chongqing 400039 (CN)。 **王晓琳 (WANG, Xiaolin)** [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园一路 73 号附 25 层, Chongqing 400039 (CN)。

(74) 代理人: **北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW)**; 中国北京市朝阳区建国门外大街 22 号赛特广场 7 层, Beijing 100004 (CN)。

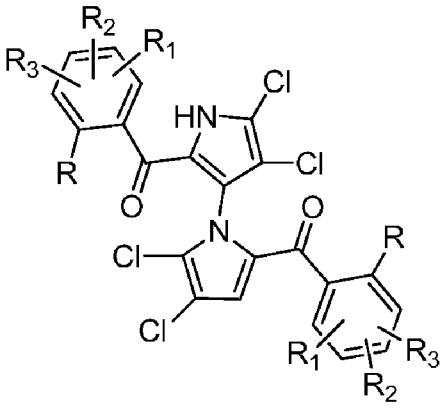
(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE,

[见续页]

(54) Title: (±)-MARINOPYRROLE A AND SYNTHESIZED DERIVATIVES THEREOF FOR RESISTING METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS

(54) 发明名称 : 抗耐甲氧西林金黄葡萄球菌的(±)-MarinopyrroleA 及其合成衍生物



(I)

(57) Abstract: Disclosed are synthesized derivatives of a natural product, (±)-marinopyrrole A, shown as structural formula I, which have inhibition activities on gram-positive bacteria, such as methicillin sensitive Staphylococcus aureus (MSSA), methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), vancomycin-resistant Enterococcus (VRE), oxacilline-resistant Staphylococcus aureus (ORSA), methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE) and the like. Furthermore, the methods for preparing (±)-marinopyrrole A and the derivatives thereof are disclosed. According to the study of antibacterial activity in vitro, the synthesized derivatives of the natural product (±)-marinopyrrole A have excellent antibiotic activities on the gram-positive bacteria, such as methicillin sensitive Staphylococcus aureus (MSSA), methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), vancomycin-resistant Enterococcus (VRE), oxacilline-resistant Staphylococcus aureus (ORSA), methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE) and the like, and have potential prospects in clinical application.

[见续页]

WO 2011/103788 A1

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(57) 摘要:

结构式 1 所示的天然产物(±)-marinopyrrole A 合成衍生物，它们具有对甲氧西林敏感金葡球菌（MSSA）、耐甲氧西林金葡球菌（MRSA）、耐万古霉素肠球菌（VRE）、苯唑西林异质耐药金葡球菌（ORSA）和耐甲氧西林表皮葡萄球菌（MRSE）等革兰氏阳性菌的抑制活性。还公开了(±)-marinopyrrole A 及其衍生物的制备方法。体外抗菌研究表明，所述天然产物(±)-marinopyrrole A 合成衍生物对甲氧西林敏感金葡球菌（MSSA）、耐甲氧西林金葡球菌（MRSA）、耐万古霉素肠球菌（VRE）、苯唑西林异质耐药金葡球菌（ORSA）和耐甲氧西林表皮葡萄球菌（MRSE）等革兰氏阳性菌具有优良的抗菌活性，具有潜在的临床应用前景。

抗耐甲氧西林金黄葡萄球菌的(±)-marinopyrrole A 及其合成衍生物

本申请要求于 2010 年 2 月 24 日提交中国专利局、申请号为201010113282.8、发明名称为“抗耐甲氧西林金黄葡萄球菌的(±)-marinopyrrole A 及其合成衍生物”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及用于治疗抗耐甲氧西林金黄葡萄球菌、甲氧西林敏感金黄葡萄球菌、表皮葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌等革兰氏阳性菌感染的天然产物(±)-marinopyrrole A 的合成衍生物。此外，本发明还涉及 marinopyrrole A 及其新的合成衍生物的制备方法。

背景技术

抗生素耐药性的产生和治疗是困扰医学界多年的难题，其中由耐甲氧西林金黄葡萄球菌（Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA）导致的耐药性更是近年来的医学难题之一。耐甲氧西林金黄葡萄球菌是由金黄葡萄球菌变种而来的一种独特菌株，可引起人类表皮、软组织、黏膜、骨和关节等多种组织器官的严重感染，能抵抗包括甲氧西林及含β-内酰胺结构的头孢抗生素。该病菌感染主要来源于医院（Hospital-associated MRSA，HA-MRSA），于1961年在英国被首次发现后，即以惊人的速度在世界范围内蔓延，每年至少有十万人因感染MRSA而住院治疗，成为全世界医院内感染的主要病原菌。而在医院环境中，MRSA往往能抵御消毒剂的杀伤，造成患者创口感染，严重时甚至致人死亡；同时，由于近年来广谱高效抗生素在临床的大量使用，MRSA的耐药性明显增高，使得MRSA的治疗更显困难，因此该病菌在医院内又被称作“超级病菌”。目前，MRSA感染已超过AIDS、结核和病毒性肝炎成为患者首位致死原因，近年来还出现了社区型MRSA（Community-associated MRSA，CA-MRSA）和耐万古霉素（VRE）的相关报道，严重威胁公共卫生安全。

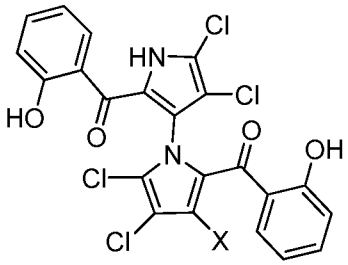
鉴于耐甲氧西林金黄葡萄球菌对患者健康造成的巨大危害，寻找对其具有高效抑制活性的药物一直是医疗卫生和药物化学领域的研究热点之一。近年来，科学家们对MRSA的耐药机制进行了大量的研究，并发现了一些具有临床应用价值的新化合物，根据不同的抗菌机理，目前治疗MRSA感染的药物主要可分为以下几大类（Malina, S. I.; Andres, R.; Hartmut, L. *Curr. Opin. Crit. Care* **2005**, *11*, 481）:（一）、糖肽类抗生素。糖肽类抗生素是目前治疗MRSA感染的主要药物，其代表药物有万古霉素（vancomycin）、去甲万古霉素（norvancomycin）、替考拉宁（teicoplanin）、telavancin、oritavancin和dalbavancin。该类抗生素能与病菌细胞壁前体肽聚末端的丙氨酰丙氨酸高亲和

力结合，阻断病菌细胞壁的主要成分高分子肽聚糖骨架的形成，从而抑制病菌细胞壁的合成，杀灭病菌。其中telavancin除能抑制细胞壁的合成外，还能破坏病菌细胞膜，从而降低细菌耐药性的产生（Projan, S. J.; Bradford, P. A.*Curr. Opin. Microbiol.* **2007**, *10*, 441）；（二）、噁唑烷酮类抗生素，该类抗生素的主要代表药物是利奈唑胺（linezolid）。与其他抗生素通常作用于蛋白质合成的最后阶段不同，利奈唑胺主要抑制病菌蛋白质合成的第一阶段，该药物能选择性与病菌核糖体结合，扰乱mRNA的转录，从而抑制病菌蛋白质的合成，阻止病菌的生长和增殖。该药物也是首个被批准用于临床的噁唑烷酮类抗生素（Prasad, J. V. N. V. *Curr. Opin. Microbiol.* **2007**, *10*, 454）；（三）、β-内酰胺类抗生素，该类抗生素是目前研究最多的一类抗MRSA感染药物，其代表药物包括ceftobiprole、ceftaroline等。研究表明，青霉素结合蛋白2a（PBP2a）是一种特定的MRSA结合蛋白，该蛋白决定了金葡菌株的耐甲氧西林能力。通常情况下，PBP2a与β-内酰胺抗菌素结合能力很低，使得MRSA对大多数的β-内酰胺抗菌素耐药，而ceftobiprole和ceftaroline则能高亲和力地与金黄色葡萄球菌的青霉素结合蛋白（PBP2a）结合，阻止其细胞中肽聚糖的交联，从而抑制细菌细胞壁的合成（Kontou, P.; Kuti, J. L.; Nicolau, D. P. *Formulary*, **2008**, *43*, 66; Murthy B.; Schmitt-Hoffmann A. *Clin. Pharmacokinet* **2008**, *47*, 21; Jones, M. E. *Clin. Microbiol. Infec.* **2007**, *13*(Suppl 2), 17; Kanafani Z. A.; Corey, G. R. *Future Microbiol*. **2009**, *4*, 25; Zhanel, G. G. et al. *Drugs*, **2009**, *69*, 809）；（四）、脂肽类抗生素，其代表药物是达托霉素（daptomycin）。达托霉素通过扰乱细胞膜对氨基酸的转运，从而阻碍细菌细胞壁肽聚糖的生物合成，改变细胞质膜的性质；同时，它还能通过破坏细菌的细胞膜，使其内容物外泄而达到杀菌的目的。达托霉素独特的作用机制使得细菌对其产生耐药性的可能性大大减低（Raja, A.; LaBonte, J.; Lebbos, J.; Kirkpatrick, P., *Nature Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 943）；（五）、甘氨酰四环素类，其代表药物是替加环素（tigecycline）。该药物通过与细菌30S核糖体结合，阻止tRNA的进入，干扰氨基酸肽链的形成，进而阻断病菌蛋白质的合成，限制病菌的生长；（六）、复方制剂。达福普丁（dalfopristin）和奎奴普丁（quinupristin）均作用于病菌的核糖体，分别抑制蛋白质合成的早期阶段和后期阶段，两种联合应用时能表现出良好的协同作用，从而有效地抗MRSA感染。

如上所述，虽然目前各大制药公司陆续开发出一些治疗 MRSA 感染的新型药物，但迄今为止，已在临床使用多年的糖肽类抗生素代表药物万古霉素仍然是治疗 MRSA 感染的一线治疗药物。近年来，随着耐万古霉素 MRSA 个案的出现和各种药物毒副作用的逐渐显现，寻找新的具有抗 MRSA 活性的化合物已成为药物化学研究的热点之一。

对活性天然产物进行结构改造是发现新药的重要途径之一。Fenical 等人 2008 年从海洋链霉菌（marine *Streptomyces* sp.）中提取的双吡咯化合物

marinopyrrole A 和 marinopyrrole B 为结构新颖的具有双吡咯结构的天然产物。活性筛选发现，上述两种新化合物具有与万古霉素一致的抗 MRSA 活性（对 MRSA ：(-)-marinopyrrole A, (+)-marinopyrrole A 和(-)-marinopyrrole B 的 MIC_{90} 分别为 0.61μM，0.31μM 和 1.1μM；万古霉素的 MIC_{90} 为 0.14-0.27μM），是具有良好药物开发前景的明星分子（William Fenical et al. *Organic Lett.* **2008**, *10*, 629）。鉴于该类化合物重要的生物活性和药物开发价值，一经发现即吸引了众多药物学家的关注，但由于其骨架新颖，目前尚未见相关合成及构效关系研究报道。



X = H, Marinopyrrole A (**1a**)
X = Br, Marinopyrrole B

双吡咯化合物 marinopyrrole A 和 marinopyrrole B 的化学结构

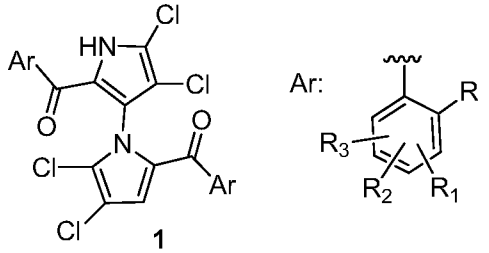
发明内容

本发明的目的在于提供通式 **1** 所示的 marinopyrrole A 及其衍生物。

本发明的第二的目的在于提供通式 **1** 所示的 marinopyrrole A 及其衍生物的制备方法。

本发明的第三个目的在于通式 **1** 所示的 marinopyrrole A 及其衍生物在治疗抗耐甲氧西林金黄葡萄球菌、甲氧西林敏感金黄葡萄球菌、表皮葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌等革兰氏阳性菌感染中的应用。

