(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102617536 A
(43)申请公布日 2012.08.01

(21)申请号 201110028661.1

(22)申请日 2011.01.27

(71)申请人 上海瑞广生化科技开发有限公司
地址 200050 上海市武夷路 244 号
申请人 上海长恒生物医药科技有限公司

(72)发明人 董环文 张明刚 汪元璋 张峥 牛春娟

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 陈文青

(51)Int.Cl.
*C07D 311/36*(2006.01)
*C07D 409/04*(2006.01)
*C07D 411/04*(2006.01)
*C07D 311/22*(2006.01)
*C07D 405/12*(2006.01)
*C07D 407/12*(2006.01)
*A61K 31/352*(2006.01)
*A61K 31/381*(2006.01)
*A61K 31/39*(2006.01)
*A61K 31/4433*(2006.01)
*A61K 31/438*(2006.01)
*A61K 31/422*(2006.01)
*A61P 35/00*(2006.01)
*A61P 1/16*(2006.01)
*A61P 1/00*(2006.01)
*A61P 31/20*(2006.01)

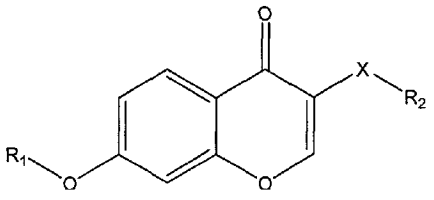
权利要求书 7 页 说明书 30 页

(54)发明名称

异黄酮类化合物，其制备方法及其在制备抗病毒或抗肿瘤药物中的应用

(57)摘要

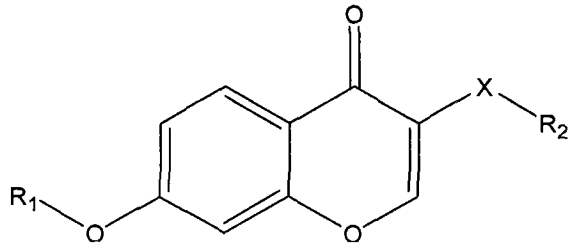
本发明涉及异黄酮类化合物，其制备方法及其在制备抗病毒或抗肿瘤药物中的应用，具体来说，本发明涉及一种具有下式(I)的化合物，式中 $R_1$ 代表氢，$C_{1-6}$ 烷基；X 代表 -O-，-NH-，-CH=CH-，-C≡C- 或 $R_2$ 直接与苯并吡喃环相连；$R_2$ 选自取代或未取代的苯基，取代或未取代的杂芳基，$C_{1-16}$ 烷基，$C_{1-16}$ 烷氧基，$C_{1-16}$ 烷氧基羰基，取代或未取代的苯甲酰氧基；所述的杂芳基选自从含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的五或六元杂环或稠合杂环中衍生出的基团，选自且不限于吡啶基、苯并吡啶基，或从吩噁噻、噻吩、噁唑、苯并吡啶中衍生出的基团；所述的取代基选自卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、$C_{1-6}$ 单取代或双取代胺基、$C_{1-16}$ 烷基、被卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{2-6}$ 烷烯基、$C_{6-12}$ 芳烯基、$C_{1-16}$ 烷氧基、$C_{1-16}$ 羧基、$C_{1-16}$ 烷氧基羰基、$C_{1-16}$ 烷基羰基、取代或未取代苯氧基。本发明还提供了该化合物的制备方法。



(I)

CN 102617536 A

1. 一种具有下式（I）的化合物：



（I）

其中：

$R_1$ 代表氢或 $C_{1-6}$ 烷基；

X 代表 -O-，-NH-，-S-，-CH = CH-，-C ≡ C- 或 $R_2$ 直接与苯并吡喃环相连；

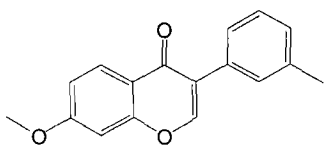
$R_2$ 选自取代或未取代的苯基，取代或未取代的杂芳基，$C_{1-16}$ 烷基，$C_{1-16}$ 烷氧基，$C_{1-16}$ 烷氧基羰基，取代或未取代的苯甲酰氧基；

所述的杂芳基选自从含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的五或六元杂环或稠合杂环中衍生出的基团，所述的杂芳基选自吡啶基、苯并吡啶基，或从吩噁噻、噻吩、噁唑、苯并吡啶中衍生出的基团；

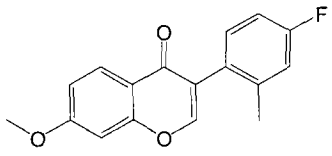
所述的取代基选自卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、$C_{1-6}$ 单取代或双取代胺基、$C_{1-16}$ 烷基、被卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{2-6}$ 烷烯基、$C_{6-12}$ 芳烯基、$C_{1-16}$ 烷氧基、$C_{1-16}$ 羧基、$C_{1-16}$ 烷氧基羰基、$C_{1-16}$ 烷基羰基、取代或未取代苯氧基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 $R_1$ 是甲基。

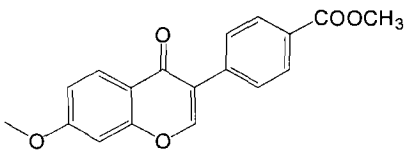
3. 如利要求 1 所述的化合物，它选自：



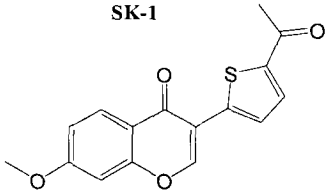
SK-1



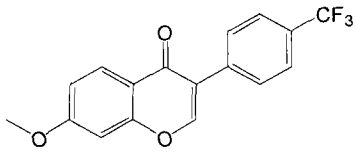
SK-2



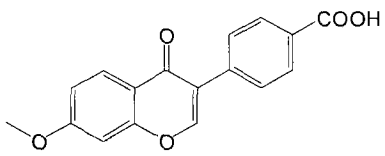
SK-3



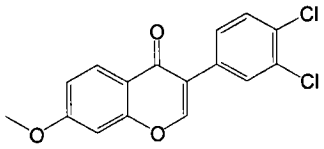
SK-4

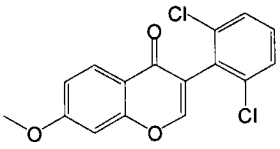


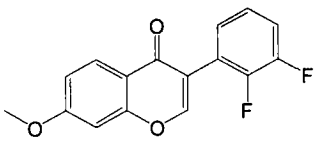
SK-5

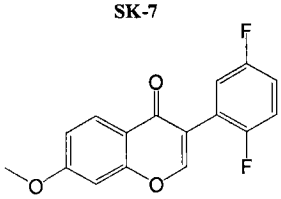


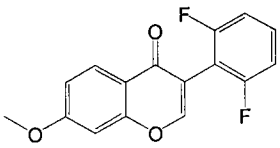
SK-6

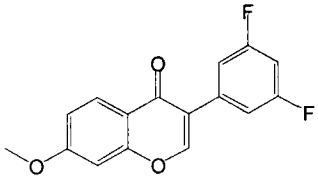

SK-7

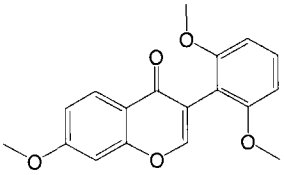

SK-8

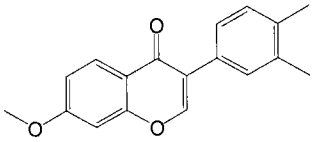

SK-9

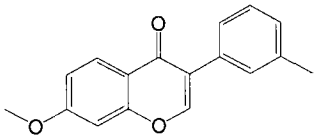

SK-10

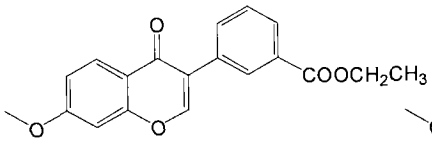

SK-11

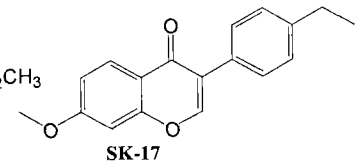

SK-12

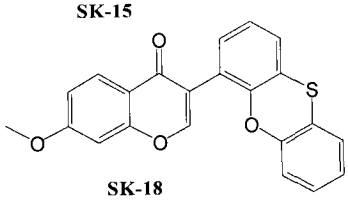

SK-13

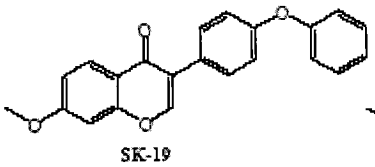

SK-14

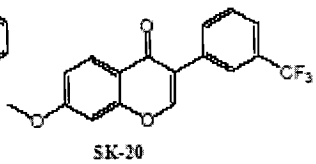

SK-15

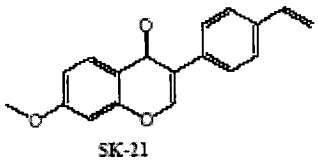

SK-16

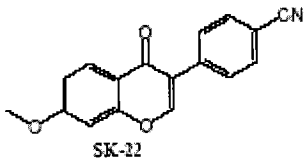

SK-17

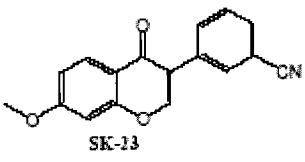

SK-18

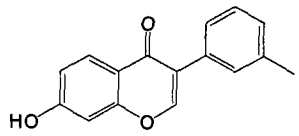

SK-19

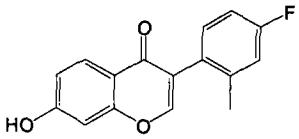

SK-20

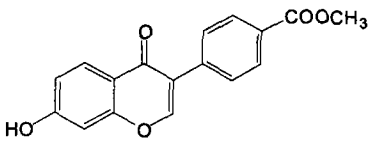

SK-21

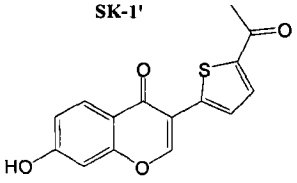

SK-22

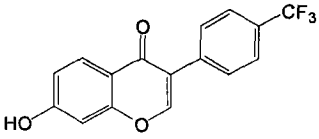

SK-23

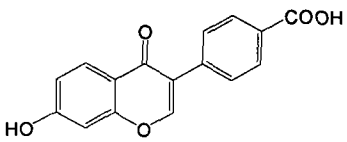

SK-1'

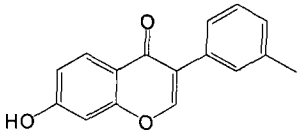

SK-2'

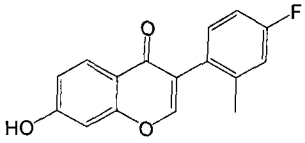

SK-3'

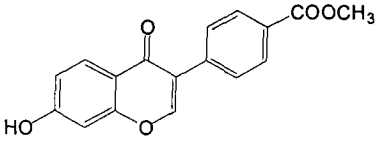

SK-4'

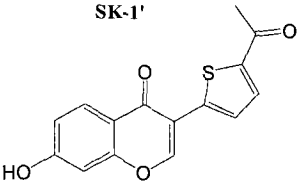

SK-5'

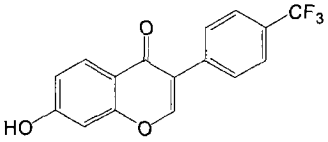

SK-6'

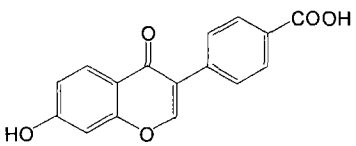

SK-1'

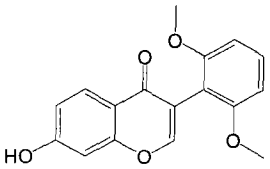

SK-2'

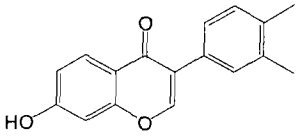

SK-3'

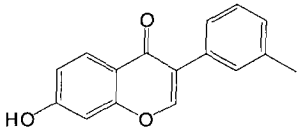

SK-4'

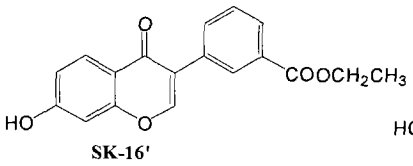

SK-5'

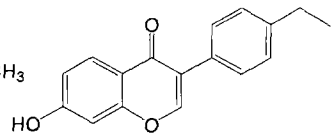

SK-6'

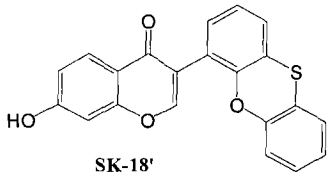

SK-13'

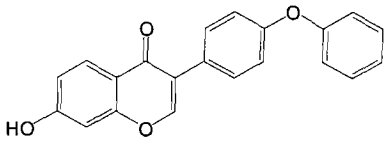

SK-14'

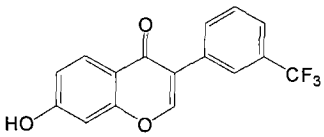

SK-15'

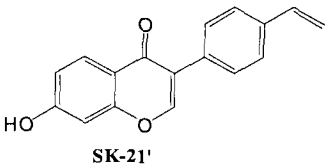

SK-16'

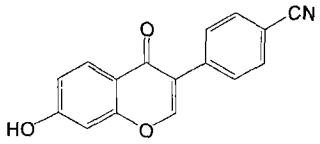

SK-17'

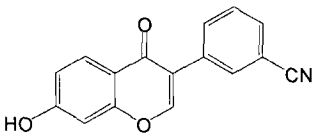

SK-18'


SK-19'

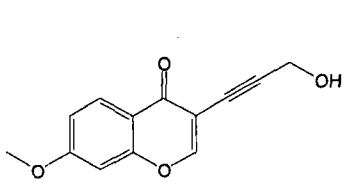

SK-20'


SK-21'

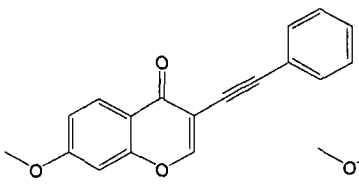

SK-22'


SK-23'