一种如通式 **1** 所示的 marinopyrrole A 及其衍生物，具有如下结构：



1

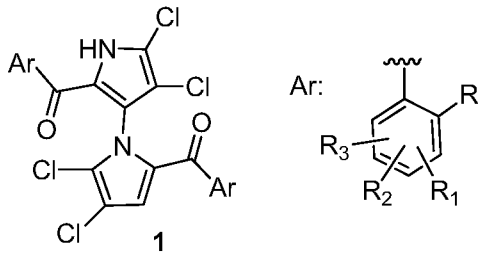
其中：Ar 基团的 2-位取代基 R 为氢、氟、羟基、甲氧基、三氟甲基，优选为羟基；R_1、R_2、R_3 在苯环的 3-位，4-位，5-位，各自独立地代表氢、卤素、羟基、硝基、烷氧基、氰基、叠氮、胺基、磺酸基及其酰胺、羧酸及其酰胺、含不同取代基的砜、含氮和硫的五、六元环杂环，且 R_1、R_2、R_3 不同时为氢。本发明所述衍生物包括通式 **1** 所示化合物可药用的有机盐和无机盐。

Ar 中 R 为羟基， R_1、R_2和 R_3 为如前定义的基团之一或其组合。

上述结构通式中，R=OH，$R_1 = R_2 = R_3 = H$ 时，即为天然产物 marinopyrrole

A 的结构。

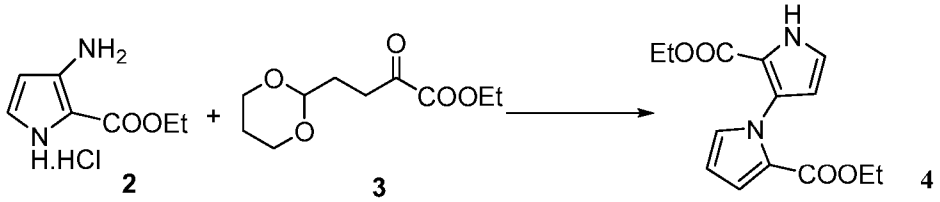
本发明还提供了一种式 **1** 所表示化合物的制备方法，



1

包括如下步骤：

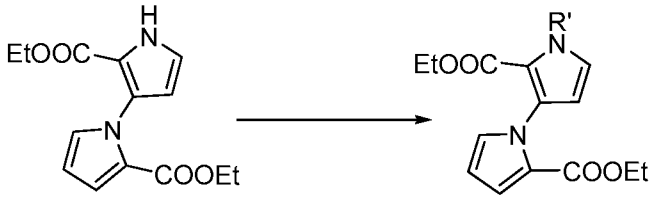
a）：化合物 **2** 和 **3** 在酸性条件下完成双吡咯骨架的构建，生成化合物 **4**；



2 **3** **4**

此步骤中所述酸为对甲基苯磺酸。反应溶剂为甲苯或苯，反应温度为 110℃（参见 Li, M. D. et al. *Chem. Industry Engineer Pro.* **2006**, *10*, 1201）。

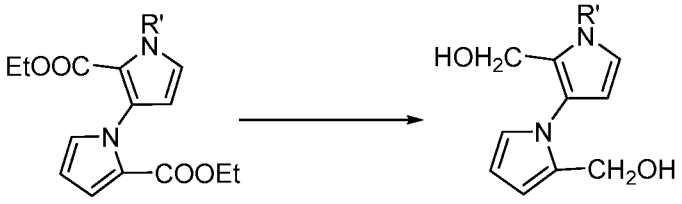
b）：化合物 **4** 在碱性条件下对吡咯氮进行保护；



4 **5**

式 **5** 所示物质中，R’表示胺基保护基，胺基保护基是化学合成中常用的手段，保护办法也很多，本发明中，选用保护基以容易离去为原则，R’可以为对甲基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基、苄基、乙酰基，优选为对甲基苯磺酰基。本发明在碱性条件下进行胺基保护，所使用碱可以为 4-二甲氨基吡啶/二异丙基乙胺，氢化钠、氢氧化钠/四丁基硫酸氢铵、4-二甲氨基吡啶、三乙胺，优选碱为 4-二甲氨基吡啶/二异丙基乙胺。溶剂可以为二氯甲烷、四氢呋喃。优选二氯甲烷。

c）：利用还原剂将式 **5** 表示的物质还原成式 **6** 表示的物质；

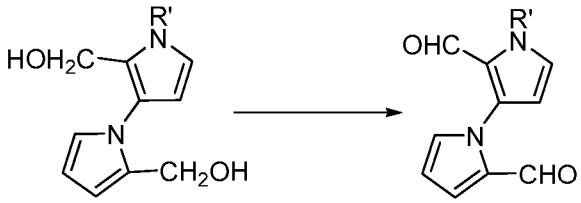


5 **6**

此步骤中 R’基的含义与步骤 b）中相同。所述还原剂可以为氢化铝锂、硼氢化钠、二异丁基氢化铝，优选使用二异丁基氢化铝。溶剂可以为二氯甲烷、

四氢呋喃，优选二氯甲烷。反应温度-78℃至 40℃，优选 25℃。

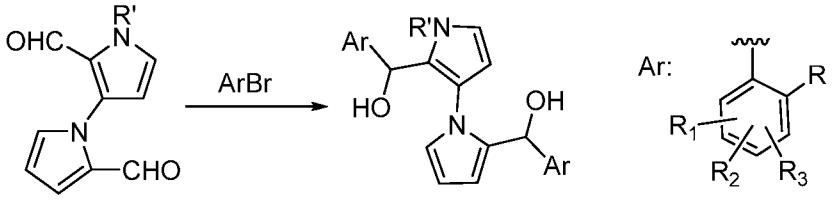
d）：利用氧化剂将式 **6** 表示的物质氧化成式 **7** 表示的物质；



6 **7**

此步骤中 R’基的含义与步骤 b）中相同。所述氧化剂可以为 2-碘酰基苯甲酸、戴斯－马丁氧化剂、二甲基亚砜/三乙基胺/草酰氯、氯铬酸吡啶鎓盐，优选氧化剂为 2-碘酰基苯甲酸。反应溶剂可以为二氯甲烷、二甲亚砜，优选二甲亚砜。反应温度为 25℃至 100℃，优选 50℃。

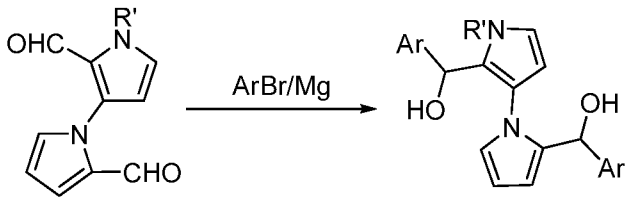
e）：化合物 **7** 制备得到化合物 **8**；



7 **8**

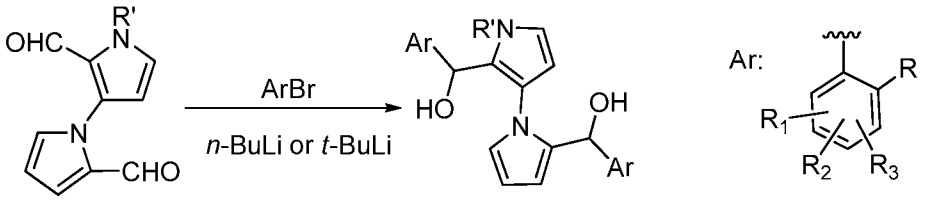
此步骤中 R’基的含义与步骤 b）中相同。Ar 中 R_1、R_2、R_3 的含义与通式 **1** 所述含义相同。可通过两种途径获得式 **8** 所示化合物。途径一：通过格式加成反应，首先将溴代芳基烃制备成格式试剂后再与式 **7** 所示物质反应，制备得到式 **8** 所示物质；该途径下溶剂可以为四氢呋喃、甲苯，优选四氢呋喃。反应温度为-10 度至 80 度，优选温度为 0 度。途径二：将溴代芳基烃与正丁基锂或叔丁基锂制备成锂盐后，再通过烷基化反应由式 **7** 所示物质制备得到式 **8** 所示物质。该途径的溶剂可以为四氢呋喃、乙醚，优选四氢呋喃。反应温度为-78℃至 50℃，优选-78℃。

途径一：



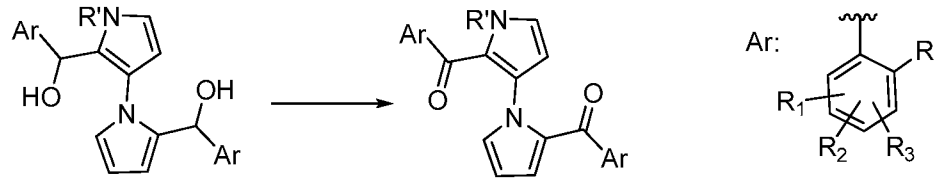
7 **8**

途径二：



7 **8**

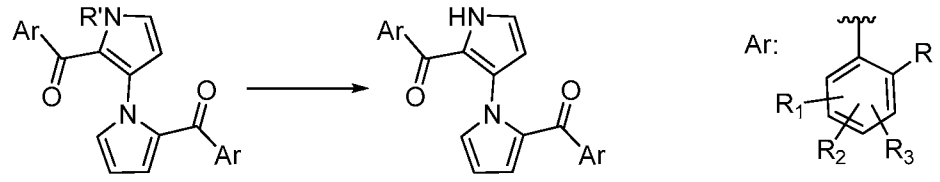
f）：利用氧化剂将式 **8** 表示的物质氧化成式 **9** 表示的物质；



8 9

此步骤中 R'基的含义与步骤 b）中相同。Ar 中 R_1、R_2、R_3 的含义与通式 **1** 所述含义相同。所述氧化剂可以为 2-碘酰基苯甲酸、戴斯－马丁氧化剂（Dess-Martin 氧化剂）、二甲基亚砜/三乙基胺/草酰氯、氯铬酸吡啶鎓盐、三氧化铬。优选氧化剂为三氧化铬。反应溶剂可以为二氯甲烷、二甲亚砜、吡啶，优选吡啶。反应温度为 25℃至 100℃。优选 30℃。

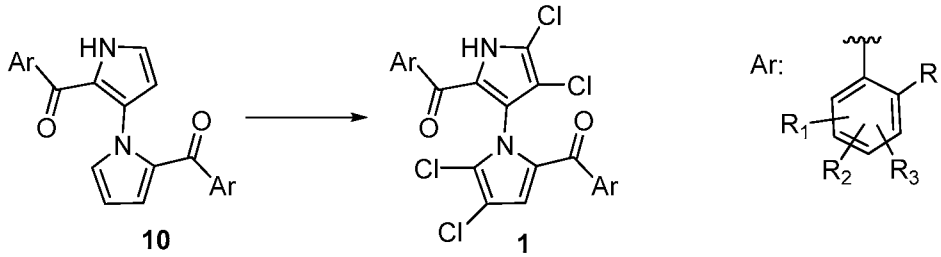
g）：在碱性条件下，式 **9** 所示物质的吡咯氮保护基离去，得到式 **10** 所示物质；



9 10

此步骤中 R'基的含义与步骤 b）中相同。Ar 中 R_1、R_2、R_3 的含义与通式 **1** 所述含义相同。所述碱性条件为氢氧化钾，溶剂可以为甲醇、四氢呋喃或两者的混合溶剂。优选溶剂为甲醇和四氢呋喃的混合溶剂，最优混合比例为 1：1。

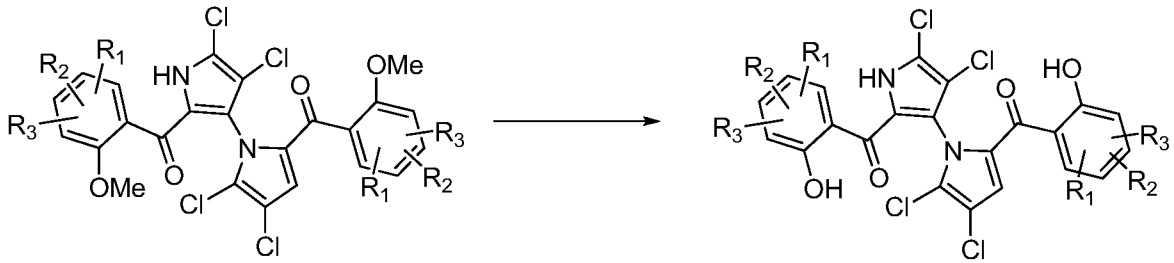
h）：在氯代试剂的作用下，式 **10** 所示物质氯代生成式 **1**；



10 1

此步骤中 Ar 中 R_1、R_2、R_3 的含义与通式 **1** 所述含义相同。所述氯代试剂为 N-氯代丁二酰亚胺，溶剂可以为二氯甲烷、乙腈，优选乙腈。反应温度为 0℃至 80℃，优选 45℃。

i）：当通式 **1** 的 2-位为甲氧基取代基时，经脱甲基后制备得到 2-位为羟基取代的化合物。



此步骤中脱甲基试剂可以为三氯化铝、三溴化硼，优选三溴化硼。溶剂可

以为二氯甲烷。反应温度为-40℃为 25℃。优选温度为-25℃。

本发明所述的制备通式 **1** 所示化合物的方法具有合成路线短、经济高效的优点，仅需 9 步反应即可以 30%的总收率完成天然产物 marinopyrrole A 的合成。采用相似的合成方法即能顺利完成其衍生物的制备。

申请人对本发明所涉及化合物 **1** 进行的体外抗菌活性筛选实验表明，化合物对甲氧西林敏感金葡球菌（MSSA）、耐甲氧西林金葡球菌（MRSA）、耐万古霉素肠球菌（VRE）、苯唑西林异质耐药金葡球菌（ORSA）和表皮葡萄球菌（MRSE）等革兰氏阳性菌具有较强的抗菌活性，而对革兰氏阴性菌如大肠埃希菌 ESBLs（E. coli）、肺炎克雷伯菌 ESBLs（K. pneumoniae）和铜绿假单胞菌（P. aeruginosa）几乎没有抑菌作用，结果见表一。

表一 化合物 1 的体外抗菌活性（MIC μg/mL）[a]

化合物	MRSA[b]		MSSA[c]		MIC Range (μg/mL)							
	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_{50}	MIC_{90}	MRSA[d] (WHO-31)	ORSA[e] (WHO-25)	MRSE[f]	VRE[g] (WHO-3)	VRE[h]	绿脓杆菌[i]	大肠E+[j]	肺克E+[k]
1a	1	1	0.5	0.5	1-1	1-1	0.06-1	0.5-0.5	16-128	>128	>128	>128
1b	8	8	8	16	4-4	8-8	2-4	2-2	>128	>128	>128	>128
1c	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
1d	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
1e	4	8	4	8	4-4	4-4	0.25-4	0.5-0.5	>128	>128	>128	>128
1f	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
1g	8	8	4	8	4-4	4-4	0.5-4	2-2	>128	>128	>128	>128
1h	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
1i	64	128	4	16	4-4	4-4	0.125-1	4-4	>128	>128	>128	>128
1j	16	16	16	16	4-4	8-8	0.25-4	4-4	>128	>128	>128	>128
1k	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
1l	64	>128	16	32	8-8	8-8	0.03-4	8-8	>128	>128	>128	>128
1m	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
10a	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
10l	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
10m	4	8	8	8	8-8	32-32	2-4	32-32	>64	>64	>64	>64

10n	32	64	32	64	32-32	32-32	2-64	2-2	>128	>128	>128	>128
万古霉素	0.5	0.5	0.5	1	0.5-0.5	2-2	0.13-0.5	64-64	>128	>128	>128	>128

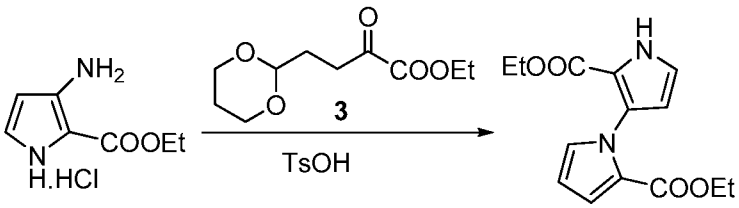
[a]: 除 WHO 菌株外，其余菌株均为 2008 年 6 月至 2009 年 10 月在四川成都地区、北京地区及山东地区，苏州医科大学附属第一医院收集的临床分离致病菌；[b]:甲氧西林耐受的金葡球菌，共 10 株； [c]:甲氧西林敏感的金葡球菌，共 10 株；[d]:mecA 和 PBP2a 基因阳性的金葡球菌，1 株；[e]:苯唑西林异质耐药的金葡球菌，1 株；[f]:表皮葡萄球菌，共 3 株；[g]:耐万古霉素屎肠球（VanA 基因），1 株； [h]:高度耐万古霉素粪肠球菌，共 2 株；[i]:铜绿假单孢菌，共 4 株；[j]: 大肠埃希菌 ESBL$^+$（超产广谱-内酰胺酶）菌，共 4 株；[k]:肺炎克雷伯菌 ESBL$^+$（超产广谱-内酰胺酶）菌，共 4 株。

WO 2011/103788 PCT/CN2011/071033

具体实施方式

以下所述仅是本发明的优选实施方式，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得前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

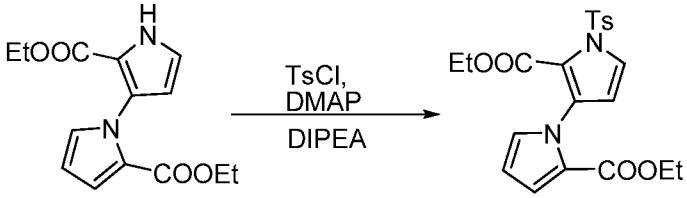
实施实例 1　化合物 **5** 的制备



2　　**4**

将化合物 **2**（2.00 g，10.50 mmol）溶于 20 mL 甲苯中，依次加入化合物 **3**（3.40g，15.74 mmol）和对甲苯磺酸（26 mg，0.14 mmol）。反应液回流 10 h 后冷却至室温，饱和碳酸氢钠溶液调 pH = 7，乙酸乙酯萃取水相（3×20 mL），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，粗品经硅胶柱分离纯化（10% 乙酸乙酯/石油醚）得淡黄色粉末状固体 **4**（2.40 g，产率 82%）。Mp 70-71.6℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.10-4.19 (m, 4H), 6.26 (dd, *J* = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 9.32 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.8, 14.2, 59.6, 60.2, 108.5, 109.6, 117.4, 117.7, 120.6, 124.5, 129.7, 130.1, 160.1, 160.6 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{14}H_{16}N_2NaO_4$ 299.1008, found 299.0987; IR (KBr) 3300, 2987, 1713, 1672, 1421, 1282, 1138, 733, 608 cm^{-1}.

实施实例 2　化合物 **5** 的制备

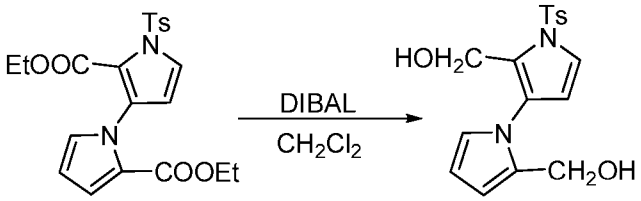


4　　**5**

将化合物 **4**（2.00 g，7.25 mmol）溶解于 20 mL 干燥 CH_2Cl_2 中，0℃下加入 DMAP（4.40 g，36.07 mmol）和 DIPEA（4.70 g，36.43 mmol），搅拌 10 min 后缓慢加入对甲苯磺酸酰氯（11.50 g，72.33 mmol），反应液升至室温。反应 8 h 后将反应液倒入水中，用 CH_2Cl_2 萃取水相（3×25 mL），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，粗品经硅胶柱分离纯化（5% 乙酸乙酯/石油醚）得淡黄色固体 **5**（2.96 g，产率 95%）。Mp 87-89℃; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.97 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H),

6.22 (dd, J = 4, 2.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.4, 13.9, 21.6, 59.8, 60.9, 109.0, 111.1, 118.1, 120.7, 124.7, 125.3, 128.2, 128.2, 129.5, 129.5, 129.7, 134.3, 135.7, 145.1, 158.2, 160.1 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{21}H_{22}N_2NaO_6S$ 453.1096, found 453.1097; IR (KBr) 3436, 3141, 2982, 1727, 1579, 1441, 1374, 1179, 1101, 1024, 748, 671, 591 cm^{-1}.

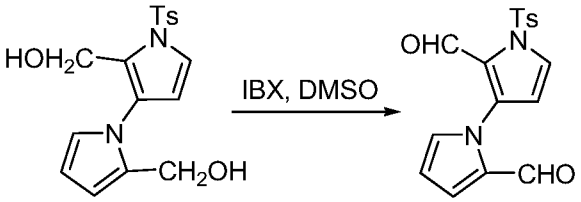
实施实例 3　化合物 **6** 的制备



5 **6**

在冰水浴中，氮气保护下，将 DIBAL（4.67 mL，4.70 mmol）缓慢滴加到化合物 **5**（500 mg，1.16 mmol）的干燥 CH_2Cl_2（5 mL）溶液中。滴加完毕后将反应液升至室温继续反应 6 h 后用饱和 Na_2SO_4 溶液淬灭反应，有大量白色沉淀生成。过滤除去沉淀，乙酸乙酯洗涤滤饼（3×50 mL），合并滤液，减压蒸除溶剂，粗品经硅胶柱分离纯化（33% 乙酸乙酯/石油醚）得白色固体 **6**（370 mg，产率 92%）。Mp 103-106℃; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.44 (s, 3H), 2.63 (br, s, 1H), 3.48 (br, s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.19 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21..6, 52.3, 55.3, 108.6, 109.9, 111.4, 121.4, 124.2, 127.2, 127.7, 127.7, 130.1, 130.1, 130.1, 134.3, 135.5, 145.7 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{17}H_{18}N_2NaO_4S$ 369.0885, found 369.0881; IR (KBr) 3324, 2928, 1646, 1592, 1453, 1375, 1148, 1087, 1006, 670, 602 cm^{-1}.

实施实例 4　化合物 **7** 的制备

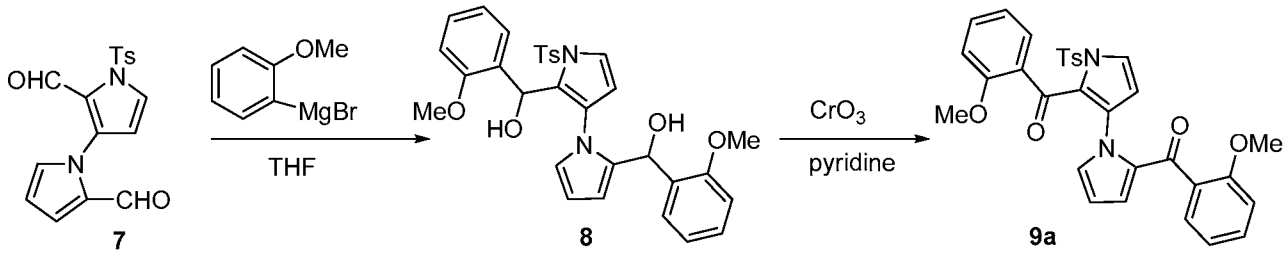


6 **7**

将化合物 **6**（2.90 g，8.38 mmol）溶于 20 mL 干燥 DMSO 中，将 IBX（7.04 g，25.14 mmol) 分批加入反应液中。将反应升温至 70℃反应 6 h 后冷却至室温，过滤，乙酸乙酯洗涤滤饼（3×50 mL），滤液倒入水中，用乙酸乙酯萃取水相（3×15 mL），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，

减压蒸除溶剂，粗品经硅胶柱分离纯化（12% 乙酸乙酯/石油醚）得淡黄色固体 **7**（2.58 g，产率 90%）。Mp 138-140℃; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.44 (s, 3H), 6.41 (dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 9.49 (s, 1H), 9.71 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ 21.7, 111.3, 111.6, 124.1, 125.7, 127.5, 127.9, 127.9, 130.1, 130.1, 132.3, 133.0, 134.7, 136.6, 146.3, 177.2, 179.4 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{17}H_{14}N_2NaO_4S$ 365.0572, found 365.0530; IR (KBr) 3444, 3137, 2923, 1668, 1562, 1447, 1361, 1180, 1014, 752, 668 cm^{-1}.