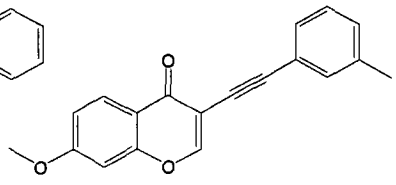
4. 如权利要求 1 所述的化合物，它选自：



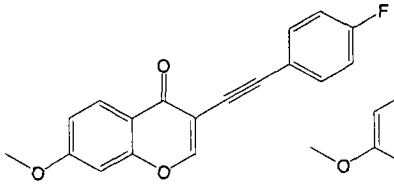

SG-1



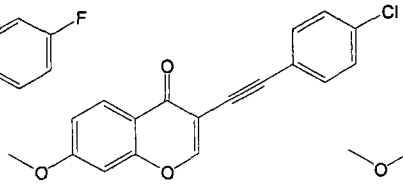

SG-2



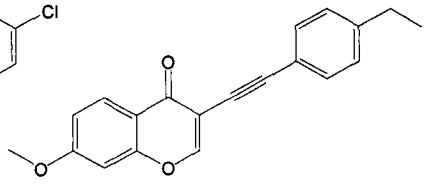

SG-3



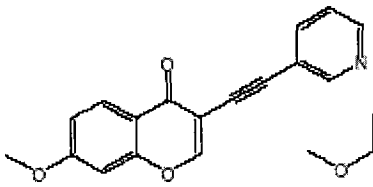

SG-4



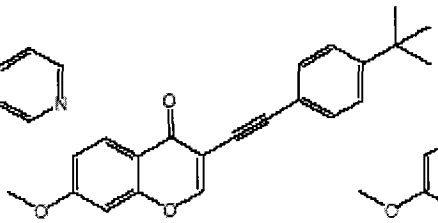

SG-5



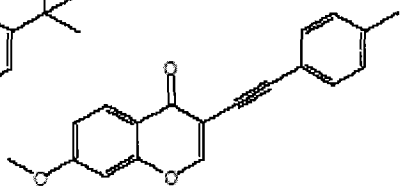

SG-6



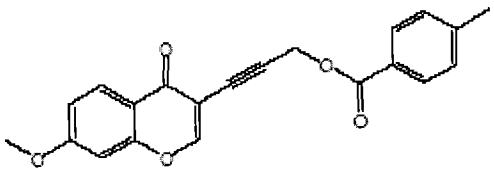

SG-7




SG-8

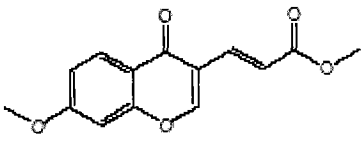



SG-9

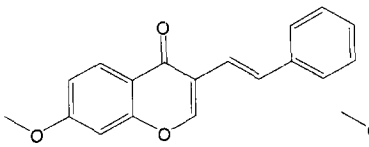



SG-10

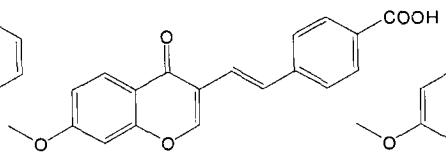
5. 如权利要求 1 所述的化合物，它选自：



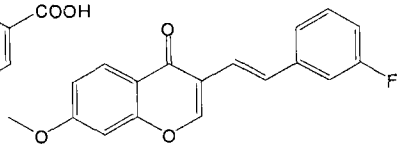

HK-1




HK-2

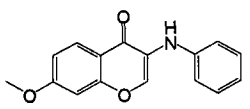


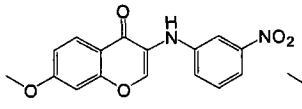

HK-3

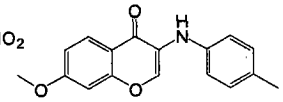


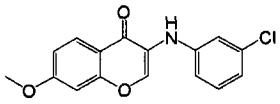

HK-4

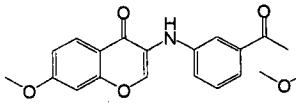
6. 如权利要求 1 所述的化合物，它选自：

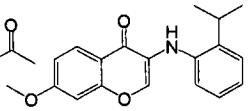

BH-1

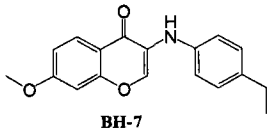

BH-2

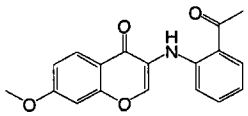

BH-3

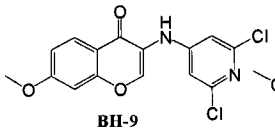

BH-4

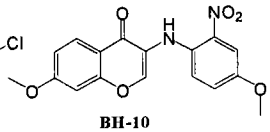

BH-5

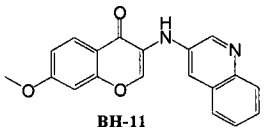

BH-6

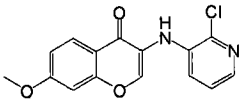

BH-7

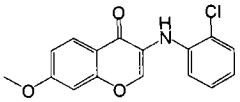

BH-8

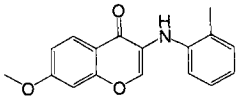

BH-9

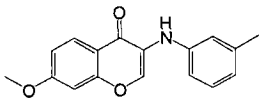

BH-10

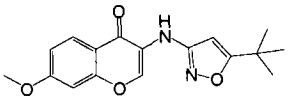

BH-11

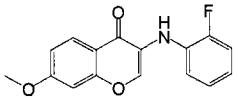

BH-12

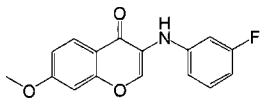

BH-13

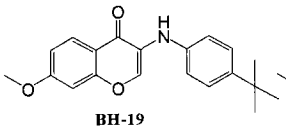

BH-14

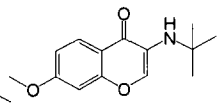

BH-15

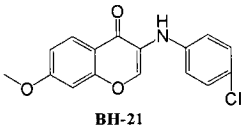

BH-16

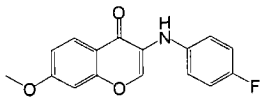

BH-17

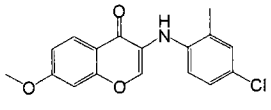

BH-18

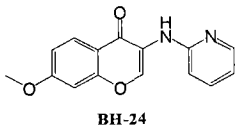

BH-19

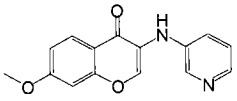

BH-20

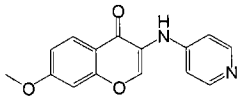

BH-21

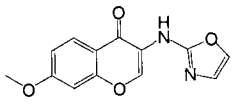

BH-22

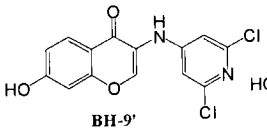

BH-23

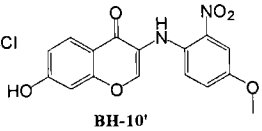

BH-24

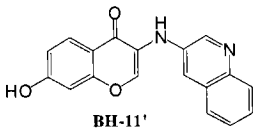

BH-25

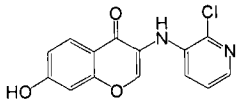

BH-26

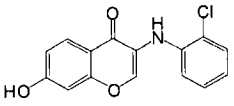

BH-27

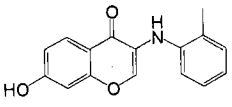

BH-9'

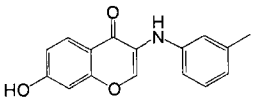

BH-10'

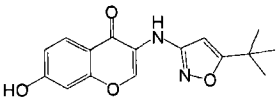

BH-11'

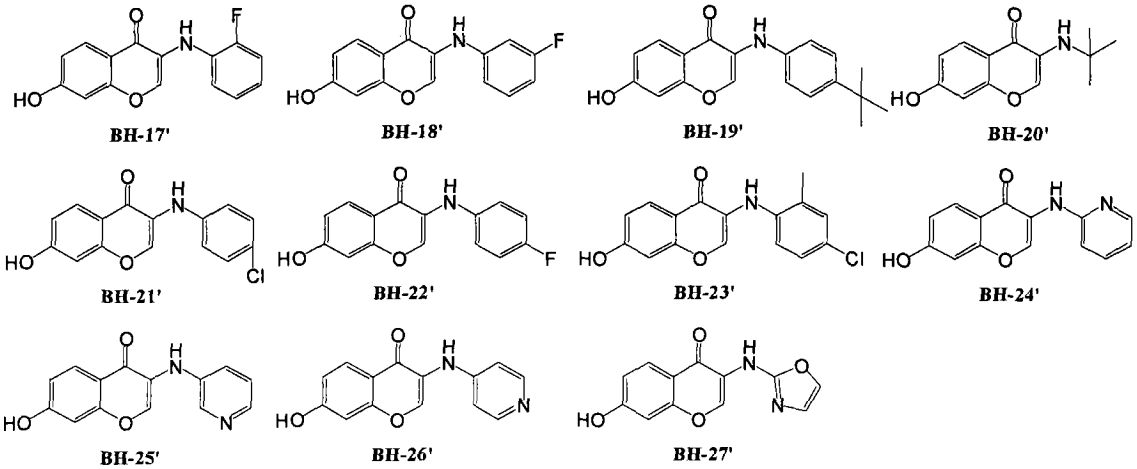

BH-12'


BH-13'

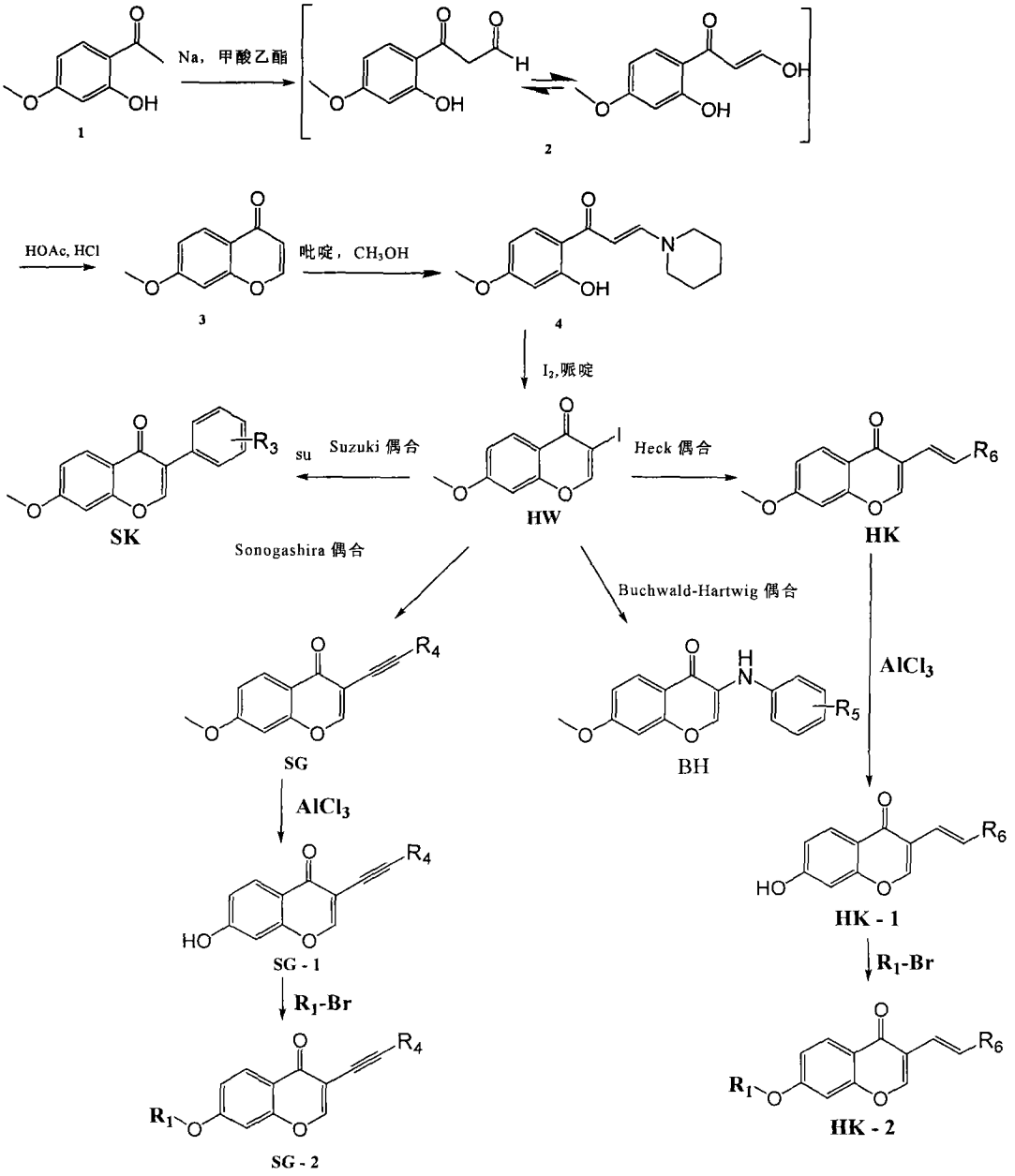

BH-14'


BH-15'


BH-16'




7. 如权利要求 1-6 任一所述的化合物的制备方法，其特征和在于，所述的化合物通过下列反应流程制备：



其中：

$R_3$ 选自氢；邻 -、对 -、间 -、2,3-、2,4-、3,4-、3,5-、2,5-、2,6- 单取代或双取代卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、$C_{1-6}$ 单取代或双取代胺基、$C_{1-16}$ 烷基、被卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{2-6}$ 烷烯基、$C_{6-12}$ 芳烯基、$C_{1-16}$ 烷氧基、$C_{1-16}$ 羧基、$C_{1-16}$ 烷氧基羰基、$C_{1-16}$ 烷基羰基、苯氧基；含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的五或六元杂环或稠合杂环中衍生出的基团，选自且不限于吡啶基、苯并吡啶基，或从吩噁噻、噻吩、噁唑、苯并吡啶中衍生出的基团；

$R_4$ 选自氢；羟甲基；邻 -、对 -、间 -、2,3-、2,4-、3,4-、3,5-、2,5-、2,6- 单取代或双取代卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、$C_{1-6}$ 单取代或双取代胺基、$C_{1-16}$ 烷基、被卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{2-6}$ 烷烯基、$C_{6-12}$ 芳烯基、$C_{1-16}$ 烷氧基、$C_{1-16}$ 羧基、$C_{1-16}$ 烷氧基羰基、$C_{1-16}$ 烷基羰基、苯氧基；含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的五或六元杂环或稠合杂环中衍生出的基团，选自且不限于吡啶基、苯并吡啶基，或从吩噁噻、噻吩、噁唑、苯并吡啶中衍生出的基团；

$R_5$ 选自氢；邻 -、对 -、间 -、2,3-、2,4-、3,4-、3,5-、2,5-、2,6- 单取代或双取代卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、$C_{1-6}$ 单取代或双取代胺基、$C_{1-16}$ 烷基、被卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{2-6}$ 烷烯基、$C_{6-12}$ 芳烯基、$C_{1-16}$ 烷氧基、$C_{1-16}$ 羧基、$C_{1-16}$ 烷氧基羰基、$C_{1-16}$ 烷基羰基、苯氧基；含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的五或六元杂环或稠合杂环中衍生出的基团，选自且不限于吡啶基、苯并吡啶基，或从吩噁噻、噻吩、噁唑、苯并吡啶中衍生出的基团；

$R_6$ 氢；羟甲基；邻 -、对 -、间 -、2,3-、2,4-、3,4-、3,5-、2,5-、2,6- 单取代或双取代卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、$C_{1-6}$ 单取代或双取代胺基、$C_{1-16}$ 烷基、被卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{2-6}$ 烷烯基、$C_{6-12}$ 芳烯基、$C_{1-16}$ 烷氧基、$C_{1-16}$ 羧基、$C_{1-16}$ 烷氧基羰基、$C_{1-16}$ 烷基羰基、苯氧基；含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的五或六元杂环或稠合杂环中衍生出的基团，选自且不限于吡啶基、苯并吡啶基，或从吩噁噻、噻吩、噁唑、苯并吡啶中衍生出的基团。