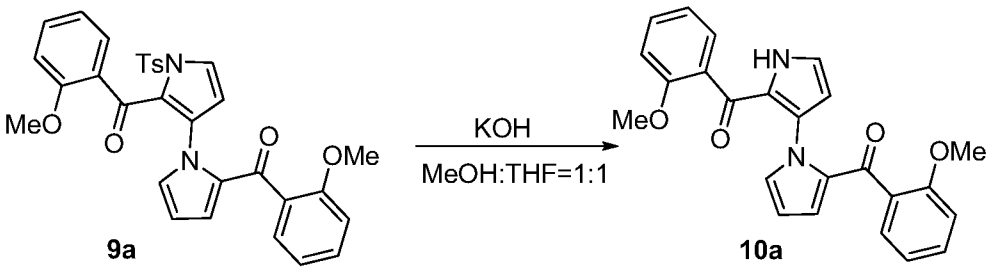
实施实例 5　化合物 **9a** 的制备



7 **8** **9a**

氮气保护下，将邻甲氧基溴苯（4.37 g，23.39 mmol）缓慢加入含镁条的干燥 THF 溶液中，于 45℃下反应 1.5 h。0℃下，将新鲜制备的格氏试剂缓慢滴加到化合物 **7**（1.00 g，2.92 mmol）的干燥 THF（25 mL）溶液中，5 h 后用饱和 Na_2SO_4 溶液（5 mL）淬灭反应，乙酸乙酯萃取水相（3×20 mL），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，粗品经碱性 Al_2O_3 柱层析分离纯化后（12% 乙酸乙酯/石油醚），得化合物 **8**。将化合物 **8** 溶于 15 mL 干燥吡啶中，加入 CrO_3（1.17 g, 11.70 mmol）。室温下反应 4 h 后，减压蒸除溶剂，乙酸乙酯溶解固体，过滤，乙酸乙酯洗涤滤饼（3×30 mL），合并滤液，真空浓缩，粗品经硅胶柱分离纯化（12% 乙酸乙酯/石油醚）得淡黄色固体 **9a**（1.12 g，产率 69%）。Mp 113-115℃; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.44 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.83 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.66-6.75 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 4H), 7.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ 21.3, 55.5, 55.5, 109.3, 111.7, 111.9, 112.0, 119.7, 119.7, 119.7, 122.8, 125.4, 126.8, 128.0, 128.0, 128.7, 129.2, 129.9, 129.9, 130.6, 131.2, 132.0, 132.4, 132.5, 133.6, 135.7, 145.4, 156.5, 157.8, 182.6, 182.9 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{31}H_{26}N_2NaO_6S$ 577.1409, found 577.1386; IR (KBr) 3451, 3139, 2926, 3843, 1646, 1596, 1487, 1412, 1367, 1176, 1020, 754 cm^{-1}.

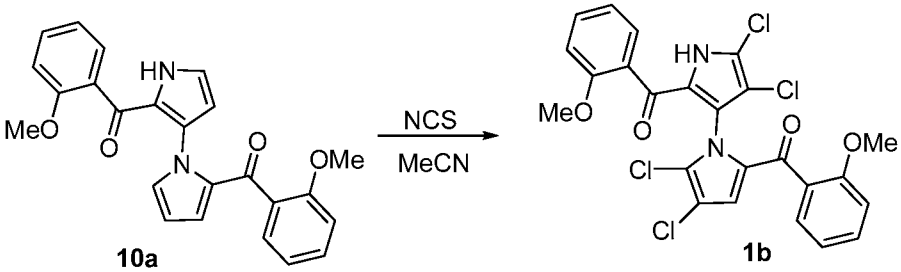
实施实例 6　化合物 **10** 的制备



9a **10a**

将化合物 **9a**（58 mg，0.10 mmol）溶于 MeOH: THF = 1: 1 混合溶液（2 mL）中，加入 KOH（24 mg，0.42 mmol），室温下反应 1 h 后用稀盐酸调 pH = 7。乙酸乙酯萃取水相（3×10 mL），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，粗品经硅胶柱分离纯化（14% 乙酸乙酯/石油醚）得淡黄色粉末状固体 **10a**（40 mg，产率 95%）。Mp 175-176℃; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.81 (dd, *J* = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 6.33-6.35 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 2.8, 2.0 Hz, 1H), 6.69-6.72 (m, 2H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.39 (td, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 9.43 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ 55.3, 55.6, 108.4, 110.6, 110.6, 111.4, 119.5, 119.9, 122.9, 123.2, 125.9, 128.0, 128.7, 129.0, 129.4, 129.7, 130.8, 130.9, 131.2, 132.3, 156.5, 157.1, 183.4, 183.8 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{24}H_{20}N_2NaO_4$ 423.1321, found 423.1310; IR (KBr) 3363, 3069, 2934, 2841, 1625, 1491, 1437, 1407, 1250, 1164, 1027, 726 cm^{-1}.

实施实例 7　化合物 **1b** 的制备

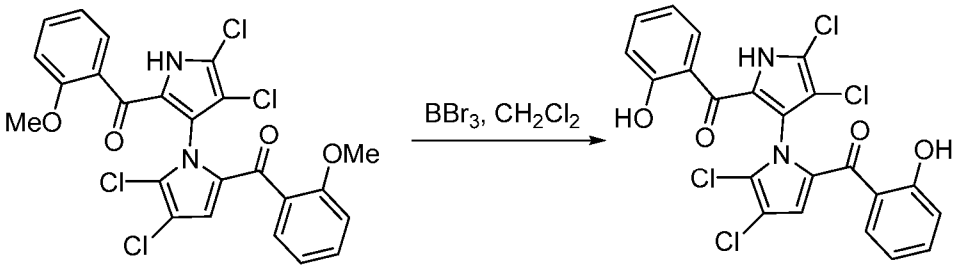


10a **1b**

将化合物 **10a**（400 mg, 1.0 mmol）溶于 5 mL 干燥乙腈中，加入 NCS（534 mg，4.0 mmol）。于 40℃反应 30 h 后，将反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取水相（3×10 mL），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，粗品经硅胶柱分离纯化（11% 乙酸乙酯/石油醚）得淡黄色粉末状固体 **1b**（401 mg，产率 75%）。Mp 193-194℃; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 6.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (dt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.25 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 9.76 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ 55.5, 55.7, 110.4, 110.0, 111.6, 111.6, 119.7, 119.8, 120.2, 120.7, 124.0, 125.0, 125.7, 126.5, 127.9, 128.7, 129.3, 130.9, 131.6, 131.7, 156.6, 157.2, 182.4, 182.4 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for

$C_{24}H_{17}Cl_4N_2O_4$ 536.9942, found 536.9940; IR (KBr) 3447, 2931, 2856, 1639, 1598, 1489, 1430, 1402, 1250, 1023, 929, 754, 646 cm^{-1}.

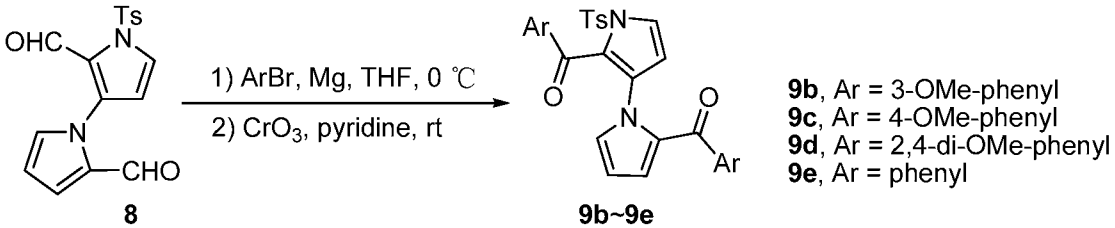
实施实例 8 化合物 **1a** 的制备



1b marinopyrrole A (**1a**)

氮气保护下，将化合物 **1b**（100 mg，0.19 mmol）溶于 2 mL 干燥 CH_2Cl_2 中，在-78℃下将 BBr_3（187 mg，0.75 mmol）的 CH_2Cl_2 溶液（1 mL）缓慢滴加入反应液中，于-78℃反应半小时后用 0.5 mL 甲醇淬灭反应。反应液升至室温后，将反应液倒入水中，CH_2Cl_2 萃取水相（3×10 mL），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，粗品经硅胶柱分离纯化（10% 乙酸乙酯/石油醚）得黄色固体 **1a**（90 mg，产率 95%）。Mp 205-207℃; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 11.20 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50MHz) δ 110.6, 112.7, 117.7, 118.3, 118.6, 118.9, 118.9, 119.0, 120.3, 120.4, 123.2, 123.8, 124.1, 128.8, 130.3, 131.8, 136.1, 136.2, 161.0, 162.4, 185.9, 186.8 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{22}H_{12}Cl_4N_2NaO_4$ 530.9449, found 530.9455; IR (KBr) 3302, 3247, 2923, 2854, 1622, 1592, 1441, 1406, 1257, 1026, 867, 764, 584 cm^{-1}.

实施实例 9 化合物 **9b-9e** 的制备



8 **9b~9e**

9b, Ar = 3-OMe-phenyl
9c, Ar = 4-OMe-phenyl
9d, Ar = 2,4-di-OMe-phenyl
9e, Ar = phenyl

参照化合物 **9a** 的合成方法制备化合物 **9b-9e**。

9b: 使用醛 **7**（500 mg, 1.46 mmol），间甲氧基溴苯（2.16 g, 11.69 mmol）和 CrO_3（584 mg, 5.84 mmol）制备得到浅黄色固体 **9b**（10% 乙酸乙酯/石油醚，320 mg，产率 40%）。Mp 127-129 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.45 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.95 (dd, *J* = 4.0 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 4.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.17-7.21 (m,

3H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 55.1, 55.3, 109.6, 111.2, 112.6, 113.7, 118.2, 120.5, 121.9, 122.3, 123.4, 124.6, 126.1, 128.2, 128.2, 129.0, 129.1, 129.7, 129.7, 131.1, 132.1, 132.5, 135.7, 138.1, 139.8, 145.4, 159.2, 159.3, 184.0, 186.0 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{31}H_{27}F_2N_2O_6S$ 555.1590, found 555.1621; IR (KBr) 3738, 3420, 2926, 2844, 1640, 1586, 1429, 1265, 1133, 1038, 747, 670, 590 cm^{-1}.

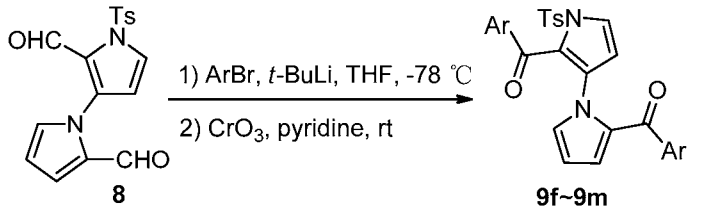
9c: 使用醛 **7**（200 mg, 0.58 mmol），对甲氧基溴苯（858 mg, 4.64 mmol）和 CrO_3（232 mg, 2.32 mmol）制备得到棕黄色固体 **9c**（10% 乙酸乙酯/石油醚，80 mg，产率 25%）。Mp 166-169 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.94 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 4.8, 3.2 Hz, 4H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 55.3, 55.4, 109.2, 111.3, 113.2, 113.2, 113.3, 113.3, 122.2, 123.5, 126.1, 128.1, 128.1, 129.6, 129.6, 129.8, 131.2, 131.2, 131.4, 131.6, 131.6, 131.8, 132.0, 132.0, 135.7, 145.2, 162.7, 163.6, 183.3, 185.2 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{31}H_{27}N_2O_6S$ 555.1590, found 555.1584; IR (KBr) 3446, 3133, 2933, 1650, 1571, 1423, 1261, 1170, 1137, 1026, 766, 674, 577 cm^{-1}.