8. 如权利要求 1-6 任一所述的化合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

9. 如权利要求 1-6 任一所述的化合物在制备治疗结肠癌或治疗肝癌的药物中的应用。

10. 如权利要求 1-6 任一所述的化合物在制备抗病毒药物中的应用，所述的病毒是 HBV。

# 异黄酮类化合物，其制备方法及其在制备抗病毒或抗肿瘤药物中的应用

## 技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域，本发明特别涉及一类具有抗病毒和抗肿瘤活性的异黄酮类化合物，本发明也涉及这类化合物的制备方法，本发明还涉及这类化合物在制备治疗抗病毒或抗肿瘤的药物中的应用。

## 背景技术

[0002] 恶性肿瘤是一种严重威胁人类健康的常见病和多发病，人类因恶性肿瘤引起的死亡率是所有疾病死亡率的第二位，仅次于心脑血管疾病。肿瘤的治疗方法有手术治疗、放射治疗、药物治疗（化学治疗），但很大程度上仍是以化学治疗为主。

[0003] 抗肿瘤药物是指抗恶性肿瘤的药物，即抗癌药。自 20 世纪 40 年代氮芥用于治疗恶性淋巴瘤后，几十年来化学治疗已经有了很大的进展，已由单一的化学治疗进入了联合化疗和综合治疗的阶段，并且能成功地治愈病人或延长病人的生命，因此抗肿瘤药物在肿瘤治疗中占有越来越重要的地位。此外，在对肿瘤的研究过程中，对肿瘤特性的研究和分子生物学、细胞生物的研究进展，为抗肿瘤药物的研究提供了新的方向和新的研究靶点，相继产生了一批具有新颖化学结构或独特作用机制的药物；细胞增殖动力学的研究，可根据细胞周期中不同时期对药物敏感性不同，为临床上采用联合用药和设计合理的治疗方案提供依据。

[0004] 尽管如此，从全球新药研发市场来看，由于人们对生活质量的要求越来越高，对新药的质量要求势必越来越高，这就要求研发的新药在保证疗效的同时，必须具有最小的毒副作用，对人们健康的影响负面效果降到最低。这样就大大延长了新药研发的时间，加大了研发的投资，增加了开发新药的难度。在这种情况下，怎样最大限度的减少寻找新药的盲目性，提高对先导化合物的发现概率，缩短研发的时间，减低研发的费用，尽快地抢占市场，是每一个药物研发单位必须面对和解决的问题。

[0005] 在悠久的历史进程中，先人为我们积累了丰厚的中医药知识，这为我们新药的开发提供了一条非常方便的捷径。直接从临床应用的中药中分离出有效的活性成分，可以大大提高发现先导化合物概率，减少随机筛选等其它方法的盲目性。显然，对传统中药活性成分的结构修饰也是寻找新药的经济有效的途径。

[0006] 显然，从具有一定悠久应用历史的抗肿瘤中草药中提取其有效成分，对其进行有目的的结构修饰或改造，可以大大提高发现新型抗肿瘤药物的几率，避免盲目性。成功的例子很多，秋水仙碱，长春碱类，紫衫醇，斑蝥素，斑蝥酸钠等。

[0007] 异黄酮类化合物是一类主要存在于豆科植物中以 3- 苯基吡喃酮为母核的多羟基酚类，由于其结构与植物体雌激素相似，故称为植物雌激素 (phytoestrogens)。大量流行病学研究、动物实验、细胞实验结果表明，异黄酮类化合物具有广泛的生物活性，对人和动物的健康有多方面的有益作用。能与体内代谢酶相互作用，发挥抗氧化功能，因而具有防癌变、保护心血管、防止神经退变、防辐射和抗衰老等多种药理活性。因此异黄酮类化合物的

应用研究被广泛展开，并且已经有一些以其为主要成分的药物和功能性食品被实际应用于临床医疗和保健。

## 发明内容

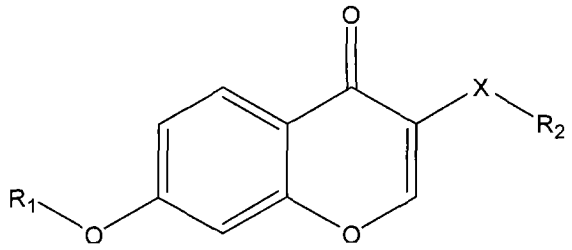
[0008] 本发明的目的是提供一类毒性低、抗病毒和抗肿瘤活性高的异黄酮类化合物。

[0009] 本发明的另一目的是提供上述异黄酮类化合物的制备方法。

[0010] 本发明的再一个目的是提供上述异黄酮类化合物在制备抗病毒或抗肿瘤药物中的应用。

[0011] 本发明的上述目的是通过下列构思来实现的：一种具有下式（I）的化合物：

[0012]




[0013] 其中：

[0014] $R_1$ 代表氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0015] X 代表 -O-，-NH-，-CH = CH-，-C ≡ C- 或没有（即 $R_2$ 直接与苯并吡喃环相连）；

[0016] $R_2$ 选自取代或未取代的苯基，取代或未取代的杂芳基，$C_{1-14}$ 烷基，$C_{1-14}$ 烷氧基，$C_{1-14}$ 烷氧基羰基，取代或未取代的苯甲酰氧基；

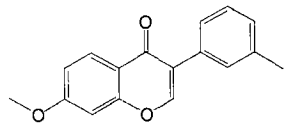
[0017] 所述的杂芳基选自从含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的五或六元杂环或稠合杂环中衍生出的基团；

[0018] 所述的取代基选自卤素、氰基、硝基、羟基、$C_{1-4}$ 烷基、被卤素取代的 $C_{1-4}$ 烷基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{1-14}$ 烷氧基、羧基、$C_{1-14}$ 烷氧基羰基、$C_{1-14}$ 烷基羰基、苯氧基。

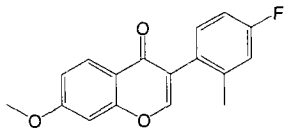
[0019] 在一个技术方案中，$R_1$ 是甲基，所述的杂芳基选自吡啶基、苯并吡啶基，或从吩噁噻、噻吩、噁唑、苯并吡啶中衍生出的基团。

[0020] 在一个优选的技术方案中，本发明化合物选自如下结构：

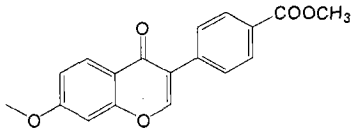
[0021]



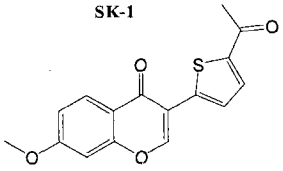
SK-1



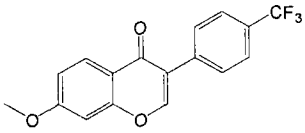
SK-2



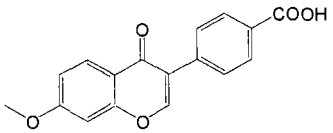
SK-3



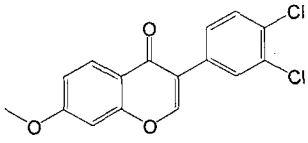
SK-4



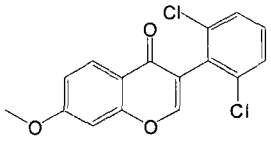
SK-5



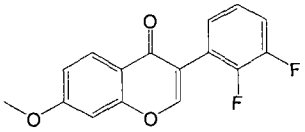
SK-6



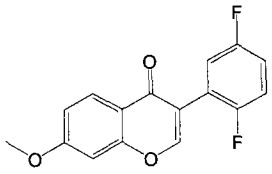
SK-7



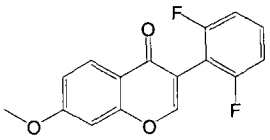
SK-8



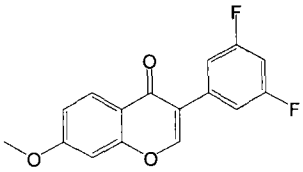
SK-9



SK-10

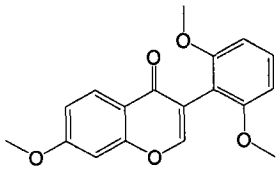


SK-11

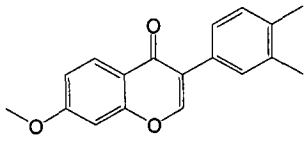


SK-12

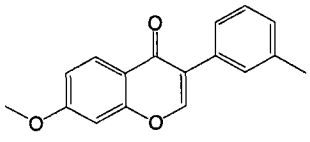
[0022]



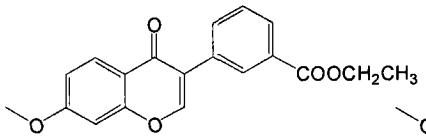
SK-13



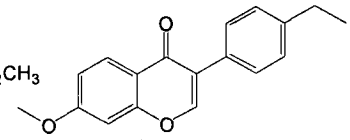
SK-14



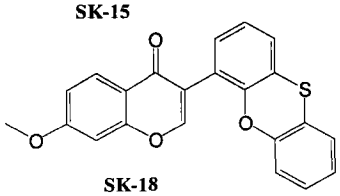
SK-15



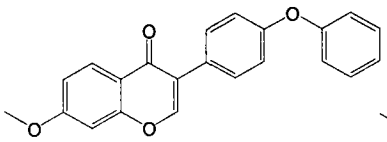

SK-16



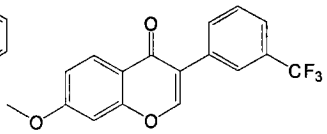
SK-17



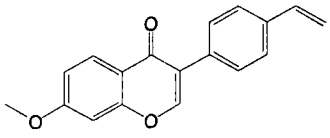

SK-18



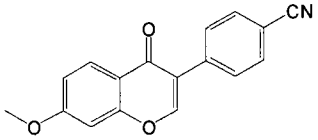
SK-19



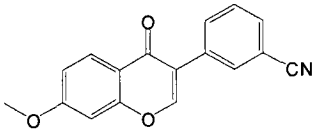

SK-20



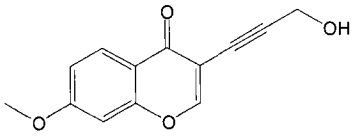
SK-21



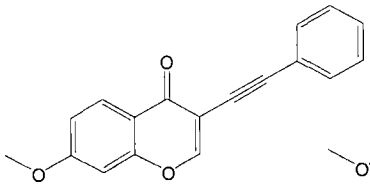

SK-22



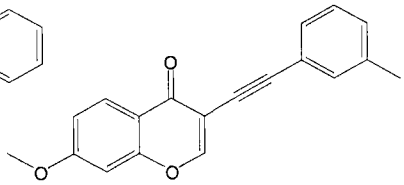

SK-23



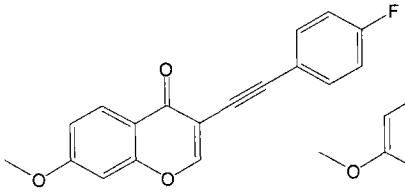

SG-1



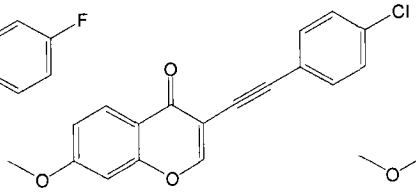
SG-2



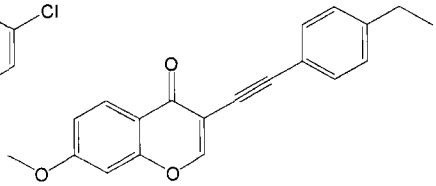
SG-3




SG-4

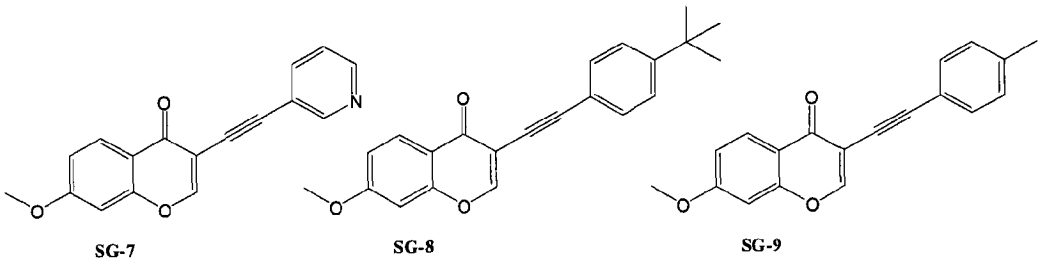


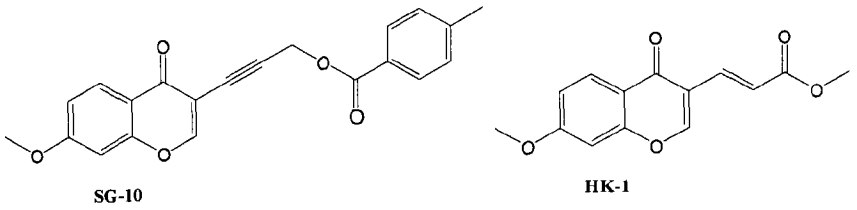

SG-5

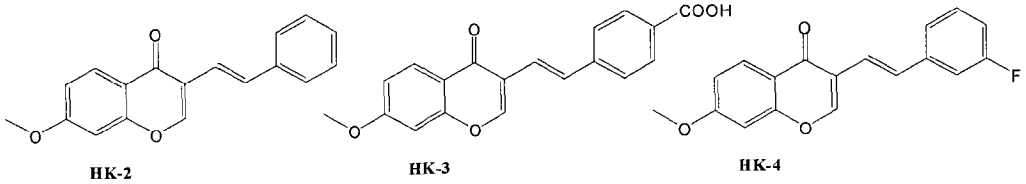


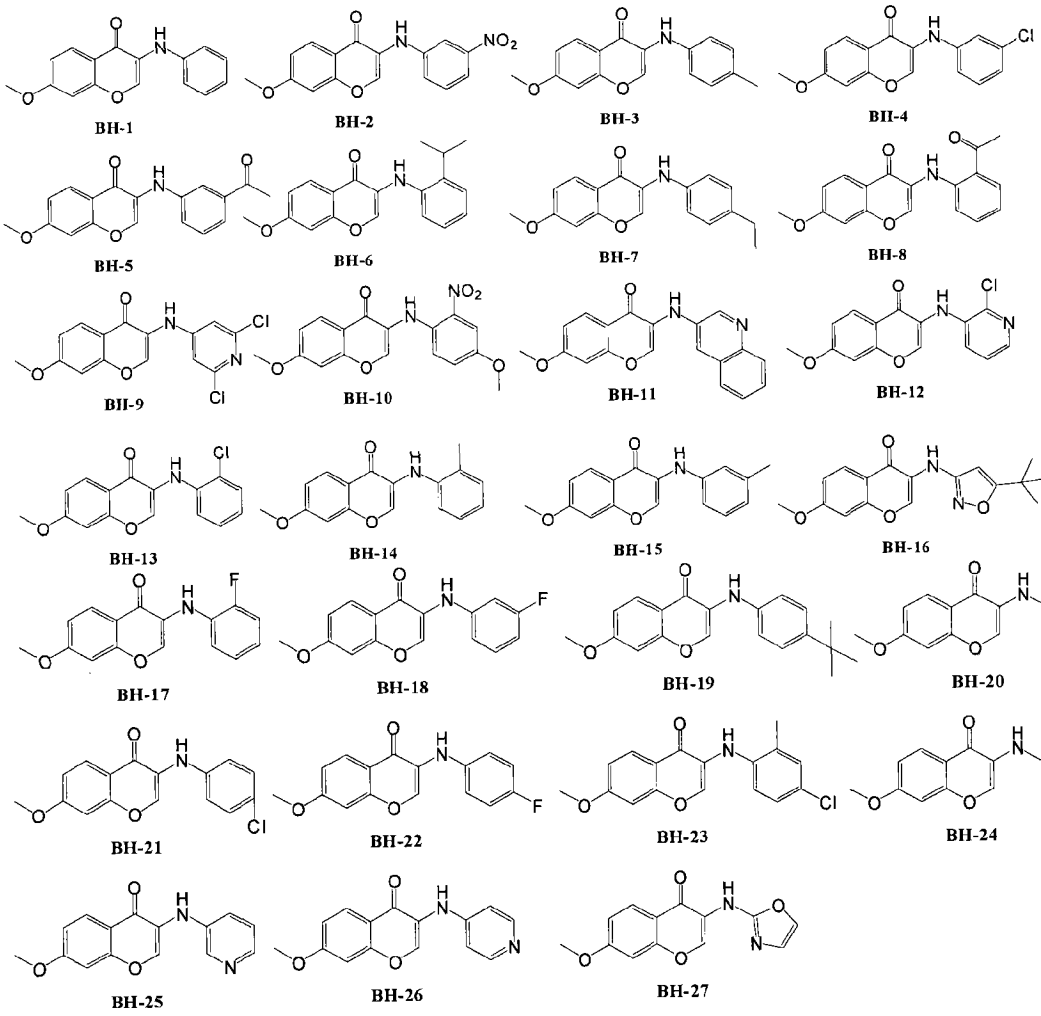
SG-6

[0023]



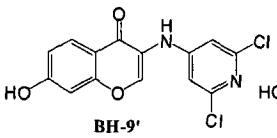



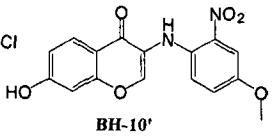



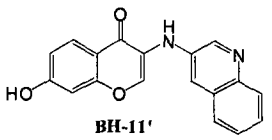



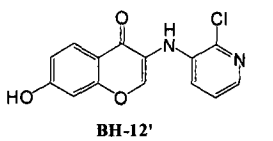

[0024] 在另一个实施方案中，本发明的化合物选自如下结构：

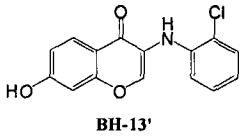
[0025]

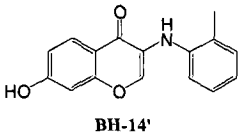

BH-9'

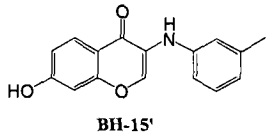

BH-10'

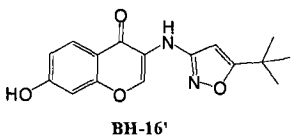

BH-11'

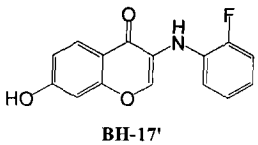

BH-12'

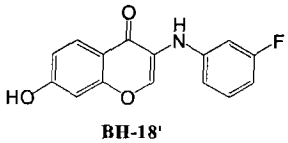

BH-13'

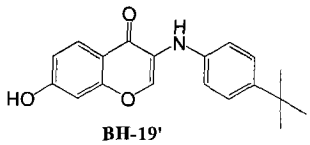

BH-14'

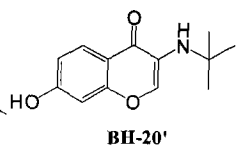

BH-15'

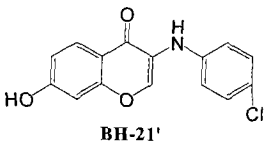

BH-16'

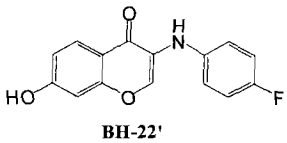

BH-17'

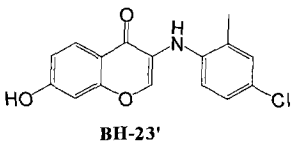

BH-18'

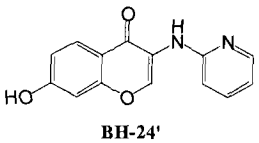

BH-19'

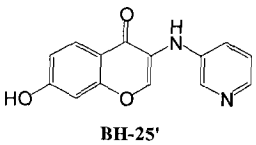

BH-20'

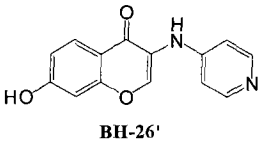

BH-21'

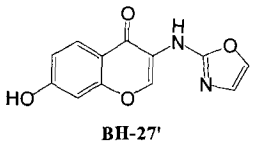

BH-22'

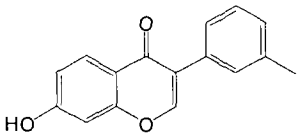

BH-23'

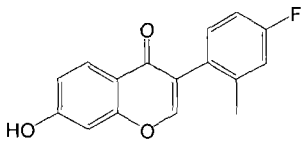

BH-24'

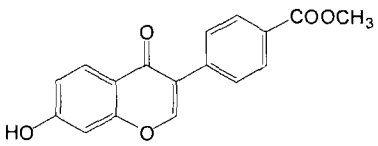

BH-25'

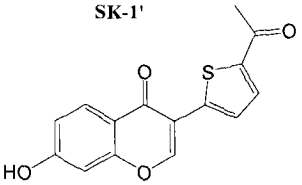

BH-26'

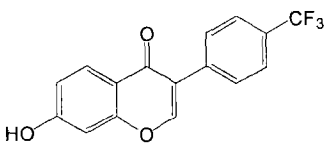

BH-27'

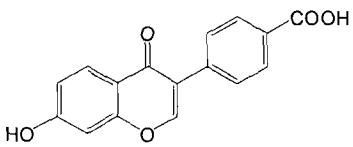

SK-1'

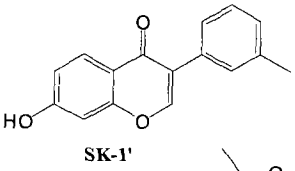

SK-2'

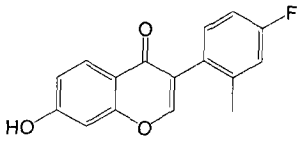

SK-3'

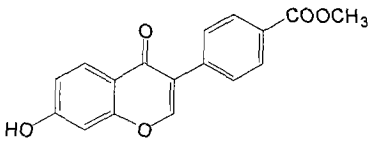

SK-4'

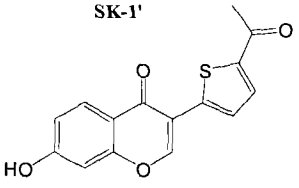

SK-5'

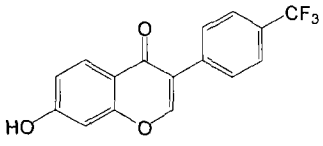

SK-6'

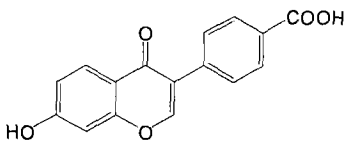

SK-1'


SK-2'

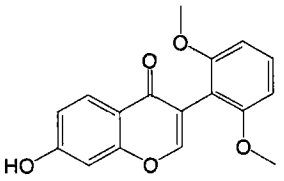

SK-3'

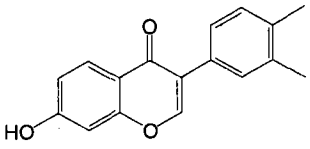

SK-4'

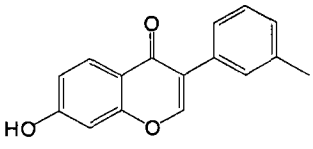

SK-5'

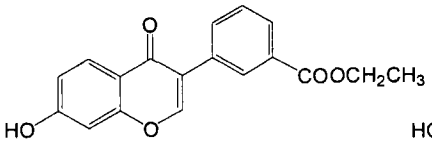

SK-6'

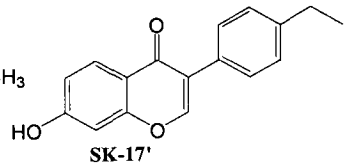
[0026]

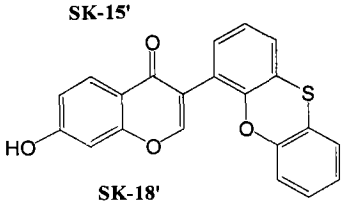

SK-13'

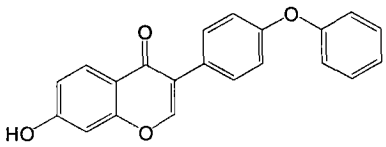

SK-14'

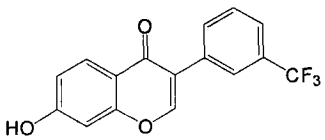

SK-15'

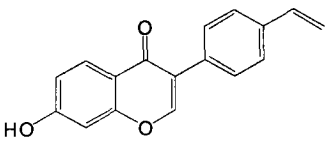

SK-16'

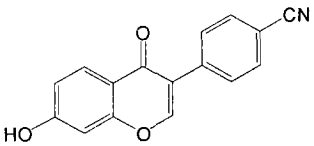

SK-17'

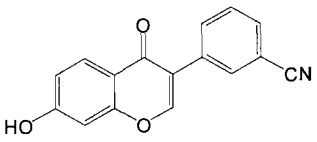

SK-18'


SK-19'


SK-20'


SK-21'

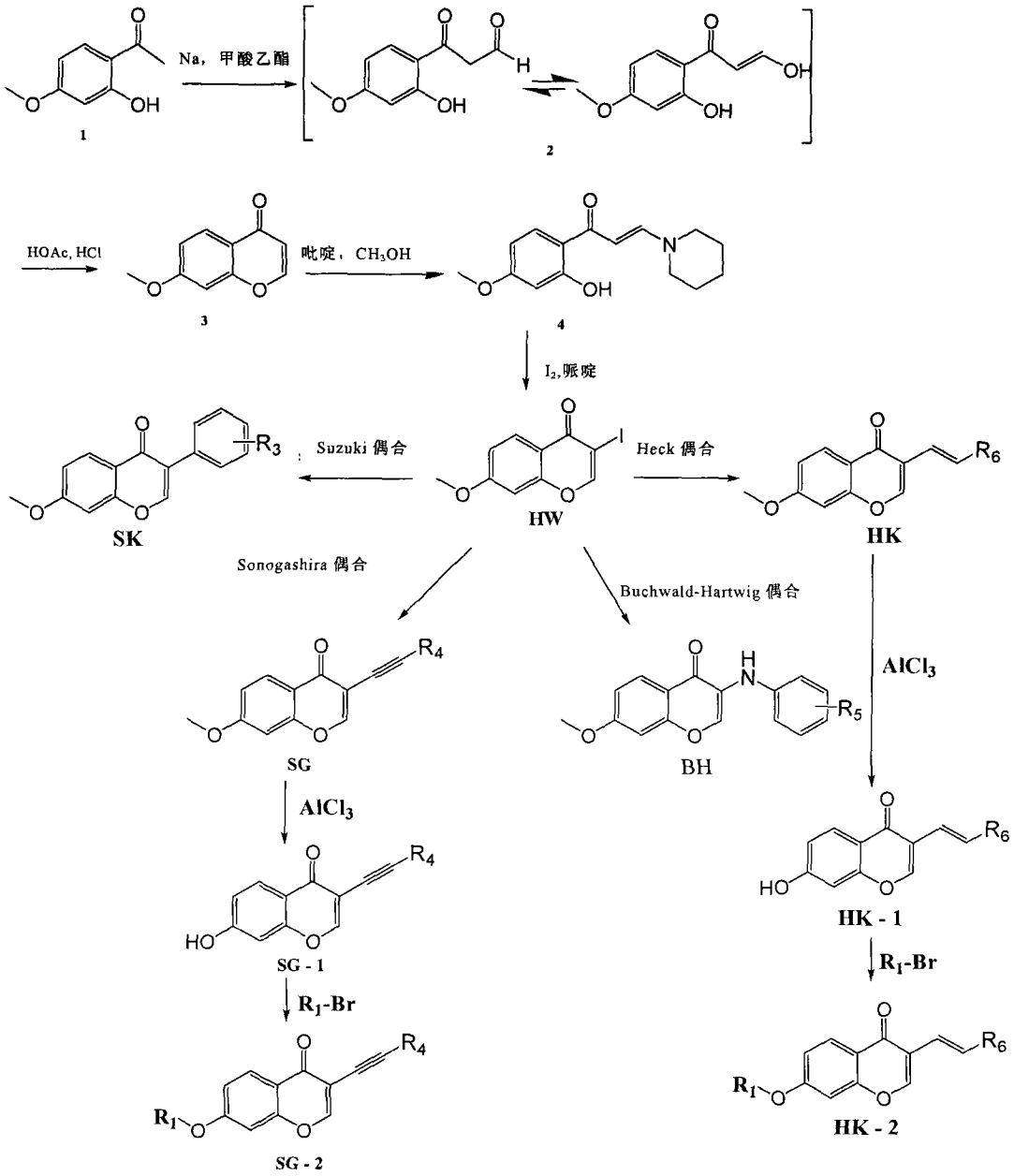

SK-22'


SK-23'

[0027] 本发明的一类化合物可以由如下合成路线合成：

[0028] 流程 I

[0029]




[0030] 其中：

[0031] $R_3$ 选自氢；邻 -、对 -、间 -、2,3-、2,4-、3,4-、3,5-、2,5-、2,6- 单取代或双取代卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、$C_{1-6}$ 单取代或双取代胺基、$C_{1-16}$ 烷基、被卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{2-6}$ 烷烯基、$C_{6-12}$ 芳烯基、$C_{1-16}$ 烷氧基、$C_{1-16}$ 羧基、$C_{1-16}$ 烷氧基羰基、$C_{1-16}$ 烷基羰基、苯氧基；含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的五或六元杂环或稠 合杂环中衍生出的基团，选自且不限于吡啶基、苯并吡啶基，或从吩噁噻、噻吩、噁唑、苯并吡啶中衍生出的基团；

[0032] $R_4$ 选自氢；羟甲基；邻 -、对 -、间 -、2,3-、2,4-、3,4-、3,5-、2,5-、2,6- 单取代或双取代卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、$C_{1-6}$ 单取代或双取代胺基、$C_{1-16}$ 烷基、被卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{2-6}$ 烷烯基、$C_{6-12}$ 芳烯基、$C_{1-16}$ 烷氧基、$C_{1-16}$ 羧基、$C_{1-16}$ 烷氧基羰基、$C_{1-16}$ 烷基羰基、苯氧基；含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的五或六元杂环或稠合杂环中衍生出的基团，选自且不限于吡啶基、苯并吡啶基，或从吩噁噻、噻吩、噁唑、苯并吡啶中衍生出的基团；