9d: 使用醛 **7**（200 mg, 0.58 mmol），2, 4-二甲氧基溴苯（998 mg, 4.64 mmol）和 CrO_3（232 mg, 2.32 mmol）制备得到黄色固体 **9d**（12% 乙酸乙酯/石油醚，71 mg，产率 20%）。Mp 178-180 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.43 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.96 (dd, J = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 6.33-6.37 (m, 2H), 6.48-6.52 (m, 2H), 6.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO-d_6) δ 21.2, 55.5, 55.6, 55.6, 55.6, 98.1, 98.9, 104.2, 105.0, 109.1, 112.1, 119.9, 121.8, 122.0, 123.7, 127.7, 127.7, 128.6, 129.9, 129.9, 130.5, 130.8, 131.9, 132.6, 133.3, 135.6, 145.3, 158.6, 160.5, 162.1, 164.3, 182.0, 182.0 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{33}H_{30}N_2NaO_8S$ 637.1621, found 637.1611; IR (KBr) 3448, 3139, 2938, 2841, 1739, 1646, 1602, 1458, 1407, 1211, 1172, 1019, 864, 829, 670, 586 cm^{-1}.

9e: 使用醛 **7**（100 mg, 0.29 mmol），溴苯（360 mg, 2.32 mmol）和 CrO_3（116 mg, 1.16 mmol）制备得到黄色固体 **9e**（13% 乙酸乙酯/石油醚，86 mg，产率 60%）。Mp 194-196 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.45 (s, 3H), 5.92 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 3.6, 1H), 6.53 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz,

1H), 6.72 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.6, 109.4, 111.2, 123.3, 124.5, 126.1, 127.9, 127.9, 128.0, 128.0, 128.2, 128.2, 129.2, 129.2, 129.4, 129.4, 129.6, 129.6, 131.1, 131.7, 132.0, 132.5, 133.0, 135.7, 136.7, 138.6, 145.3, 184.3, 186.2 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{29}H_{22}N_2O_4S$ 495.1379, found 495.1378; IR (KBr) 3442, 3146, 2923, 1650, 1596, 1469, 1280, 1176, 724, 666, 584 cm^{-1}.

实施实例 10 化合物 **9f-9m** 的制备



9f, Ar = 2-F-phenyl
9g, Ar = 3-F-phenyl
9h, Ar = 4-F-phenyl
9i, Ar = 2-CF_3-phenyl
9j, Ar = 4-CF_3-phenyl
9k, Ar =1-naphthalyl
9l, Ar = 2-thienyl
9m, Ar = 1-Ts-3-indolyl

9f: 氮气保护下，将邻氟溴苯（4.09 g, 23.39 mmol）溶于 30 mL 干燥 THF 中，于–78 ℃下将 *t*-BuLi（21.59 mL，1.3 M in *n*-pentane，28.07 mmol）缓慢滴加入反应液中。于–78 ℃搅拌 40 分钟后，将醛 **7**（1.00 g，2.92 mmol）的 THF 溶液（5 mL）缓慢滴加入反应液中。于–78 ℃反应 6 小时后，饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应。将反应液升至室温后，用乙酸乙酯萃取反应液（20 mL × 3），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，粗品溶于 30 mL 吡啶中，加入 CrO_3（1.17 g, 11.68 mmol），室温下反应 4 h 后，减压蒸除溶剂，乙酸乙酯溶解固体，过滤，乙酸乙酯洗涤滤饼（3×30 mL），合并滤液，真空浓缩，粗品经硅胶柱分离纯化（13% 乙酸乙酯/石油醚）得淡黄色固体 **9f**（155 mg，产率 10%）。Mp 170-174 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.46 (s, 3H), 5.93 (dd, J = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27-7.48 (m, 6H), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 109.9, 111.4, 115.8, 116.1, 116.2, 123.6, 123.6, 124.0, 125.7, 128.3, 128.3, 129.6, 129.7, 130.0, 131.4, 132.1, 132.2, 132.8, 133.7, 133.8, 135.6, 145.3, 158.9, 158.5, 160.5, 160.8, 180.8, 180.5 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{29}H_{21}F_2N_2O_4S$ 531.1190, found 531.1183; IR (KBr) 3446, 3135, 2923, 1651, 1410, 1178, 754, 584 cm^{-1}.

参照 **9f** 的方法制备 **9g-9m**

9g: 使用间氟溴苯（803 mg, 4.64 mmol）、*t*-BuLi（4.11 mL, 1.3 M in *n*-pentane, 5.34 mmol）、醛 **7**（200 mg, 0.58 mmol）和 CrO_3（232 mg, 2.32 mmol）制备得到白色固体 **9g**（13% 乙酸乙酯/石油醚，46 mg，产率 15%）。

Mp 142-146 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.46 (s, 3H), 5.96 (dd, *J* = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ21.7, 109.9, 111.0, 115.8, 115.9, 116.0, 116.1, 118.7, 118.9, 120.0, 120.2, 123.6, 124.9, 124.9, 125.2, 128.2, 128.2, 129.7, 129.7, 129.8, 130.8, 132.3, 135.6, 138.6, 140.5, 145.5, 161.0, 163.4, 182.8, 184.7 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{29}H_{21}F_2N_2O_4S$ 531.1190, found 531.1200; IR (KBr) 3419, 3153, 2923, 2856, 1654, 1585, 1431, 1348, 1175, 809, 670, 591 cm^{-1}.

9h: 使用对氟溴苯（401 mg, 2.32 mmol）、*t*-BuLi（2.05 mL, 1.3 M in *n*-pentane, 2.67 mmol）、醛 **7**（100 mg, 0.29 mmol）和 CrO_3（116 mg, 1.16 mmol）制备得到棕色固体 **9h**（11% 乙酸乙酯/石油醚，84 mg，产率 55%）。Mp 185-188 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.45 (s, 3H), 5.96 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 4H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 109.7, 111.1, 115.1, 115.1, 115.3, 115.3, 123.0, 124.6, 128.2, 128.2, 129.7, 129.7, 129.8, 130.9, 131.6, 131.7, 132.0, 132.1, 132.2, 132.3, 135.6, 145.5, 163.8, 164.3, 166.3, 166.9, 182.9, 184.7 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{29}H_{21}F_2N_2O_2S$ 531.1190, found 531.1188; IR (KBr) 3441, 3141, 2924, 1658, 1626, 1417, 1240, 756, 673, 586 cm^{-1}.

9i: 使用邻溴三氟甲苯（476 mg, 2.32 mmol）、*t*-BuLi（2.05 mL, 1.3 M in *n*-pentane, 2.67 mmol）、醛 **7**（100 mg, 0.29 mmol）和 CrO_3（116 mg, 1.16 mmol）制备得到浅黄色固体 **9i**（11% 乙酸乙酯/石油醚，18 mg，产率 10%）。Mp 85-88 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.46 (s, 3H), 5.80 (dd, *J* = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.27-7.43 (m, 5H), 7.54-7.59 (m, 4H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 109.7, 111.4, 124.7, 126.7, 126.7, 127.6, 128.4, 128.4, 128.6, 129.5, 129.6, 129.6, 129.8, 129.8, 130.6, 131.0, 131.0, 131.0, 133.5, 135.4, 135.7, 136.6, 138.0, 145.3, 150.3, 151.9, 161.2, 161.9, 182.4, 183.0 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{31}H_{21}F_6N_2O_4S$ 631.1126, found 631.1131; IR (KBr) 3422, 3134, 2924, 1652, 1415, 1316, 1145, 675, 584 cm^{-1}.

9j: 使用对溴三氟甲苯（476 mg, 2.32 mmol）、*t*-BuLi（2.05 mL, 1.3 M in *n*-pentane, 2.67 mmol）、醛 **7**（100 mg, 0.29 mmol）和 CrO_3（116 mg, 1.16 mmol）制备得到白色固体 **9j**（12% 乙酸乙酯/石油醚，95 mg，产率 52%）。Mp 157-159 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.46 (s, 3H), 5.99 (t, *J* = 3.2

Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.67-7.77 (m, 6H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 110.1, 111.1, 123.8, 124.9, 125.0, 125.0, 125.0, 125.1, 125.2, 125.2, 125.2, 125.9, 128.2, 128.2, 129.4, 129.4, 129.6, 129.6, 129.8, 129.8, 130.8, 132.7, 133.0 ,133.9, 135.4, 139.7, 141.4, 145.7, 183.1, 185.0 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{31}H_{21}F_6N_2O_4S$ 631.1126, found 631.1132; IR (KBr) 3740, 3422, 2960, 2923, 1642, 1567, 1415, 1321, 1134, 1023, 806, 671, 587 cm^{-1}.

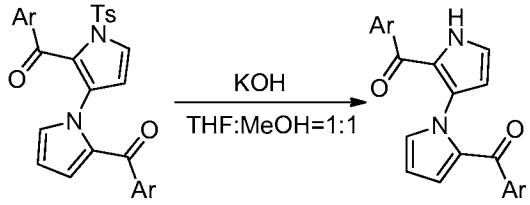
9k: 使用 1-溴萘（476 mg, 2.32 mmol）、*t*-BuLi（2.05 mL, 1.3 M in *n*-pentane, 2.67 mmol）、醛 **7**（100 mg, 0.29 mmol）和 CrO_3（116 mg, 1.16 mmol）制备得到浅黄色固体 **9k**（12% 乙酸乙酯/石油醚，78 mg，产率 45%）。Mp 101-104 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.45 (s, 3H), 5.64 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47-7.49 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.78-7.89 (m, 5H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 109.3, 111.5, 123.9, 124.1, 124.1, 125.3, 125.4, 125.4, 126.2, 126.3, 126.9, 127.4, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.4, 128.6, 129.6, 129.6, 130.7, 130.7, 130.8, 132.4, 132.8, 133.0, 133.4, 133.6, 133.6, 134.2, 135.8, 136.3, 145.3, 145.3, 185.3, 186.3 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{37}H_{27}N_2O_4S$ 595.1692, found 595.1700; IR (KBr) 3440, 3052, 2923, 1640, 1413, 1370, 1176, 904, 786, 671, 587 cm^{-1}.

9l: 使用 2-溴噻吩（374 mg, 2.32 mmol）、*t*-BuLi（2.05 mL, 1.3 M in *n*-pentane, 2.67 mmol）、醛 **7**（100 mg, 0.29 mmol）和 CrO_3（116 mg, 1.16 mmol）制备得到黄色固体 **9l**（12% 乙酸乙酯/石油醚，20 mg，产率 14%）。Mp 174-176 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.43 (s, 3H), 6.01 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.79 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49-7.51 (m, 3H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 109.7, 111.1, 121.6, 123.8, 127.7, 128.0, 128.3, 128.3, 129.7, 129.7, 130.0, 130.9, 131.7, 132.9, 135.1, 135.5, 136.0, 143.3, 143.9, 145.5, 145.5, 176.0, 177.2, 178.3 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{25}H_{19}N_2O_4S_3$ 507.0507, found 507.0500; IR (KBr) 3443, 3107, 2922, 1629, 1514, 1417, 1365, 1174, 1143, 1044, 812, 740, 592 cm^{-1}.

9m: 使用 1-Ts-吲哚（628 mg, 2.32 mmol）、*t*-BuLi（2.05 mL, 1.3 M in *n*-pentane, 2.67 mmol）、醛 **7**（100 mg, 0.29 mmol）和 CrO_3（116 mg, 1.16 mmol）制备得到黄色固体 **9m**（12% 乙酸乙酯/石油醚，51 mg，产率 20%）。

Mp 269-272 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.37 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 7H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 5H), 8.04-8.08 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.4, 21.5, 21.6, 109.9, 111.4, 114.3, 114.9, 115.8, 118.7, 122.1, 123.3, 123.4, 123.8, 124.6, 126.3, 126.4, 126.7, 127.2, 127.5, 127.5, 127.5, 127.9, 127.9, 128.2, 128.6, 128.6, 129.1, 129.1, 129.2, 129.2, 129.4, 129.4, 131.5, 134.4, 134.8, 135.1, 135.6, 136.4, 136.7, 137.2, 137.8, 138.3, 144.6, 144.9, 145.1, 173.0, 174.9 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{47}H_{37}N_4O_8S_3$ 881.1774, found 881.1767; IR (KBr) 2959, 2926, 2855, 1647, 1444, 1373, 1179, 751, 672, 577 cm^{-1}.