[0033] $R_5$ 选自氢；邻 -、对 -、间 -、2,3-、2,4-、3,4-、3,5-、2,5-、2,6- 单取代或双取代卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、$C_{1-6}$ 单取代或双取代胺基、$C_{1-16}$ 烷基、被卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{2-6}$ 烷烯基、$C_{6-12}$ 芳烯基、$C_{1-16}$ 烷氧基、$C_{1-16}$ 羧基、$C_{1-16}$ 烷氧基羰基、$C_{1-16}$ 烷基羰基、苯氧基；含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的五或六元杂环或稠合杂环中衍生出的基团，选自且不限于吡啶基、苯并吡啶基，或从吩噁噻、噻吩、噁唑、苯并吡啶中衍生出的基团；

[0034] $R_6$ 选自氢；羟甲基；邻 -、对 -、间 -、2,3-、2,4-、3,4-、3,5-、2,5-、2,6- 单取代或双取代卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、$C_{1-6}$ 单取代或双取代胺基、$C_{1-16}$ 烷基、被卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{2-6}$ 烷烯基、$C_{6-12}$ 芳烯基、$C_{1-16}$ 烷氧基、$C_{1-16}$ 羧基、$C_{1-16}$ 烷氧基羰基、$C_{1-16}$ 烷基羰基、苯氧基；含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的五或六元杂环或稠合杂环中衍生出的基团，选自且不限于吡啶基、苯并吡啶基， 或从吩噁噻、噻吩、噁唑、苯并吡啶中衍生出的基团。

[0035] 具体的合成路线是这样的：由廉价的工业原料丹皮酚 1 在金属钠存在下与甲酸乙酯在冰浴条件下发生烷基化反应得到互变异构体 2，2 在醋酸和盐酸的混合液中回流半小时关环得到 3，3 与哌啶在甲醇中回流 2 到 5 小时开环得到中间体 4，4 在氯仿中室温条件下发生碘代关环反应得到重要中间体 3- 碘 -7- 甲氧基苯并吡喃酮，与取代或未取代苯基硼烷以 $Pd(PPh_3)_4$ 为催化剂、$Cs_2CO_3$ 为碱，在干燥过的 1，4- 二氧六环中加热至 70℃至 130℃反应 5 至 20 小时，得到 SK 系列的目标化合物；或与 $C_{1-6}$ 末端烯烃化合物 / 芳环取代或未取代 $C_{1-16}$ 末端烯烃化合物，以 $Pd(OAc)_2$ 为催化剂、$Cu(OAc)_2$（或者碳酸钾、碳酸钠、醋酸钠、碳酸铯等）作碱，在干燥过的 DMF（或 DMSO、或 DMF/DMSO 混合液）中加热到 70℃至 130℃反应 10 到 30 小时，得到 HK 系列的目标化合物；或 $C_{1-6}$ 末端烯烃化合物 / 芳环取代或未取代 $C_{1-16}$ 末端烯烃化合物，以 $Pd(PPh_3)_4Cl_2$、CuI 为催化剂、三乙胺为碱，在无水 THF 中室温反应 1 到 5 小时，得到 SG 系列的目标化合物；或与取代 / 未取代芳香胺（或 $C_{1-6}$ 脂肪胺）以 $Pd_2(dba)_3$（或 $Pd(PPh_3)_4$、$Pd(OAc)_2$、$Pd(dppf)Cl_2$ 等）为催化剂、rac-BINAP（或 dppf、$PPh_3$ 等）为配体，$Cs_2CO_3$（或碳酸钾、碳酸钠、醋酸钠等）作碱，在无水 1，4- 二氧六环中 70℃至 130℃条件下反应 10 到 30 小时，得到 BH 系列的目标化合物；SG 系列化合物以 $C_2$ ～ $C_6$ 卤代烃为溶剂，与氢溴酸或三氯化铝在 0℃～ 100℃下反应 3 ～ 6 小时得到 SG-1 系列目标化合物；SG-1 化合物以无机碳酸盐或 $C_2$ ～ $C_6$ 有机胺为缚酸剂，以干燥的 DMF（或乙腈或 THF 或 $C_2$ ～ $C_8$ 醚）为溶剂，与 $C_{1-6}$ 卤代烃 0℃～ 100℃下反应 3 ～ 6 小时得到 SG-2 系列目标化合物；BH 系列化合物以 $C_2$ ～ $C_6$ 卤代烃为溶剂，与氢溴酸或三氯化铝在 0℃～ 100℃下反应 3 ～ 6 小时得到 BH-1 系列目标化合物；BH-1 化合物以无机碳酸盐或 $C_2$ ～ $C_6$ 有机胺为缚酸剂，以干燥的 DMF（或乙腈或 THF 或 $C_2$ ～ $C_8$ 醚）为溶剂，与 $C_{1-6}$ 卤代烃 0℃～ 100℃下反应 3 ～ 6 小时得到 BH-2 系列目标化合物。

[0036] 本发明的化合物可用于抗肿瘤治疗。因此，本发明涉及上述式 (I) 化合物，优选的是上述的 SK、HK、SG 和 BH 系列化合物在制备抗肿瘤药物中的应用。所述的肿瘤选自结肠癌或肝癌。

[0037] 本发明的化合物可用于抗病毒治疗。因此，本发明涉及上述式 (I) 化合物，优选的是上述的 SK、HK、SG 和 BH 系列化合物在制备抗病毒药物中的应用。所述的病毒是 HBV。

## 具体实施方式

[0038] 通过下述实施例将有助于理解本发明，但并不限制本发明的内容。

[0039] 在下列实施例中，核磁共振谱用 Bruker Spectrospin AC-P 300 型共振仪测定，DMSO-$d_6$ 和 $CDCl_3$ 为溶剂，TMS 为内标；ESI-MS 由 FinniganLCQ$^{EDCA}$ 质谱仪测定。

[0040] 实施例 1：流程 1 中化合物 2 的制备

[0041] 钠块 (12.7g，550mmol) 放入干燥过的二甲苯 (100mL) 中，加热至融化，降至室温，倒出二甲苯，用无水乙醚洗 (50mL×2)。将钠置于无水乙醚 (100mL) 中，剧烈搅拌，降至 0℃。氮气保护，向该混合液中慢慢滴加丹皮酚 1(30.7g，185mmol) 和甲酸乙酯 (41.0g，550mmol) 的无水乙醚溶液 (100mL)。滴加完毕，继续在 0℃搅拌 1 小时，然后升至室温过夜。将反应液倒入含醋酸 12.5％的冰水 (400mL) 中，乙酸乙酯 (200mL×3) 萃取，合并有机相，减压蒸干溶剂得淡黄色固体 33.0g，收率 92％。经确认，所得的化合物为流程 1 中的化合物 2。

[0042] $^1H$ NMR(300MHz，$CDCl_3$)：2.96(m，2H，O＝C-$CH_2$-C＝O)，3.50(s，1H，OH)，3.84(s，3H，$OCH_3$)，5.84(s，1H，OH)，6.43(d，1H，J＝1.8Hz，ArH)，6.60(dd，1H，J＝1.8Hz，9.0Hz，ArH)，7.85(d，1H，J＝9.0Hz，ArH)；ESI-MS m/z：194$(M+H)^+$。

[0043] 实施例 2：化合物 3 的制备

[0044] 将实施例 1 得到的 3-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-3-羰基丙醛 2(33g，170mmol) 与醋酸 (150mL) 和浓盐酸 (10mL) 混合，在 100℃条件下加热半小时。减压蒸除醋酸，加入水 (300mL)，碳酸氢钠调节到 pH＝8。二氯甲烷 (200mL×3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩得淡黄色色固体 28.0g，收率 93％。经确认，所得的化合物为流程 1 中的化合物 3。

[0045] $^1H$ NMR(300MHz，$CDCl_3$)：3.90(s，3H，$CH_3$)，6.28(d，1H，J＝6.3Hz，O＝C-CH＝C)，6.84(d，1H，J＝2.4Hz，ArH)，6.98(dd，1H，J＝2.4Hz，9.0Hz，ArH)，7.78(d，1H，J＝6.3Hz，C＝CH-O)，8.12(d，1H，J＝9.0Hz，ArH)；ESI-MS m/z：177$(M+H)^+$。

[0046] 实施例 3：化合物 4 的制备

[0047] 将实施例 2 得到的 7-甲氧基苯并吡喃酮 3(4.3g，24.4mmol) 和哌啶 (6.2mL，62.5mmol) 溶解到甲醇 (50mL) 中，回流 3 小时，减压蒸干溶剂得黄色固体 6.3g，产率 99％。经确认，所得的化合物为流程 1 中的化合物 4。

[0048] $^1H$ NMR(300MHz，$CDCl_3$)：1.68(m，6H，3$CH_2$)，3.39(m，4H，2$CH_2$)，3.81(s，3H，$CH_3$)，5.78(d，1H，J＝12.3Hz，O＝C-CH＝C)，6.37(dd，1H，J＝2.4Hz，9.0Hz，ArH)，6.41(d，1H，J＝2.4Hz，ArH)，7.58(d，1H，J＝9.0Hz，ArH)，7.81(d，1H，J＝12.3Hz，C＝CH-N)，14.5(s，1H，OH)；ESI-MS m/z：262$(M+H)^+$。

[0049] 实施例 4：化合物 HW 的制备

[0050] 将实施例 3 得到的 1-(2-羟基-4-甲氧基)-苯基-3-哌啶基-2-丙烯醛 4 (6.4g，24.5mmol) 溶解到氯仿 (40mL) 中，然后依次加入吡啶 (2mL，25mmol)、碘 (12.7g，50mmol)，室温搅拌过夜。加入饱和硫代硫酸钠溶液 (15mL)，搅拌半小时。分离出有机相，水相用氯仿萃取 (30mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品。硅胶柱分离 [V(二氯甲烷)：V(乙酸乙酯)＝5：1]，得白色固体 6.83g，产率 92％。经确认，所得的化合物为流程 1 中的化合物 HW。

[0051] $^1H$ NMR(300MHz，$CDCl_3$)：3.90(s，3H，$CH_3$)，6.83(d，1H，J＝2.4Hz，ArH)，6.98(dd，1H，J＝2.4Hz，9.3Hz，ArH)，8.13(d，1H，J＝9.3Hz，ArH)，8.21(s，1H，O-CH＝C)；ESI-MS

m/z :303(M+H)$^+$。

[0052] 实施例 5 :目标化合物 SK-1 的制备

[0053] 装配 50 毫升的干燥圆底反应瓶，并配有回流冷凝装置。在氮气保护下，依次向反应瓶中加入 HW(300mg，1.0mmol)、间甲苯硼酸 (162mg，1.2mmol)、Pd(PPh$_3$)$_4$(催化量，20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 和干燥过的 1，4- 二氧六环 (20mL)。加料完毕后，将该混合液在 90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温，向该反应液中加入水 (10mL)，搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取 (20mLx3) 该混合液，合并有机相，先用水洗 (10mLx2)，再用饱和食盐水洗 (10mLx2)，无水硫酸钠干燥，过滤去除固体，减压浓缩母液，得到粗产品，用硅胶层析柱分离 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 20) 得到纯品，淡黄色固体，164mg，产率 62％。

[0054] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ :8.23(d，1H，J = 6.9Hz)，7.93(s，1H)，7.32-7.40(m，2H)，7.21(s，1H)，7.01(d，1H，J = 6.9Hz)，6.86(s，1H)，3.92(s，3H)，2.41(s，3H) ;

[0055] MS(M+H) :267 ;

[0056] 熔点 (℃ ) :175-178

[0057] 实施例 6 :目标化合物 SK-2 的制备

[0058] 装配 50 毫升的干燥圆底反应瓶，并配有回流冷凝装置。在氮气保护下，依次向反应瓶中加入 HW(300mg，1.0mmol)、2- 甲基 -4- 氟苯硼酸 (185mg，1.2mmol)、Pd(PPh$_3$)$_4$(催化量，20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 和高燥过的 1，4- 二氧六环 (20mL)。加料完毕后，将该混合液在 90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温，向该反应液中加入水 (10mL)，搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取 (20mLx3) 该混合液，合并有机相，先用水洗 (10mLx2)，再用饱和食盐水洗 (10mLx2)，无水硫酸钠干燥，过滤去除固体，减压浓缩母液，得到粗产品，用硅胶层析柱分离 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 30) 得到纯品，淡黄色固体，192mg，产率 68％。

[0059] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ :8.20(d，1H，J = 9.0Hz)，7.79(s，1H)，7.11-7.16(m，1H)，6.97-7.02(m，3H)，6.88(d，1H，J = 2.4Hz)，3.93(s，3H)，2.24(s，3H) ;

[0060] MS(M+H) :285 ;

[0061] 熔点 (℃ ) :175-178

[0062] 实施例 7 :目标化合物 SK-5 的制备

[0063] 装配 50 毫升的干燥圆底反应瓶，并配有回流冷凝装置。在氮气保护下，依次向反应瓶中加入 HW(300mg，1.0mmol)、对三氟甲基苯硼酸 (226mg，1.2mmol)、Pd(PPh$_3$)$_4$(催化量，20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 和高燥过的 1，4- 二氧六环 (20mL)。加料完毕后，将该混合液在 90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温，向该反应液中加入水 (10mL)，搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取 (20mLx3) 该混合液，合并有机相，先用水洗 (10mLx2)，再用饱和食盐水洗 (10mLx2)，无水硫酸钠干燥，过滤去除固体，减压浓缩母液，得到粗产品，用硅胶层析柱分离 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 15) 得到纯品，淡黄色固体，178mg，产率 56％。

[0064] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ :8.23(d，1H，J = 8.4Hz)，7.99(s，1H)，7.69(s，4H)，7.03(dd，1H，J = 8.4Hz，J = 2.4Hz)，6.88(d，1H，J = 2.4Hz)，3.93(s，3H) ;

[0065] MS(M+H) :321 ;

[0066] 熔点 (℃ ) :169-171

[0067] 实施例 8 :目标化合物 SK-12 的制备

[0068] 装配 50 毫升的干燥圆底反应瓶，并配有回流冷凝装置。在氮气保护下，依次向反

应瓶中加入 HW(300mg,1.0mmol)、3,5- 二氟苯硼酸 (188mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4$( 催化量,20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg,3.0mmol) 和高燥过的 1,4- 二氧六环 (20mL)。加料完毕后,将该混合液在 90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温,向该反应液中加入水 (10mL),搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取 (20mLx3) 该混合液,合并有机相,先用水洗 (10mLx2),再用饱和食盐水洗 (10mLx2),无水硫酸钠干 燥,过滤去除固体,减压浓缩母液,得到粗产品,用硅胶层析柱分离 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 25) 得到纯品,淡黄色固体,174mg,产率 61%。

[0069] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ :8.22(d,1H, J = 9.3Hz),7.98(s,1H),7.12-7.16(m,2H),7.03(dd,1H, J = 9.3Hz, J = 2.4Hz),6.87(d,1H, J = 2.4Hz),3.92(s,3H) ;

[0070] MS(M+H) :289 ;