实施实例 11 化合物 **10b-10m** 的制备



10b, Ar = 3-OMe-phenyl
10c, Ar = 4-OMe-phenyl
10d, Ar = 2,4-di-OMe-phenyl
10e, Ar = phenyl
10f, Ar = 2-F-phenyl
10g, Ar = 3-F-phenyl
10h, Ar = 4-F-phenyl
10i, Ar = 2-CF_3-phenyl
10j, Ar = 4-CF_3-phenyl
10k, Ar =1-naphthalyl
10l, Ar = 2-thienyl
10m, Ar = 1-Ts-3-indolyl

参照化合物 **10a** 的合成方法制备化合物 **10b-10m**。

10b: 使用 **9b**（320 mg, 0.57 mmol）和 KOH（129 mg, 2.31 mmol） 制备得到浅黄色固体 **10b**（12% 乙酸乙酯/石油醚，212 mg，产率 93%）。Mp 51-54 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.58 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.03 (dd, *J* = 3.6, 2.8 Hz, 1H), 6.33 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 5H), 7.14 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.55 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 54.9, 55.2, 109.2, 109.3, 111.7, 113.6, 118.2, 118.3, 120.3, 121.9, 123.0, 123.4, 124.3, 128.6, 128.6, 130.6, 131.1, 131.8, 139.0, 139.7, 158.9, 159.0, 184.0, 184.9 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{24}H_{21}N_2O_4$ 401.1501, found 401.1513; IR (KBr) 3305, 2931, 2838, 1627, 1584, 1407, 1249, 1039, 747 cm^{-1}.

10c: 使用 **9c**（80 mg, 0.14 mmol）和 KOH（32 mg, 0.57 mmol）制备得到浅黄色固体 **10c**（12% 乙酸乙酯/石油醚，53 mg，产率 95%）。Mp 78-83 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.03 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.29 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 9.43 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 55.3, 55.4, 109.1, 109.6, 113.1, 113.1, 113.1, 113.1, 121.9, 122.3, 124.6, 129.9, 130.2, 130.5, 130.5, 130.7, 131.2, 131.4, 131.7, 131.7, 162.3, 162.7, 183.4, 183.9 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for

$C_{24}H_{21}N_2O_4$ 401.1501, found 401.1510; IR (KBr) 3742, 3418, 2928, 1602, 1508, 1412, 1257, 1158, 1029, 882, 747 cm^{-1}.

10d: 使用 **9d**（71 mg, 0.11 mmol）和 KOH（26 mg, 0.46 mmol）制备得到浅黄色固体 **10d**（14% 乙酸乙酯/石油醚，48 mg，产率 94%）。Mp 203-205 ^oC; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.85 (dd, *J* = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.25 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz, 2H), 9.62 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 55.3, 55.3, 55.4, 55.5, 98.0, 98.7, 103.2, 104.0, 108.3, 110.3, 120.9, 122.3, 122.4, 122.4, 125.8, 130.7, 131.0, 131.7, 131.8, 132.5, 158.6, 159.3, 162.3, 162.3, 182.7, 183.0 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{26}H_{25}N_2O_6$ 461.1713, found 461.1731; IR (KBr) 3375, 3124, 2953, 2843, 1628, 1605, 1563, 1504, 1411, 1284, 1027, 869, 827 cm^{-1}.

10e: 使用 **9e**（86 mg, 0.17 mmol）和 KOH（38 mg, 0.68 mmol）制备得到棕黄色固体 **10e**（14% 乙酸乙酯/石油醚，55 mg，产率 96%）。Mp 160-161 ^oC; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.97 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.27 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 4.0, 1.6 HZ, 1H), 6.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 10.23 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 109.1, 109.3, 122.6, 123.6, 124.3, 127.8, 127.8, 127.9, 127.9, 128.1, 128.1, 128.9, 128.9, 130.2, 131.1, 131.3, 131.7, 132.7, 138.1, 138.6, 183.6, 184.3 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{22}H_{16}N_2NaO_2$ 363.1109, found 363.1127; IR (KBr) 3371, 3294, 3111, 1632, 1308, 1504, 1356, 1163, 886, 768, 605 cm^{-1}.

10f: 使用 **9f**（100 mg, 0.19 mmol）和 KOH（42 mg, 0.75 mmol） 制备得到棕黄色固体 **10f**（14% 乙酸乙酯/石油醚，65 mg，产率 92%）。Mp 79-81 ^oC; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.91 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.37 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.12-7.31 (m, 4H), 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 9.51 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 109.0, 110.5, 115.9, 116.1, 123.5, 123.5, 123.5, 1 23.6, 124.0, 124.0, 124.1, 125.6, 129.3, 130.1, 131.7, 131.8, 131.9, 133.2, 157.9, 160.4, 180.5, 180.9 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{22}H_{15}F_2N_2O_2$ 377.1102, found 377.1112; IR (KBr) 3334, 2923, 1626, 1405, 1369, 1224, 883, 753 cm^{-1}.

10g: 使用 **9g**（46 mg, 0.09 mmol）和 KOH（20 mg, 0.36 mmol）制备得到浅黄色固体 **10g**（14% 乙酸乙酯/石油醚，31 mg，产率 93%）。Mp 70-73 ^oC; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.05 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.35 (t, *J* = 2.8 Hz,

1H), 6.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H), 9.43 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 109.7, 109.9, 114.6, 114.9, 116.0, 116.2, 118.2, 118.6, 123.1, 123.4, 123.6, 123.7, 124.5, 125.0, 129.4, 129.5, 130.7, 132.3, 140.6, 160.8, 163.2, 183.6 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{22}H_{14}F_2N_2NaO_2$ 399.0921, found 399.0912; IR (KBr) 3298, 3069, 2932, 1630, 1583, 1407, 1132, 886, 886, 746 cm^{-1}.

10h: 使用 **9h**（84 mg, 0.16 mmol）和 KOH（36 mg, 0.64 mmol）制备得到黄色固体 **10h**（13% 乙酸乙酯/石油醚，55 mg，产率 92%）。Mp 184-188 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.06 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 3H), 7.06-7.12 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 9.45 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 109.5, 109.5, 114.7, 114.9, 114.9, 115.1, 122.8, 123.5, 124.3, 130.5, 130.6, 131.0, 131.8, 131.9, 133.8, 134.6, 163.3, 163.8, 165.8, 166.3, 183.0, 183.7 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{22}H_{15}F_2N_2O_2$ 377.3635, found 377.1102; IR (KBr) 3295, 3116, 2923, 1628, 1602, 1504, 1409, 1356, 1226, 1096, 843, 749 cm^{-1}.

10i: 使用 **9i**（18 mg, 0.03 mmol）和 KOH（7 mg, 0.12 mmol）制备得到棕黄色固体 **10i**（14% 乙酸乙酯/石油醚，14 mg，产率 95%）。Mp 77-81 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.69 (dd, J = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H), 7.75-7.77 (m, 1H), 9.87 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 109.3, 110.8, 122.3, 124.4, 124.4, 124.7, 125.1, 126.2, 126.2, 126.7, 126.8, 127.8, 128.3, 129.0, 129.5, 129.8, 130.9, 131.0, 131.7, 133.3, 136.4, 138.2, 183.1, 183.2 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{24}H_{15}F_6N_2O_2$ 477.1038, found 477.0998; IR (KBr) 3265, 2924, 1646, 1619, 1407, 1315, 1128, 879, 771 cm^{-1}.

10j: 使用 **9j**（95 mg, 0.15 mmol）和 KOH（34 mg, 0.60mmol）制备得到棕黄色固体 **10j**（11% 乙酸乙酯/石油醚，64 mg，产率 90%）。Mp 165-168 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.09 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.79 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 110.0, 110.0, 123.6, 123.8, 124.4, 124.6, 124.7, 124.7, 124.7, 124.9, 124.9, 124.9, 125.0, 127.9, 127.9, 129.3, 129.3, 129.9, 130.7, 132.4, 140.7, 141.3, 183.0, 183.4 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{24}H_{14}F_6N_2NaO_2$ 499.0857, found 499.0841; IR (KBr) 3279, 3109, 2921, 1639, 1604, 1553, 1414, 1329, 1126, 1067, 783 cm^{-1}.

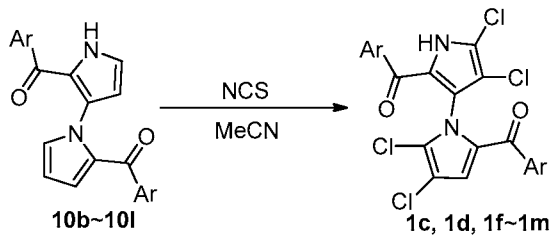
10k: 使用 **9k**（78 mg, 0.13 mmol）和 KOH（29 mg, 0.52 mmol）制备得到浅黄色固体 **10k**（14% 乙酸乙酯/石油醚，52 mg，产率 91%）。Mp 72-74 ^{o}C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.72 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.70-6.78 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.83 (m, 3H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.59 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 108.9, 109.1, 110.3, 123.6, 123.8, 123.9, 124.1, 125.4, 125.4, 126.0, 126.1, 126.2, 126.7, 127.2, 127.6, 128.0, 128.0, 130.3, 130.4, 130.5, 130.7, 131.3, 132.4, 132.4, 132.5, 133.4, 134.9, 136.4, 185.3, 185.6 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{30}H_{21}N_2O_2$ 441.1603, found 441.1588; IR (KBr) 3401, 3284, 3049, 1732, 1630, 1560, 1409, 1359, 1052, 887, 789, 744, 640 cm^{-1}.

10l: 使用 **9l**（20 mg, 0.04 mmol）和 KOH（9 mg, 0.16 mmol）制备得到黄色固体 **10l**（14% 乙酸乙酯/石油醚，13 mg，产率 93%）。Mp 213-215 ^{o}C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.16 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 9.33 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 109.0, 109.8, 120.7, 123.3, 123.7, 127.9, 128.3, 129.2, 130.9, 131.3, 132.2, 133.1, 133.6, 133.8, 142.9, 143.8, 175.5, 175.9 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{18}H_{13}N_2O_2S_2$ 353.0418, found 353.0420; IR (KBr) 3445, 3256, 3105, 2961, 2920, 1589, 1413, 1262, 1081, 1041, 807 cm^{-1}.

10m: 使用 **9m**（51 mg, 0.06 mmol）和 KOH（34 mg, 0.60mmol）制备得到黄色固体 **10m**（14% 乙酸乙酯/石油醚，16 mg，产率 60%）。Mp 157-161 ^{o}C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.30 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 5H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 9.13 (br, s, 1H), 9.23 (br, s, 1H), 9.43 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 107.8, 109.0, 109.6, 112.6, 120.1, 120.3, 120.5, 122.4, 122.6, 122.7, 122.8, 124.3, 124.7, 124.8, 124.9, 127.0, 127.1, 127.2, 128.9, 131.5, 132.1, 134.6, 135.6, 137.6, 175.1, 175.4 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{26}H_{18}N_4O_2$ 441.1327, found 441.1308; IR (KBr) 3434, 2924, 2854, 1603, 1569, 1527, 1426, 1132, 1027, 745 cm^{-1}.

实施实例 12　化合物 **1c, 1d, 1f-1m** 的制备

10b, Ar = 3-OMe-phenyl
10c, Ar = 4-OMe-phenyl
10d, Ar = 2,4-di-OMe-phenyl
10e, Ar = phenyl
10f, Ar = 2-F-phenyl
10g, Ar = 3-F-phenyl
10h, Ar = 4-F-phenyl
10i, Ar = 2-CF_3-phenyl
10j, Ar = 4-CF_3-phenyl
10k, Ar =1-naphthalyl



10b~10l **1c, 1d, 1f~1m**

1c, Ar = 3-OMe-phenyl
1d, Ar = 4-OMe-phenyl
1f, Ar = 2,4-di-OMe-5-Cl-phenyl
1g, Ar = phenyl
1h, Ar = 2-F-phenyl
1i, Ar = 3-F-phenyl
1j, Ar = 4-F-phenyl
1k, Ar = 2-CF_3-phenyl
1l, Ar = 4-CF_3-phenyl
1m, Ar =1-naphthalene

参照化合物 **1b** 的合成方法制备化合物 **1c-1m**。

1c: 使用 **10b**（30 mg, 0.08 mmol）和 NCS（43 mg, 0.32 mmol）制备得到白色固体 **1c**（3% 乙酸乙酯/石油醚，24 mg, 产率 56%）。Mp 56-59 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 2.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 5H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 55.4, 55.5, 111.9, 112.0, 113.1, 113.6, 113.7, 114.4, 118.4, 118.8, 120.8, 121.8, 122.6, 123.9, 124.9, 129.3, 130.1, 130.2, 132.8, 138.8, 159.5, 160.0, 164.9, 183.1 ppm; HRMS ($M+K^+$) calcd for $C_{24}H_{16}Cl_4KN_2O_4$ 574.9501, found 574.9504; IR (KBr) 3431, 2960, 2925, 1729, 1642, 1582, 1435, 1266, 1207, 1041, 806 cm^{-1}.