[0071] 熔点 (℃ ) :172-173

[0072] 实施例 9 : 目标化合物 SK-13 的制备

[0073] 装配 50 毫升的干燥圆底反应瓶,并配有回流冷凝装置。在氮气保护下,依次向反应瓶中加入 HW(300mg,1.0mmol)、2,6- 二甲氧基苯硼酸 (217mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4$( 催化量,20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg,3.0mmol) 和高燥过的 1,4- 二氧六环 (20mL)。加料完毕后,将该混合液在 90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温,向该反应液中加入水 (10mL),搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取 (20mLx3) 该混合液,合并有机相,先用水洗 (10mLx2),再用饱和食盐水洗 (10mLx2),无水硫酸钠干燥,过滤去除固体,减压浓缩母液,得到粗产品,用硅胶层析柱分离 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 25) 得到纯品,淡黄色固体,223mg,产率 72%。

[0074] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ :8.10-8.19(m,1H),7.74-7.79(m,1H),7.48-7.71(m,1H),7.25-7.31(m,1H),6.94-6.99(m,1H),6.83-6.86(m,1H),6.64(d,1H),3.92(s,3H),3.74(s,6H) ;

[0075] MS(M+H) :313 ;

[0076] 熔点 (℃ ) :189-191

[0077] 实施例 10 : 目标化合物 SK-14 的制备

[0078] 装配 50 毫升的干燥圆底反应瓶,并配有回流冷凝装置。在氮气保护下,依次向反应瓶中加入实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、3,4- 二甲基苯硼酸 (179mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4$( 催化量,20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg,3.0mmol) 和高燥过的 1,4- 二氧六环 (20mL)。加料完毕后,将该混合液在 90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温,向该反应液中加入水 (10mL),搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取 (20mLx3) 该混合液,合并有机相,先用水洗 (10mLx2),再用饱和食盐水洗 (10mLx2),无水硫酸钠干燥,过滤去除固体,减压浓缩母液,得到粗产品, 用硅胶层析柱分离 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 20) 得到纯品,淡黄色固体,189mg,产率 68%。

[0079] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ :8.22(d,1H, J = 9.3Hz),7.92(s,1H),7.20-7.34(m,3H),7.00(dd,1H, J = 9.3Hz, J = 2.4Hz),6.85(d,1H, J = 2.4Hz),3.92(s,3H),2.30(d,6H) ;

[0080] MS(M+H) :281 ;

[0081] 熔点 (℃ ) :192-195

[0082] 实施例 11 : 目标化合物 SK-15 的制备

[0083] 装配 50 毫升的干燥圆底反应瓶,并配有回流冷凝装置。在氮气保护下,依次向反应瓶中加入实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、3,5- 二甲基苯硼酸 (179mg,

1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(催化量,20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg,3.0mmol)和高燥过的1,4-二氧六环(20mL)。加料完毕后,将该混合液在90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温,向该反应液中加入水(10mL),搅拌10分钟。用乙酸乙酯萃取(20mLx3)该混合液,合并有机相,先用水洗(10mLx2),再用饱和食盐水洗(10mLx2),无水硫酸钠干燥,过滤去除固体,减压浓缩母液,得到粗产品,用硅胶层析柱分离(乙酸乙酯:石油醚=1:20)得到纯品,淡黄色固体,197mg,产率71%。

[0084] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.22(d,1H,J = 9.3Hz),7.92(s,1H),7.26-7.31(m,3H),7.02(dd,1H,J = 9.3Hz,J = 2.4Hz),6.86(d,1H,J = 2.4Hz),3.92(s,3H),2.26(d,6H);

[0085] MS(M+H):281;

[0086] 熔点(℃):182-184

[0087] 实施例12:目标化合物SK-17的制备

[0088] 装配50毫升的干燥圆底反应瓶,并配有回流冷凝装置。在氮气保护下,依次向反应瓶中加入实施例4制备得到的HW(300mg,1.0mmol)、对乙基苯硼酸(179mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(催化量,20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg,3.0mmol)和高燥过的1,4-二氧六环(20mL)。加料完毕后,将该混合液在90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温,向该反应液中加入水(10mL),搅拌10分钟。用乙酸乙酯萃取(20mLx3)该混合液,合并有机相,先用水洗(10mLx2),再用饱和食盐水洗(10mL x 2),无水硫酸钠干燥,过滤去除固体,减压浓缩母液,得到粗产品,用硅胶层析柱分离(乙酸乙酯:石油醚=1:20)得到纯品,淡黄色固体,208mg,产率75%。

[0089] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.22(d,1H,J = 8.4Hz),7.93(s,1H),7.49(d,2H,J = 8.1Hz),7.28(d,2H,J = 8.1Hz),7.00(dd,1H,J = 8.4Hz,J = 2.4Hz),6.85(d,1H,J = 2.4Hz),3.91(s,3H),2.69(q,2H),1.26(t,3H);

[0090] MS(M+H):281;

[0091] 熔点(℃):190-192

[0092] 实施例13:目标化合物SK-18的制备

[0093] 装配50毫升的干燥圆底反应瓶,并配有回流冷凝装置。在氮气保护下,依次向反应瓶中加入实施例4制备得到的HW(300mg,1.0mmol)、相应的苯硼酸(290mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(催化量,20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg,3.0mmol)和高燥过的1,4-二氧六环(20mL)。加料完毕后,将该混合液在90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温,向该反应液中加入水(10mL),搅拌10分钟。用乙酸乙酯萃取(20mLx3)该混合液,合并有机相,先用水洗(10mLx2),再用饱和食盐水洗(10mLx2),无水硫酸钠干燥,过滤去除固体,减压浓缩母液,得到粗产品,用硅胶层析柱分离(乙酸乙酯:石油醚=1:20)得到纯品,淡黄色固体,193mg,产率52%。

[0094] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.25(d,1H,J = 8.4Hz),7.97(s,1H),7.02-7.16(m,8H),6.91(d,1H),6.83(d,1H),3.94(s,3H);

[0095] MS(M+H):375;

[0096] 熔点(℃):210-212

[0097] 实施例14:目标化合物SK-19的制备

[0098] 装配50毫升的干燥圆底反应瓶,并配有回流冷凝装置。在氮气保护下,依次向反

应瓶中加入实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、对二苯醚硼酸 (255mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(催化量,20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg,3.0mmol) 和高燥过的 1,4- 二氧六环 (20mL)。加料完毕后,将该混合液在 90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温,向该反应液中加入水 (10mL),搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取 (20mLx3) 该混合液,合并有机相,先用水洗 (10mLx2),再用饱和食盐水洗 (10mL x2),无水硫酸钠干燥,过滤去除固体,减压浓缩母液,得到粗产品,用硅胶层析柱分离 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 30) 得到纯品,淡黄色固体,259mg,产率 76%。

[0099] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.23(d,1H, J = 8.7Hz),7.95(s,1H),7.54(d,1H, J = 8.7Hz),7.26-7.35(m,2H),6.98-7.12(m,5H),6.86-6.92(m,2H),6.86(s,1H),3.92(s,3H) ;

[0100] MS(M+H) :345 ;

[0101] 熔点 (℃ ) :220-222

[0102] 实施例 15 :目标化合物 SK-20 的制备

[0103] 装配 50 毫升的干燥圆底反应瓶,并配有回流冷凝装置。在氮气保护下,依次向反应瓶中加入实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、3- 三氟甲基苯硼酸 (226mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(催化量,20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg,3.0mmol) 和高燥过的 1,4- 二氧六环 (20mL)。加料完毕后,将该混合液在 90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温,向该反应液中加入水 (10mL),搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取 (20mLx3) 该混合液,合并有机相,先用水洗 (10mLx2),再用饱和食盐水洗 (10mLx2),无水硫酸钠干燥,过滤去除固体,减压浓缩母液,得到粗产品,用硅胶层析柱分离 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 30) 得到纯品,淡黄色固体,184mg,产率 58%。

[0104] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.25(d,1H, J = 9.0Hz),7.99(s,1H),7.76-7.82(m,2H),7.55-7.62(m,2H),7.02(dd,1H, J = 9.0Hz, J = 2.4Hz),6.88(d,1H, J = 2.4Hz),3.92(s,3H) ;

[0105] MS(M+H) :321 ;

[0106] 熔点 (℃ ) :176-178

[0107] 实施例 16 :目标化合物 SK-21 的制备

[0108] 装配 50 毫升的干燥圆底反应瓶,并配有回流冷凝装置。在氮气保护下,依次向反应瓶中加入实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、对乙烯基苯硼酸 (176mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(催化量,20mg)、$Cs_2CO_3$(972mg,3.0mmol) 和高燥过的 1,4- 二氧六环 (20mL)。加料完毕后,将该混合液在 90℃条件下搅拌过夜。将反应液冷却到室温,向该反应液中加入水 (10mL),搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取 (20mLx3) 该混合液,合并有机相,先用水洗 (10mLx2),再用饱和食盐水洗 (10mLx2),无水硫酸钠干燥,过滤去除固体,减压浓缩母液,得到粗产品,用硅胶层析柱分离 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 30) 得到纯品,淡黄色固体,185mg,产率 67%。

[0109] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.23(d,1H, J = 8.7Hz),7.96(s,1H),7.46-7.55(m,4H),7.01(dd,1H, J = 8.7Hz, J = 2.4Hz),6.86(d,1H, J = 2.4Hz),6.76(dd,1H, J = 17.4Hz, J = 10.8Hz),5.82(d,1H, J = 17.4Hz),5.29(d,1H, J = 10.8Hz),3.92(s,3H) ;

[0110] MS(M+H) :279 ;

[0111] 熔点 (℃ ) :190-192

[0112] 实施例 17 :目标化合物 SG-1 的制备

[0113] 在氮气保护下,将实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、丙炔醇 (66.7mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4Cl_2$(20mg)、CuI(40mg) 依次加入盛有无水 THF(20mL) 的单口烧瓶中,在搅拌条件下,用冰盐浴冷却该反应体系到 0℃以下后,向该混合液中逐滴加入干燥的三乙胺 (10mL)。滴加完毕后,将反应液慢慢升到室温,继续搅拌三小时。TLC 跟踪反应,原料反应完后,将反应液倒入水 (20mL) 中,并搅拌十分钟。过滤去除固体,滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL),母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL),合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 2) 得到产品,166mg,产率 73%。

[0114] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.16(d,1H, J = 9.3Hz),8.08(s,1H),7.01(dd,1H, J = 9.3Hz, J = 2.1Hz),6.84(d,1H, J = 2.1Hz),4.51(s,2H),3.90(s,3H) ;

[0115] MS(M+H) :231 ;

[0116] 熔点 (℃ ) :208-210

[0117] 实施例 18 :目标化合物 SG-2 的制备

[0118] 在氮气保护下,将实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、苯乙炔 (121mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4Cl_2$(20mg)、CuI(40mg) 依次加入盛有无水 THF(20mL) 的单口烧瓶中,在搅拌条件下,用冰盐浴冷却该反应体系到 0℃以下后,向该混合液中逐滴加入干燥的三乙胺 (10 mL)。滴加完毕后,将反应液慢慢升到室温,继续搅拌三小时。TLC 跟踪反应,原料反应完后,将反应液倒入水 (20mL) 中,并搅拌十分钟。过滤去除固体,滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL),母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL),合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 20) 得到产品,219mg,产率 80%。

[0119] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.16-8.19(m,2H),7.54-7.58(m,2H),7.32-7.35(m,3H),7.01(dd,1H, J = 9.3Hz, J = 2.1Hz),6.85(d,1H, J = 2.1Hz),3.90(s,3H) ;

[0120] MS(M+H) :277 ;

[0121] 熔点 (℃ ) :192-195

[0122] 实施例 19 :目标化合物 SG-3 的制备

[0123] 在氮气保护下,将实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、间甲苯乙炔 (138mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4Cl_2$(20mg)、CuI(40mg) 依次加入盛有无水 THF(20mL) 的单口烧瓶中,在搅拌条件下,用冰盐浴冷却该反应体系到 0℃以下后,向该混合液中逐滴加入干燥的三乙胺 (10mL)。滴加完毕后,将反应液慢慢升到室温,继续搅拌三小时。TLC 跟踪反应,原料反应完后,将反应液倒入水 (20mL) 中,并搅拌十分钟。过滤去除固体,滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL),母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL),合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 20) 得到产品,236mg,产率 82%。

[0124] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.15-8.20(m,2H),7.35-7.40(m,2H),7.16-7.22(m,2H),7.01(dd,1H, J = 9.3Hz, J = 2.1Hz),6.85(d,1H, J = 2.1Hz),3.91(s,3H),2.34(s,3H) ;

[0125] MS(M+H) :291 ;

[0126] 熔点 (℃ ) :186-189

[0127] 实施例 20 :目标化合物 SG-6 的制备

[0128] 在氮气保护下,将实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、对乙基苯乙炔(155mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4Cl_2$(20mg)、CuI(40mg) 依次加入盛有无水 THF(20mL) 的单口烧瓶中,在搅拌条件下,用冰 盐浴冷却该反应体系到 0℃以下后,向该混合液中逐滴加入干燥的三乙胺 (10mL)。滴加完毕后,将反应液慢慢升到室温,继续搅拌三小时。TLC 跟踪反应,原料反应完后,将反应液倒入水 (20mL) 中,并搅拌十分钟。过滤去除固体,滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL),母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL),合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 20) 得到产品,256mg,产率 85%。

[0129] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.19(d,1H, J = 9.3Hz),8.15(s,1H),7.46(d,1H, J = 7.5Hz),7.16(d,1H, J = 7.5Hz),7.01(dd,1H, J = 9.3Hz, J = 2.4Hz),6.85(d,1H, J = 2.4Hz),3.91(s,3H),4.02(q,2H),1.32(t,3H) ;

[0130] MS(M+H) :305 ;

[0131] 熔点 (℃ ) :212-216

[0132] 实施例 21 :目标化合物 SG-8 的制备

[0133] 在氮气保护下,将实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、对叔丁基苯乙炔(188mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4Cl_2$(20mg)、CuI(40mg) 依次加入盛有无水 THF(20mL) 的单口烧瓶中,在搅拌条件下,用冰盐浴冷却该反应体系到 0℃以下后,向该混合液中逐滴加入干燥的三乙胺 (10mL)。滴加完毕后,将反应液慢慢升到室温,继续搅拌三小时。TLC 跟踪反应,原料反应完后,将反应液倒入水 (20mL) 中,并搅拌十分钟。过滤去除固体,滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL),母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL),合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 20) 得到产品,274mg,产率 83%。

[0134] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.16-8.20(m,2H),7.64-7.66(m,1H),7.46-7.53(m,2H),7.27-7.38(m,1H),7.02(d,1H),6.86(s,1H),3.92(s,3H),1.33(s,9H) ;

[0135] MS(M+H) :333 ;

[0136] 熔点 (℃ ) :216-219

[0137] 实施例 22 :目标化合物 SG-9 的制备

[0138] 在氮气保护下,将实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、对甲苯乙炔 (138mg,1.2mmol)、$Pd(PPh_3)_4Cl_2$(20mg)、CuI(40mg) 依 次加入盛有无水 THF(20mL) 的单口烧瓶中,在搅拌条件下,用冰盐浴冷却该反应体系到 0℃以下后,向该混合液中逐滴加入干燥的三乙胺 (10mL)。滴加完毕后,将反应液慢慢升到室温,继续搅拌三小时。TLC 跟踪反应,原料反应完后,将反应液倒入水 (20mL) 中,并搅拌十分钟。过滤去除固体,滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL),母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL),合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 20) 得到产品,224mg,产率 78%。