1d: 使用 **10c**（53 mg, 0.13 mmol）和 NCS（71 mg, 0.52 mmol）制备得到黄色固体 **1d**（4% 乙酸乙酯/石油醚，45 mg, 产率 65%）。Mp 67-72 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.95-7.02 (m, 4H), 7.81-7.84 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 55.5, 55.7, 111.3, 111.7, 112.7, 113.5, 113.7, 113.7, 114.7, 114.7, 118.0, 120.0, 123.7, 130.2, 130.5, 131.6, 131.6, 132.2, 134.0, 134.0, 163.2, 164.0, 165.6, 182.4 ppm; HRMS ($M+K^+$) calcd for $C_{24}H_{16}Cl_4KN_2O_4$ 574.9501, found 574.9650; IR (KBr) 3448, 2925, 2847, 1722, 1600, 1510, 1438, 1258, 1172, 1026, 845 cm^{-1}.

1f: 参照化合物 **1b** 的合成方法使用 **10d**（48 mg, 0.10 mmol）和 NCS（80 mg, 0.60 mmol）制备得到黄色固体 **1f**（4% 乙酸乙酯/石油醚，50 mg, 产率 75%）。Mp 106-108 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.26 (br, s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 56.0, 56.0, 56.3, 60.4, 95.8, 96.5, 111.6, 112.8, 112.9, 119.0, 120.0, 120.2, 120.7, 124.2, 125.2, 129.9, 130.7, 131.5, 157.6, 157.6, 158.0, 158.4, 178.1, 178.1, 180.2, 180.3 ppm; HRMS ($M+H^+$) calcd for $C_{26}H_{19}Cl_6N_2O_6$ 664.9374, found 664.9387; IR (KBr) 3415, 3215, 2939, 1638, 1600, 1432, 1402, 1288, 1211, 1026, 612 cm^{-1}.

1g: 参照化合物 **1b** 的合成方法使用 **10e**（55 mg, 0.16 mmol）和 NCS（86 mg, 0.64 mmol）制备得到黄色固体 **1g**（10% 乙酸乙酯/石油醚，56 mg, 产

率 74%)。Mp 118-122 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30 (br, s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.47-7.55 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ110.6, 112.0, 120.6, 120.8, 123.7, 124.6, 124.7, 127.8, 127.8, 127.9, 127.9, 128.3, 128.3, 129.4, 129.4, 129.8, 131.8, 132.6, 136.9, 137.1, 183.5, 183.9 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{22}H_{12}Cl_4N_2NaO_2$ 498.9551, found 498.9543; IR (KBr) 3442, 3211, 2930, 1637, 1399, 1240, 1013, 706 cm^{-1}.

1h: 参照化合物 **1b** 的合成方法使用 **10f**（30 mg, 0.08 mmol）和 NCS（53 mg, 0.40 mmol）制备得到浅黄色固体 **1h**（4% 乙酸乙酯/石油醚，20 mg，产率 50%）。Mp 46-48 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.78 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 116.3, 116.5, 116.9, 117.2, 121.2, 121.4, 124.0, 124.1, 125.0, 125.0, 130.4, 132.2, 133.0, 133.1, 136.7, 136.8, 158.5, 160.2, 161.0, 161.1, 162.8, 179.7 ppm; HRMS ($M+K^+$) calcd for $C_{22}H_{10}Cl_4F_2KN_2O_2$ 550.9102, found 550.9101; IR (KBr) 3437, 2923, 2854, 1727, 1649, 1608, 1412, 1284, 1098, 925, 753 cm^{-1}.

1i: 参照化合物 **1b** 的合成方法使用 **10g**（31 mg, 0.08 mmol）和 NCS（53 mg, 0.40 mmol）制备得到浅黄色固体 **1i**（3% 乙酸乙酯/石油醚，26 mg，产率 65%）。Mp 38-41 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (s, 1H), 7.30 (td, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.58-7.62 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 115.9, 116.1, 117.5, 117.7, 119.4, 119.6, 121.2, 122.6, 122.8, 124.9, 127.0, 129.6, 130.1, 130.2, 131.0, 131.1, 133.7, 139.5, 161.5, 163.7, 163.7, 181.9 ppm; HRMS ($M+K^+$) calcd for $C_{22}H_{10}Cl_4F_2KN_2O_2$ 550.9102, found 550.9216; IR (KBr) 3132, 2963, 2632, 1794, 1732, 1645, 1588, 1441 cm^{-1}.

1j: 参照化合物 **1b** 的合成方法使用 **10h**（30 mg, 0.08 mmol）和 NCS（53 mg, 0.40 mmol）制备得到浅黄色固体 **1j**（3% 乙酸乙酯/石油醚，27 mg，产率 67%）。Mp 48-52 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.83-7.92 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 115.5, 115.8, 116.7, 116.9, 120.8, 121.1, 125.1, 127.9, 129.9, 131.7, 131.8, 132.0, 132.1, 133.8, 134.1, 134.2, 163.8, 164.1, 165.8, 166.6, 168.4, 182.1 ppm; HRMS ($M+K^+$) calcd for $C_{22}H_{10}Cl_4F_2KN_2O_2$ 550.9102, found 550.9116; IR (KBr) 3438, 3127, 2921, 1729, 1643, 1596, 1434, 1238, 1152, 850 cm^{-1}.

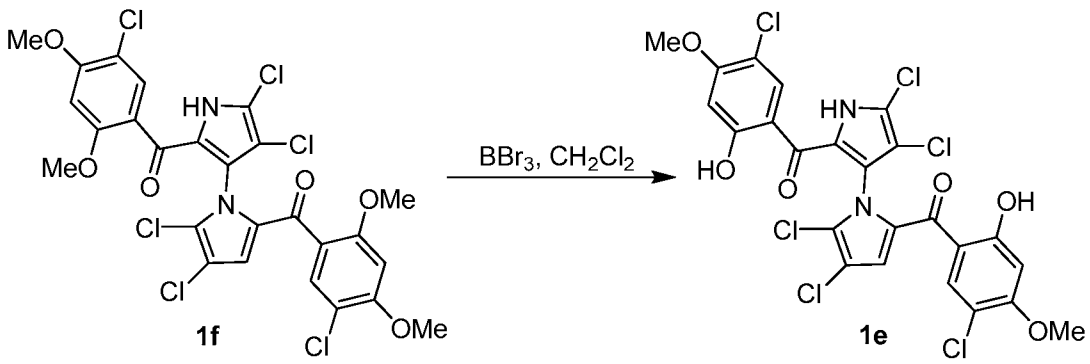
1k: 参照化合物 **1b** 的合成方法使用 **10i**（14 mg, 0.03 mmol）和 NCS（20 mg, 0.15 mmol）制备得到黄色固体 **1k**（4% 乙酸乙酯/石油醚，11 mg，产

率 58%)。Mp 35-39 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.54 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.47-7.49 (m, 3H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 112.7, 115.6, 119.8, 121.5, 122.4, 124.2, 126.8, 126.8, 127.6, 127.6, 128.0, 128.5, 129.6, 130.2, 130.6, 131.3, 132.1, 132.3, 133.1, 136.7, 136.7, 162.9, 162.9, 182.1 ppm; HRMS ($M+K^+$) calcd for $C_{24}H_{10}Cl_4KN_2O_2$ 650.9038, found 650.8985; IR (KBr) 3449, 2924, 2855, 1738, 1649, 1421, 1316, 1277, 1126, 924, 770 cm^{-1}.

1l: 参照化合物 **1b** 的合成方法使用 **10j**(30 mg, 0.06 mmol)和 NCS(36 mg, 0.27 mmol)制备得到白色固体 **1l**(3% 乙酸乙酯/石油醚，18 mg, 产率 48%)。Mp 39-43 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 112.6, 121.7, 121.7, 121.9, 124.4,125.4, 125.5, 125.5, 125.5, 125.9, 126.3, 126.3, 126.3, 129.4, 129.4, 129.5, 129.6, 131.4, 131.4, 134.1, 136.3, 140.6, 164.1, 182.3 ppm; HRMS ($M+K^+$) calcd for $C_{24}H_{10}Cl_4KN_2O_2$ 650.9038, found 650.9099; IR (KBr) 2954, 2923, 2853, 1737, 1645, 1436, 1323, 1133, 1065, 856, 678 cm^{-1}.

1m: 参照化合物 **1b** 的合成方法使用 **10k**(25 mg, 0.06 mmol)和 NCS(32 mg, 0.24 mmol)制备得到棕黄色固体 **1m**(5% 乙酸乙酯/石油醚，17 mg, 产率 50%)。Mp 65-68 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (s, 1H), 7.49-7.56 (m, 4H), 7.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 8.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 112.3, 112.4, 113.7, 114.5, 119.0, 121.7, 124.2, 124.7, 124.8, 125.2, 125.5, 126.5, 127.2, 127.3, 127.5, 128.3, 128.8, 128.9, 129.2, 130.6, 131.1, 131.3, 131.5, 132.6, 133.6, 133.8, 135.3, 135.7, 164.4, 184.6 ppm; HRMS ($M+K^+$) calcd for $C_{30}H_{16}Cl_4KN_2O_2$ 614.9603, found 614.9597; IR (KBr) 3738, 3437, 3054, 2925, 1724, 1642, 1433, 1278, 1124, 906, 782 cm^{-1}.

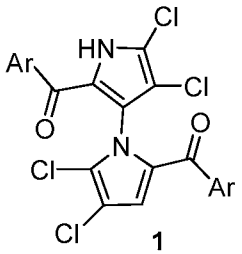
实施实例 13　化合物 **1e** 的制备



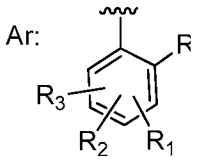
参照化合物 **1a** 的制备方法，使用 **1f**（50 mg, 0.08 mmol）和 BBr_3（74 mg, 0.30 mmol）制备得到黄色固体 **1e**（3% 乙酸乙酯/石油醚，46 mg，产率 92%）。Mp 251-253 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.44 (s, 1H),7.46 (s, 1H), 9.77 (br, s, 1H), 11.13 (s, 1H), 11.77 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 56.5, 56.5, 100.4, 101.1, 110.5, 112.1, 112.5, 113.1, 113.2, 113.7, 119.8, 120.2, 122.7, 123.3, 123.7, 128.6, 131.1, 132.0, 161.1, 161.2, 163.2, 164.2, 183.6, 184.5 ppm; HRMS ($M+Na^+$) calcd for $C_{24}H_{14}Cl_6N_2NaO_6$ 658.8881, found 658.8830; IR (KBr) 3305, 2920, 2851, 1624, 1582, 1443, 1276, 1060, 919, 783 cm^{-1}.