[0139] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ :8.19(d,1H, J = 9.3Hz),8.15(s,1H),7.46(d,1H, J = 7.5Hz),7.16(d,1H, J = 7.5Hz),7.01(dd,1H, J = 9.3Hz, J = 2.4Hz),6.85(d,1H, J = 2.4Hz),3.91(s,3H),2.36(s,3H) ;

[0140] MS(M+H)：291；

[0141] 熔点（℃）：179-182

[0142] 实施例 23：目标化合物 HK-1 的制备

[0143] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、丙烯酸甲酯(103mg,1.2mmol)、$Pd(OAc)_2$(20mg)、$Cu(OAc)_2$(900mg,1.5mmol) 依次加入盛有无水 DMSO/DMF(2mL/18mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 120℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝ 1 ： 20）得到产品，181mg，产率 70％。

[0144] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ：8.19(d,1H, J ＝ 9.0Hz)，8.04(s,1H)，7.31-7.38(m,2H)，7.03(dd,1H, J ＝ 9.0Hz, J ＝ 2.1Hz)，6.85(d,1H, J ＝ 2.1Hz)，3.90(s,3H)，3.79(s,3H)；

[0145] MS(M+H)：261；

[0146] 熔点（℃）：176-179

[0147] 实施例 24：目标化合物 HK-2 的制备

[0148] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、苯乙烯 (124mg,1.2mmol)、$Pd(OAc)_2$(20mg)、$Cu(OAc)_2$(900mg, 1.5mmol) 依次加入盛有无水 DMSO/DMF(2mL/18mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 120℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝ 1 ： 30）得到产品，235mg，产率 85％。

[0149] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ：8.21(d,1H)，8.04(s,1H)，7.63(d,1H)，7.50-7.53(m,2H)，7.26-7.37(m,3H)，6.94-7.01(m,2H)，6.84(d,1H)，3.91(s,3H)；

[0150] MS(M+H)：279；

[0151] 熔点（℃）：182-185

[0152] 实施例 25：目标化合物 HK-4 的制备

[0153] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg,1.0mmol)、间氟苯乙烯(145mg,1.2mmol)、$Pd(OAc)_2$(20mg)、$Cu(OAc)_2$(900mg,1.5mmol) 依次加入盛有无水 DMSO/DMF(2mL/18mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 120℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝ 1 ： 30）得到产品，229mg，产率 78％。

[0154] $^1HNMR(CDCl_3)$ δ：8.21(d,1H)，8.04(s,1H)，7.67(d,1H)，7.25-7.27(m,1H)，6.85-7.02(m,4H)，3.91(s,3H)；

[0155] MS(M+H)：297；

[0156] 熔点（℃）：192-195

[0157] 实施例 26：目标化合物 BH-1 的制备

[0158] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、苯胺 (138mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯 ：石油醚 = 1 ： 30) 得到产品，207mg，产率 78％。

[0159] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.55-7.71(m，2H)，7.25-7.37(m，2H)，7.05-7.07(m，3H)，6.67-6.68(m，2H)，3.89(s，3H) ；

[0160] MS(M+H) ：268 ；

[0161] 熔点 (℃ ) ：198-199

[0162] 实施例 27 ：目标化合物 BH-3 的制备

[0163] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、对甲基苯胺 (159mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯 ：石油醚 = 1 ： 30) 得到产品，232mg，产率 83％。

[0164] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.66-7.72(m，2H)，7.14-7.25(m，2H)，6.97-7.02(m，2H)，6.69-6.76(m，2H)，3.92(s，3H)，2.32(s，3H) ；

[0165] MS(M+H) ：282 ；

[0166] 熔点 (℃ ) ：193-194

[0167] 实施例 28 ：目标化合物 BH-4 的制备

[0168] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、间氯苯胺 (189mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯 ：石油醚 = 1 ： 30) 得到产品，203mg，产率 68％。

[0169] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.58-7.72(m，2H)，7.25-7.33(m，2H)，6.98-7.04(m，2H)，6.69-6.77(m，2H)，3.89(s，3H) ；

[0170] MS(M+H) ：302 ；

[0171] 熔点 (℃ ) ：201-203

[0172] 实施例 29 ：目标化合物 BH-7 的制备

[0173] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、对乙基苯胺 (180mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC

跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水（20mL）中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤（3x20mL），母液用乙酸乙酯萃取（3x20mL），合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝1：30）得到产品，240mg，产率 82％。

[0174] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ：7.53-7.72(m,2H)，7.16-7.25(m,2H)，6.97-7.01(m,2H)，6.66-6.76(m,2H)，3.88(s,3H)，2.63(q,2H，J ＝ 7.5Hz)，1.22(t,3H，J ＝ 7.5Hz)．；

[0175] MS(M+H)：296；

[0176] 熔点（℃）：186-188

[0177] 实施例 30：目标化合物 BH-10 的制备

[0178] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、2- 硝基 -4- 甲氧基苯胺（250mg，1.5mmol）、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1,4- 二氧六环（20mL）的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水（20mL）中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤（3x20mL），母液用乙酸乙酯萃取（3x20mL），合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝1：10）得到产品，241mg，产率 71％。

[0179] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ：7.66-7.72(m,2H)，7.26-7.50(m,3H)，6.74-6.78 (m,2H)，3.92(s,3H)，3.79(s,3H)；

[0180] MS(M+H)：343；

[0181] 熔点（℃）：220-223

[0182] 实施例 31：目标化合物 BH-11 的制备

[0183] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、3- 氨基喹啉（214mg，1.5mmol）、Pd2(dba)3(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1,4- 二氧六环（20mL）的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水（20mL）中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤（3x20mL），母液用乙酸乙酯萃取（3x20mL），合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝1：10）得到产品，205mg，产率 65％。

[0184] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ：8.77-8.78(m,1H)，8.03-8.06(m,1H)，7.53-7.77(m,6H)，6.69-6.77(m,2H)，3.92(s,3H)，3.90(s,3H)；

[0185] MS(M+H)：319；

[0186] 熔点（℃）：226-229

[0187] 实施例 32：目标化合物 BH-12 的制备

[0188] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、2- 氯 -3- 氨基吡啶（190mg，1.5mmol）、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1,4- 二氧六环（20mL）的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水（20mL）中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤（3x20mL），母液用乙酸乙酯萃取（3x20mL），合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油

醚＝1 ： 5) 得到产品，189mg，产率 63％。

[0189] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.61-7.72(m,2H)，7.26-7.31(m,2H)，6.98-7.04(m,1H)，6.72-6.77(m,2H)，3.89(s,3H) ；

[0190] MS(M+H) ：303 ；

[0191] 熔点（℃）：206-209

[0192] 实施例 33 ：目标化合物 BH-14 的制备

[0193] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、邻甲苯胺 (159mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝1 ： 20) 得到产品，237mg，产率 85％。

[0194] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.66-7.72(m,2H)，7.20-7.26(m,1H)，6.66-6.76(m,5H)，3.88(s,3H)，2.35(s,3H) ；

[0195] MS(M+H) ：282 ；

[0196] 熔点（℃）：192-196

[0197] 实施例 34 ：目标化合物 BH-15 的制备

[0198] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、间甲苯胺 (159mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝1 ： 20) 得到产品，223mg，产率 80％。

[0199] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.66-7.72(m,2H)，7.20-7.25(m,1H)，6.67-6.89(m,5H)，3.92(s,3H)，2.36(s,3H) ；

[0200] MS(M+H) ：282 ；

[0201] 熔点（℃）：176-178

[0202] 实施例 35 ：目标化合物 BH-16 的制备

[0203] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、3- 氨基 -5- 叔丁基恶唑 (208mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP (60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝1 ： 20) 得到产品，212mg，产率 68％。

[0204] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.65-7.70(m,1H)，7.27(s,1H)，6.65-6.76(m,2H)，5.78(d,1H)，3.89(s,3H) ；

[0205] MS(M+H)：315；

[0206] 熔点（℃）：212-214

[0207] 实施例 36：目标化合物 BH-19 的制备

[0208] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、4- 叔丁基苯胺(222mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝ 1 ： 15) 得到产品，263mg，产率 82％。

[0209] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.65-7.71(m，2H)，7.34-7.42(m，2H)，6.99-7.02(m，2H)，6.62-6.76(m，2H)，3.92(s，3H)，1.30(s，9H)；

[0210] MS(M+H)：324；

[0211] 熔点（℃）：213-216

[0212] 实施例 37：目标化合物 BH-20 的制备

[0213] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、叔丁基胺 (108mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中， 并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝ 1 ： 25) 得到产品，152mg，产率 62％。

[0214] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.64-7.67(m，1H)，7.20-7.32(m，1H)，6.61-6.72(m，2H)，5.21(s，1H)，3.85(s，3H)，1.29(s，9H)；

[0215] MS(M+H)：248；

[0216] 熔点（℃）：180-182

[0217] 实施例 38：目标化合物 BH-21 的制备

[0218] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、对氯苯胺 (189mg，1.5mmol)、Pd2(dba)3(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚＝ 1 ： 15) 得到产品，240mg，产率 58％。

[0219] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.58-7.72(m，2H)，7.25-7.33(m，2H)，6.98-7.04(m，2H)，6.69-6.77(m，2H)，3.89(s，3H)；

[0220] MS(M+H)：302；

[0221] 熔点（℃）：192-196

[0222] 实施例 39：目标化合物 BH-22 的制备

[0223] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、对氟苯胺 (165mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯：石油醚＝ 1 ： 25) 得到产品，175mg，产率 62％。

[0224] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.65-7.77(m，2H)，7.26-7.31(m，2H)，6.88-7.01(m，2H)，6.69-6.72(m，2H)，3.89(s，3H) ；

[0225] MS(M+H) ：269 ；

[0226] 熔点 (℃ ) ：186-187

[0227] 实施例 40 ：目标化合物 BH-24 的制备

[0228] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、邻氨基吡啶 (140mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯：石油醚＝ 1 ： 5) 得到产品，141mg，产率 53％。

[0229] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：8.03-8.30(m，2H)，7.58-7.63(m，2H)，6.85-6.94(m，2H)，6.65-6.71(m，2H)，3.84(s，3H) ；

[0230] MS(M+H) ：269 ；

[0231] 熔点 (℃ ) ：186-187

[0232] 实施例 41 ：目标化合物 BH-25 的制备

[0233] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、间氨基吡啶 (140mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯：石油醚＝ 1 ： 5) 得到产品，112mg，产率 42％。

[0234] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：8.09-8.13(m，1H)，7.75-7.77(m，1H)，7.25-7.53(m，3H)，6.76-7.18(m，2H)，6.28(s，1H)，3.89(s，3H) ；

[0235] MS(M+H) ：269 ；

[0236] 熔点 (℃ ) ：190-192

[0237] 实施例 42 ：目标化合物 BH-26 的制备

[0238] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、对氨基吡啶 (140mg，1.5mmol)、Pd2(dba)3(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC

跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯：石油醚＝ 1 ： 5) 得到产品，183mg，产率 69％。

[0239] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：8.42-8.50(m,2H)，7.58-7.72(m,2H)，6.75-6.92(m,2H)，6.66-6.69(m,2H)，3.90(s,3H) ；

[0240] MS(M+H) ：269 ；

[0241] 熔点 (℃ ) ：172-173

[0242] 实施例 43 ：目标化合物 BH-27 的制备

[0243] 在氮气保护下，将实施例 4 制备得到的 HW(300mg，1.0mmol)、2- 氨基异恶唑 (125mg，1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg)、rac-BINAP(60mg)，$Cs_2CO_3$(972mg，3.0mmol) 依次加入盛有无水 1，4- 二氧六环 (20mL) 的单口烧瓶中，在搅拌条件下，将反应液加热到 80℃，搅拌过夜。TLC 跟踪反应，原料反应完后，降至室温，将反应液倒入水 (20mL) 中，并搅拌十分钟。过滤去除固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤 (3x20mL)，母液用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产物。硅胶柱层析 ( 乙酸乙酯：石油醚＝ 1 ： 8) 得到产品，148mg，产率 58％。

[0244] $^1$HNMR($CDCl_3$) δ ：7.65-7.70(m,1H)，7.27(s,1H)，6.65-6.76(m,2H)，5.78-5.81(m,2H)，3.89(s,3H) ；

[0245] MS(M+H) ：259 ；

[0246] 熔点 (℃ ) ：184-186

[0247] 实施例 44

[0248] 1、体外抗肿瘤活性实验

[0249] 瘤株及试剂 ：人结肠癌细胞株 HCT116、人肝癌细胞株 7721 ；MTT( 购于 Sigma 公司 ) ；DMEM、胰蛋白酶、小牛血清 ( 购于 GIBCO 公司 ) 。

[0250] 仪器 ：Multiskan MK3 型酶标仪 (Labsystems Dragon 公司 )

[0251] MTT 法测细胞增殖抑制率 ：分别收集对数生长期的人结肠癌细胞株 HCT116、人肝癌细胞株 7721 ；($2\times10^4$/ml)，种入 96 孔培养板，每孔 100μl，培养 24h 后细胞贴壁，分别按设计加入药液，阴性对照用相应培养液代之，置 5％ $CO_2$、37℃的培养箱中继续培养 24h。处理后的细胞，移去 DMEM 培养基，D-Hank′ s 液洗 2 次，每孔加入 100μlDMEM 培养基和 10μlMTT(5mg/ml)，37℃孵育 4h。弃去液体，每孔加入 100μlDMSO，放置数分钟，使 MTT 结晶溶解，在酶标仪上 540nm 处测吸收值。

[0252] 抗肿瘤活性数据

[0253]

| 化合物 | $IC_{50}$ (μg/mL) | | 化合物 | $IC_{50}$ (μg/mL) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | HCT116 | 7721 | | HCT116 | 7721 |
| SG-3 | 7.36 | 8.52 | SK-20 | 8.32 | 7.64 |
| SG-9 | 9.21 | 7.38 | SK-21 | >10.00 | >10.00 |
| **SG-10** | **1.75** | **1.29** | BH-26 | 3.23 | 2.13 |
| HK-2 | 2.11 | 6.53 | BH-4 | 8.34 | 7.46 |
| SG-6 | 2.48 | 7.28 | BH-20 | >10.00 | >10.00 |
| SG-8 | 8.26 | 9.32 | BH-14 | 8.56 | 8.12 |
| SG-2 | 2.61 | 2.04 | BH-3 | 7.52 | 9.23 |
| SK-1 | 2.85 | 3.53 | BH-11 | >10.00 | >10.00 |
| HK-1 | >10.00 | >10.00 | BH-1 | 8.52 | 6.98 |
| SG-1 | 9.25 | 8.12 | BH-24 | >10.00 | >10.00 |