权 利 要 求

1. 一种结构如通式 1 所示的化合物:



1

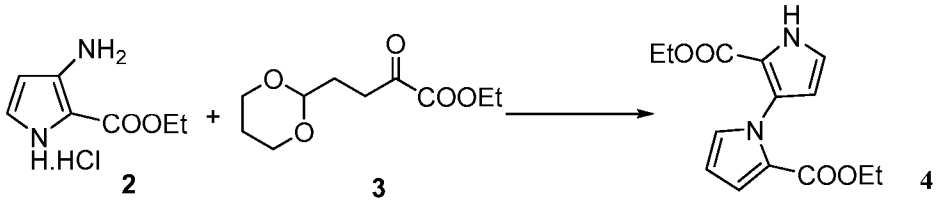


Ar 基团的 2-位取代基 R 为氢、氟、羟基、甲氧基、三氟甲基，优选为羟基；R_1、R_2、R_3 在苯环的 3-位，4-位，5-位，各自独立地代表氢、卤素、羟基、硝基、烷氧基、氰基、叠氮、胺基、磺酸基及其酰胺、羧酸及其酰胺、含不同取代基的砜、含氮和硫的五、六元环杂环，且 R_1、R_2、R_3 不同时为氢。

2. 根据权利要求 1 所示化合物的可药用的有机盐或无机盐。

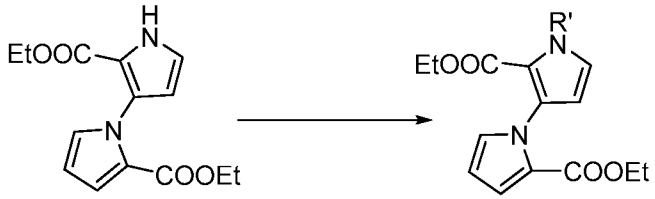
3. 根据权利要求 1 所示化合物的制备方法，其特征在于，由以下步骤组成:

a): 化合物 **2** 和 **3** 在酸性条件下完成双吡咯骨架的构建，生成化合物 **4**;



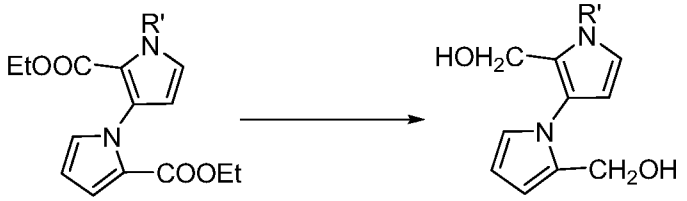
2 3 4

b): 化合物 **4** 在碱性条件下对吡咯氮进行保护;



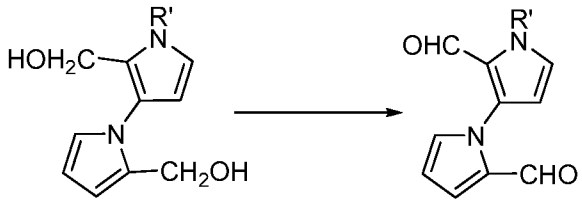
4 5

c): 利用还原剂将式 **5** 表示的物质还原成式 **6** 表示的物质;



5 6

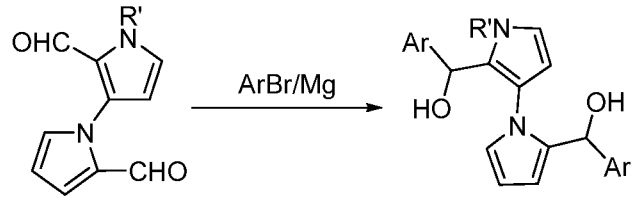
d): 利用氧化剂将式 **6** 表示的物质氧化成式 **7** 表示的物质;



6 7

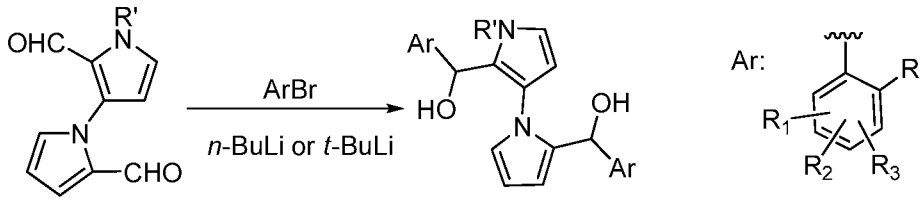
e): 通过格式试剂加成（途径一）或有机锂试剂加成反应（途径二）两种途径通过式 7 所示化合物制备得到式 8 所示化合物;

途径一：



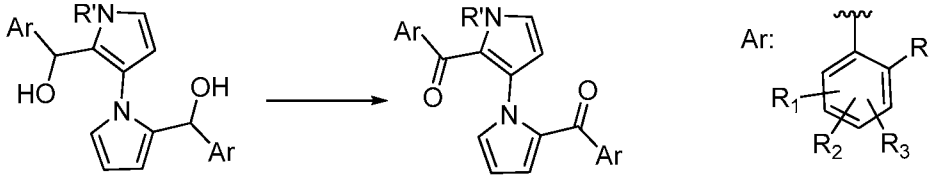
7 8

途径二：



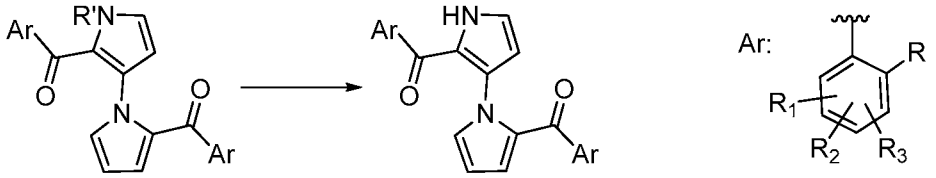
7 8

f): 利用氧化剂将式 8 表示的物质氧化成式 9 表示的物质;



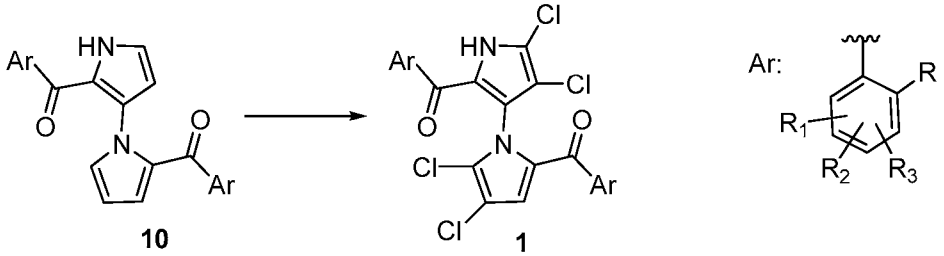
8 9

g): 在碱性条件下，式 9 所示物质的吡咯氮保护基离去，得到式 10 所示物质;



9 10

h): 在氯代试剂的作用下，式 10 所示物质氯代生成式 1;



10 1

4. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，所述 R’选自对甲

基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基、苄基、乙酰基。

5. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 a）中所述的酸为对甲基苯磺酸；反应溶剂可以是甲苯、苯；反应温度为 80 至 110 度。

6. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 b）中所述的碱可以是 4-二甲氨基吡啶/二异丙基乙胺，氢化钠、氢氧化钠/四丁基硫酸氢铵、4-二甲氨基吡啶、三乙胺。

7. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 b）中所使用溶剂可以为二氯甲烷、四氢呋喃，优选二氯甲烷。

8. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 c）中所述还原剂可以为氢化铝锂、硼氢化钠、二异丁基氢化铝。

9. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 c）中所述溶剂可以为二氯甲烷、四氢呋喃。

10. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 c）中所述反应温度-78℃至 40℃，优选 25℃。

11. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 d）中所述氧化剂可以为 2-碘酰基苯甲酸、戴斯－马丁氧化剂、二甲基亚砜/三乙基胺/草酰氯、氯铬酸吡啶鎓盐。

12. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 d）中所述反应溶剂可以为二氯甲烷、二甲亚砜，优选二甲亚砜。

13. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 d）中所述反应温度为 25℃至 100℃，优选 50℃。

14. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 e）中所述途径一的溶剂可以为四氢呋喃、甲苯；反应温度为-10℃至 80℃，优选温度为 0℃。

15. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 e）中所述途径二的锂试剂为正丁基锂或叔丁基锂；溶剂为四氢呋喃、乙醚；反应温度为-78℃至 50℃。

16. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 f）中所述氧化剂可以为 2-碘酰基苯甲酸、戴斯－马丁氧化剂（Dess-Martin 氧化剂）、二甲基亚砜/三乙基胺/草酰氯、氯铬酸吡啶鎓盐、三氧化铬。

17. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 f）中所述反应溶剂可以为二氯甲烷、二甲亚砜、吡啶，优选吡啶。

18. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 f）中所述反应温度为 25℃至 100℃，优选 30℃。

19. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 g）中所述碱为氢氧化钾；溶剂为甲醇、四氢呋喃或两者的混合溶剂，优选溶剂为甲

醇和四氢呋喃比例为 1：1 的混合溶剂。

20. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 h）中所述氯代试剂可以为 N-氯代丁二酰亚胺；溶剂可以为二氯甲烷、乙腈，优选乙腈；反应温度为 0℃至 80℃，优选 45℃。

21. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 i）中所述脱甲基试剂可以为三氯化铝、三溴化硼；溶剂为二氯甲烷；反应温度为 -40℃为 25℃，优选温度为-25℃。

22. 根据权利要求 1 所述化合物或权利要求 2 所述可药用的有机盐或无机盐在治疗或预防对甲氧西林敏感金葡球菌（MSSA）、耐甲氧西林金葡球菌（MRSA）、耐万古霉素肠球菌（VRE）、苯唑西林异质耐药金葡球菌（ORSA）和表皮葡萄球菌（MRSE）等革兰氏阳性菌感染中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2011/071033

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; STN (REG, CAplus): MSSA, MRSA, VRE, ORSA, MRSE, gram-positive bacteria，+pyrrol+，phen+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HUGHES, Chambers C. et al. The Marinopyrroles, Antibiotics of an Unprecedented Structure Class from a Marine Streptomyces sp. Org. Lett. 19 Jan. 2008, vol.10, No.4, pages 629-631, ISSN 1523-7076 Cited in the application, Figure 1 of page 630	1-2, 22
P, X	CN 101786979 A (SICHUAN UNIVERSITY et al.) 28 Jul. 2010 (28.07.2010) The whole document, especially claims and examples	1-22
P, X	CHENG, Chunwei et al. Total Synthesis of (±)-Marinopyrrole A and Its Library as Potential Antibiotic and Anticancer Agents. J. Comb. Chem. 29 Apr. 2010, vol.12, pages 541-547, ISSN 1520-4766 Compounds 1e, 1f, 1h, 1i, 1k-1n, Scheme 1, Scheme 2 and Experimental Section	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
04 May 2011 (04.05.2011)	**26 May 2011 (26.05.2011)**
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer SHA, Lei Telephone No. (86-10)62084375

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2011/071033

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claim Nos.: 22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 22 is directed to a method for the treatment of the human/animal body (Rule 39.1(iv) PCT). Nonetheless, the search has been carried out based on the uses of the compounds in the manufacture of medicaments.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2011/071033

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101786979 A	28.07.2010	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/071033

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 207/34 (2006.1) i

A61K 31/4025 (2006.01) n

A61P 31/04 (2006.01) n

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2011/071033

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC：C07D，A61K，A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CPRS；CNKI；WPI；EPODOC；STN（REG，CAplus）：MSSA，MRSA，VRE，ORSA，MRSE，革兰氏阳性菌，吡咯，gram-positive bacteria，+pyrrol+，phen+

C. 相关文件

类　型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	HUGHES, Chambers C. 等 The Marinopyrroles, Antibiotics of an Unprecedented Structure Class from a Marine Streptomyces sp. Org. Lett. 19.1 月 2008，第 10 卷，第 4 期，第 629-631 页，ISSN 1523-7076 在申请中引用，参见第 630 页 Figure 1	1-2、22
P，X	CN 101786979 A（四川大学等）28.7 月 2010（28.07.2010） 全文，特别是权利要求及实施例	1-22
P，X	CHENG，Chunwei 等 Total Synthesis of (±)-Marinopyrrole A and Its Library as Potential Antibiotic and Anticancer Agents. J. Comb. Chem. 29.4 月 2010，第 12 卷，第 541-547 页，ISSN 1520-4766 化合物 1e、1f、1h、1i、1k-1n，Scheme 1、Scheme 2 和 Experimental Section	1-22

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
04.5 月 2011（04.05.2011）	**26.5 月 2011 (26.05.2011)**

ISA/CN 的名称和邮寄地址：	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号：　(86-10)62019451	**沙磊** 电话号码：(86-10) **62084375**

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2011/071033

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第 1 页第 2 项)

根据条约第 17 条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：22

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求 22 涉及对人体或动物体进行处置的方法（细则 39.1(iv) PCT）。尽管如此，仍基于所述化合物在制备药物中的用途的技术主题进行了检索。

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，

具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III栏　缺乏发明单一性的意见(续第 1 页第 3 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/071033

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 101786979 A	28.07.2010	无	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2011/071033

A. 主题的分类

C07D 207/34（2006.1）i

A61K 31/4025（2006.01）n

A61P 31/04（2006.01）n