[0254]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| HK-4 | >10.00 | >10.00 | BH-10 | 9.26 | 8.23 |
| SK-2 | 3.08 | 2.71 | BH-7 | >10.00 | >10.00 |
| SK-5 | 7.65 | 8.55 | BH-16 | 8.23 | 7.56 |
| SK-12 | >10.00 | >10.00 | BH-12 | 7.89 | 8.73 |
| SK-13 | 4.13 | 4.00 | BH-25 | 6.39 | 9.23 |
| SK-14 | 8.46 | 7.82 | BH-21 | >10.00 | >10.00 |
| SK-15 | >10.00 | >10.00 | BH-27 | 3.25 | 2.12 |
| SK-17 | 6.35 | 7.59 | BH-15 | 2.96 | 2.47 |
| SK-18 | >10.00 | >10.00 | **BH-19** | **1.80** | **1.59** |
| SK-19 | 9.25 | 9.13 | BH-22 | 3.31 | 2.65 |
| SKH-1 | 8.29 | 9.36 | SKH-3 | 9.12 | 8.36 |
| SKH-2 | >10.00 | >10.00 | SKH-4 | 8.95 | 7.96 |
| | | | 姜黄素 | 2.63 | 3.02 |

[0255] 2、体外抗 HBV 病毒活性实验

[0256] 材料与方法

[0257] 1. 体外细胞模型 :HepG2 2.215 细胞

[0258] 2.MTT 法检测样品对细胞的毒性

[0259] 3. 酶联免疫法 (ELISA) 检测样品对 HBsAg 和 HBeAg 的抑制作用

[0260] 4. 阳性药物对照 :拉米夫定 (3TC),阿德福韦

[0261] 试验过程

[0262] 1. 药液配制

[0263] 药物先用 DMSO 溶解为 20mg/mL 的母液，临用前用细胞培养液将母液稀释为 100、50、25 和 12.5μg/mL 四个工作浓度。

[0264] 2. 药物的细胞毒性检测

[0265] HepG2 2.2.15 细胞在 96 孔细胞培养板中培养 48 小时后，加入上述所配不同浓度含药培养液，继续培养 9 天（每 3 天换液一次），用 MTT 法检测细胞存活率，确定药物对 HepG2 2.2.15 细胞的毒性。

[0266] 3. 药物对 HBV 病毒抗原抑制作用检测

[0267] HepG2 2.2.15 细胞在 24 孔细胞培养板中培养 48 小时后，加入所配不同浓度含药培养液，继续培养 9 天（每 3 天换液一次），收集上清液，用 HBsAg 和 HBeAg 诊断试剂盒 (ELISA) 检测 HBsAg 和 HBeAg。

[0268] 抗 HBV 活性数据

[0269]

| 样品编号 | 浓度 μg/mL | 细胞毒性 | HbsAg 抑制率（%） | HbeAg 抑制率（%） | 样品编号 | 浓度 μg/mL | 细胞毒性 | HbsAg 抑制率（%） | HbeAg 抑制率（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SG-3 | 100 | + | / | / | SK-20 | 100 | + | / | / |
| | 50 | + | / | / | | 50 | - | 49.1 | 23.2 |
| | 25 | - | 0 | 8.9 | | 25 | - | 47.0 | 17.8 |
| | 12.5 | - | 0 | 8.7 | | 12.5 | - | 43.2 | 15.8 |
| SG-9 | 100 | + | / | / | **BH-26** | 100 | + | / | / |
| | 50 | - | 38.0 | 15.1 | | 50 | - | 69.4 | 27.3 |
| | 25 | - | 10.1 | 13.0 | | 25 | - | 62.2 | 15.4 |
| | 12.5 | - | 0 | 10.8 | | 12.5 | - | 27.4 | 1.5 |
| **SG-10** | 100 | + | / | / | BH-4 | 100 | + | / | / |
| | 50 | - | 61.7 | 17.6 | | 50 | - | 21.0 | 37.7 |
| | 25 | - | 50.0 | 13.3 | | 25 | - | 18.7 | 28.5 |
| | 12.5 | - | 24.5 | 12.4 | | 12.5 | - | 8.0 | 12.9 |
| HK-2 | 100 | + | / | / | BH-20 | 100 | + | / | / |
| | 50 | - | 11.0 | 15.6 | | 50 | - | 34.6 | 3.8 |
| | 25 | - | 0 | 0 | | 25 | - | 30.8 | 1.7 |
| | 12.5 | - | 0 | 0 | | 12.5 | - | 26.7 | 0 |
| SG-6 | 100 | + | / | / | BH-14 | 100 | + | / | / |
| | 50 | - | 10 | 15.4 | | 50 | + | / | / |
| | 25 | - | 3.8 | 7.6 | | 25 | - | 48.3 | 39.6 |
| | 12.5 | - | 0 | 0 | | 12.5 | - | 44.8 | 21.8 |
| SG-8 | 100 | + | / | / | BH-3 | 100 | + | / | / |
| | 50 | + | / | / | | 50 | - | 37.2 | 24.0 |
| | 25 | + | / | / | | 25 | - | 33.4 | 17.8 |
| | 12.5 | - | 0 | 12.6 | | 12.5 | - | 30.0 | 14.9 |
| SG-2 | 100 | + | / | / | BH-11 | 100 | + | / | / |
| | 50 | + | / | / | | 50 | + | / | / |
| | 25 | + | / | / | | 25 | - | 42.8 | 20.9 |
| | 12.5 | - | 11.7 | 14.3 | | 12.5 | - | 33.1 | 19.4 |
| SK-1 | 100 | - | 44.7 | 27.5 | BH-1 | 100 | + | / | / |
| | 50 | - | 39.0 | 20.3 | | 50 | + | / | / |
| | 25 | - | 38.5 | 16.0 | | 25 | + | / | / |
| | 12.5 | - | 27.2 | 10.3 | | 12.5 | - | 29.5 | 25.7 |
| SG-1 | 100 | + | / | / | BH-24 | 100 | - | 16.6 | 14.6 |
| | 50 | + | / | / | | 50 | - | 16.4 | 6.9 |
| | 25 | - | 61.9 | 20.0 | | 25 | - | 14.2 | 5.2 |
| | 12.5 | - | 51.6 | 15.8 | | 12.5 | - | 0 | 0 |

[0270]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SK-2 | 100 | + | / | / | BH-10 | 100 | + | / | / |
| | 50 | + | / | / | | 50 | - | 35.8 | 17.9 |
| | 25 | + | / | / | | 25 | - | 34.1 | 12.9 |
| | 12.5 | - | 45.5 | 15.7 | | 12.5 | - | 30.2 | 0 |
| SK-5 | 100 | - | 19.9 | 10.0 | BH-7 | 100 | + | / | / |
| | 50 | - | 16.6 | 8.8 | | 50 | + | 28.0 | 17.9 |
| | 25 | - | 2.1 | 7.9 | | 25 | - | 16.3 | 9.3 |
| | 12.5 | - | 0 | 4.6 | | 12.5 | - | 5.1 | 5.7 |
| SK-12 | 100 | + | / | / | BH-16 | 100 | + | / | / |
| | 50 | - | 38.9 | 16.7 | | 50 | + | / | / |
| | 25 | - | 37.7 | 10.4 | | 25 | - | 39.2 | 47.9 |
| | 12.5 | - | 33.5 | 7.2 | | 12.5 | - | 4.7 | 23.7 |
| SK-13 | 100 | + | / | | BH-12 | 100 | + | / | / |
| | 50 | - | 52.7 | 3.6 | | 50 | + | / | / |
| | 25 | - | 33.7 | 2.9 | | 25 | - | 28.1 | 29.5 |
| | 12.5 | - | 31.3 | 0 | | 12.5 | - | 7.2 | 7.6 |
| SK-14 | 100 | + | / | / | BH-25 | 100 | - | 62.6 | 40.7 |
| | 50 | - | 58.7 | 26.3 | | 50 | - | 58.4 | 33.6 |
| | 25 | - | 56.8 | 22.2 | | 25 | - | 55.8 | 31.0 |
| | 12.5 | - | 39.2 | 16.3 | | 12.5 | - | 15.9 | 11.8 |
| SK-15 | 100 | + | / | / | BH-21 | 100 | + | / | / |
| | 50 | + | / | / | | 50 | + | / | / |
| | 25 | - | 47.7 | 29.5 | | 25 | - | 0 | 5.4 |
| | 12.5 | - | 43.6 | 18.0 | | 12.5 | - | 0 | 0 |
| SK-17 | 100 | + | / | / | BH-19 | 100 | + | / | / |
| | 50 | + | / | / | | 50 | + | / | / |
| | 25 | + | / | / | | 25 | + | / | / |
| | 12.5 | - | 22.9 | 10.3 | | | | | |
| SK-18 | 100 | + | / | / | 阿德 | 100 | + | / | / |
| | 50 | - | 0 | 10.3 | 福韦 | 50 | + | / | / |
| | 25 | - | 0 | 9.8 | 酯 | 25 | - | 27.5 | 20.1 |
| | 12.5 | - | 0 | 4.1 | | 12.5 | - | 25.3 | 17.0 |
| SK-19 | 100 | + | / | / | 拉米 | 200 | - | 34.9 | 23.1 |
| | 50 | + | / | / | 夫定 | 100 | - | 14.2 | 0 |
| | 25 | + | / | / | | | | | |
| | 12.5 | + | / | / | | | | | |

[0271] +:显示细胞毒性

[0272] -:无明显细胞毒性

[0273] /:未做

[0274] 3、化合物体外对 HBV-DNA 的抑制实验

[0275] 试验材料及方法

[0276] 1. 体外细胞模型:HepG2 2.215 细胞

[0277] 2. MTT 法检测样品对细胞的毒性

[0278] 3. 酶联免疫法 (ELISA) 检测样品对 HBsAg 和 HBeAg 的抑制作用

[0279] 4. 阳性药物对照：拉米夫定 (3TC)，阿德福韦

[0280] 试验过程

[0281] 1. 药液配制

[0282] 药物先用 DMSO 溶解为 20mg/mL 的母液，临用前用细胞培养液将母液稀释为 100、50、25 和 12.5μg/mL 四个工作浓度。

[0283] 2. 药物的细胞毒性检测

[0284] HepG2 2.2.15 细胞在 96 孔细胞培养板中培养 48 小时后，加入上述所配不同浓度含药培养液，继续培养 9 天（每 3 天换液一次），用 MTT 法检测细胞存活率，确定药物对 HepG2 2.2.15 细胞的毒性。

[0285] 3. 药物对 HBV 病毒抗原抑制作用检测

[0286] HepG2 2.2.15 细胞在 24 孔细胞培养板中培养 48 小时后，加入所配不同浓度含药培养液，继续培养 9 天（每 3 天换液一次），收集上清液，用 HBsAg 和 HBeAg 诊断试剂盒 (ELISA) 检测 HBsAg 和 HBeAg。

[0287] 4. 药物对 HBV 病毒 DNA 抑制作用检测

[0288] 取抗原抑制超过 50％的样品检测 HepG2 2.2.15 细胞在 24 孔细胞培养板中培养 48 小时后，加入所配不同浓度含药培养液，继续培养 9 天（每 3 天换液一次），收集上清液，用探针法进行 PCR 检测。

[0289] HBV 引物：HBV 上游引物：5’-TgT CCT ggT TAT CgC Tgg-3’

[0290] HBV 下游引物：5’-CAA ACg ggC AAC ATA CCT T-3’

[0291] HBV 荧光探针序列：5’(FAM)-TgT gTC TgC ggC gTT TTA TCA T-(TAMRA)3’

[0292] PCR：95℃预变性 5min；95℃变性 10s，60℃退火和延伸共 30s，40 个循环。

[0293] 对 HBV-DNA 的抑制活性数据

[0294]

| 样品编号 | 浓度（μg /mL） | 对 HBV- DNA 的抑制 |
|---|---|---|
| **SG-1** | 100 | 42.2% |
| **SG-10** | 100 | 40.0 |
| **SK-13** | 100 | 35.0 |
| **SK-14** | 100 | 37.0 |
| **BH-25** | 100 | 51.2% |
| **BH-26** | 100 | 41.1% |
| 阿德福韦 | 25 | 39.2% |
| 拉米夫定 | 100 | 56.1% |

[0295] 实施例 45

[0296] 鸭体内抗乙肝病毒活性实验：

[0297] 病毒：鸭乙型肝炎病毒鸭乙型肝炎病毒 DNA(DHBV-DNA) 强阳性血清，采自上海麻鸭，-70℃保存。

[0298] 动物：1 日龄北京鸭。

[0299] 试剂：α-$^{32}$P-dCTP 购，缺口翻译药盒，Sephadex G-50，Ficoll PVP，SDS，鱼精 DNA，

牛血清白蛋白，硝酸纤维素膜 0.45um。

[0300] 实验方法：

[0301] (1) 鸭乙型肝炎病毒感染：

[0302] 1 日龄北京鸭，经腿胫静脉注射上海麻鸭 DHBV-DNA 阳性鸭血清，每只 0.2ml，在感染后 7 天取血，分离血清，-70℃保存待检。

[0303] (2) 药物治疗试验：

[0304] DHBV 感染雏鸭 7 天后随机分组进行药物治疗试验，每组 6 只，给药组剂量 50mg/kg，口服，1 天 2 次，10 天。设病毒对照组 (DHBV)，以生理盐水代替药物。阳性药用拉米夫定，口服给药 50mg/kg，1 天 2 次，10 天。在感染后第 7 天即用药前 (T0)，用药第 5 天 (T5)，，用药第 10 天 (T10) 和停药后第 3 天 (P3)，自鸭腿胫静脉取血，分离血清，-70℃保存待检。

[0305] (3) 检测方法：

[0306] 取上述待检鸭血清，每批同时点膜，测定鸭血清中 DHBV-DNA 水平的动态。按缺口翻译试剂盒说明书方法，用 $^{32}P$ 标记 DHBV-DNA 探针，并作鸭血 清斑点杂交，放射自显影膜片斑点，在酶标检测仪测定 OD 值 ( 滤光片为 490cm)，计算血清 DHBV-DNA 密度，以杂交斑点 OD 值作为标本 DHBV-DNA 水平值。

[0307] (4) 药效计算：

[0308] a. 计算每组鸭不同时间血清 DNA OD 值的平均值 (X±SD)，并将每组鸭用药后不同时间 (T5、T10) 和停药后第 3 天 (P3) 血清 DHBV-DNA 水平与同组给药前 (T0) OD 值比较，采用配对 t 检验，计算 t1、P1 值。分析差异的显著性，判断药物对病毒感染的抑制效果。

[0309] b. 计算每组鸭用药后不同时间 (T5、T10) 和停药第 3 天 (P3) 血清 DHBV-DNA 的抑制%，并作图，比较各组鸭血清 DHBV-DNA 抑制率的动态。

[0310]

$$\text{DNA 抑制\%} = \frac{\text{给药前(T0)OD 值} - \text{给药后(T5,T10,P3)OD 值}}{\text{给药前(T0)OD 值}} \times 100\%$$

[0311] c. 将给药治疗组不同时间 DHBV-DNA 抑制率分别与病毒对照组相同时间 DHBV-DNA 抑制率比较，采用成组 t 检验，作统计学处理，计算 t2、P2 值，分析差异的显著性，判断药效。

[0312] 经口给药 SG-10(50mg/kg)，每天 1 次，连续 10 天。体内抗鸭肝炎病毒初步试验结果。

[0313] SG-10 药物治疗组与病毒感染对照组鸭血清 DHBV-DNA 水平抑制率

[0314]

| 药物 | 剂量 mg/kg Qdx10 | 鸭数 (只) | 抑制率 (%) T5 | T10 | P3 |
|---|---|---|---|---|---|
| 病毒对照 | | 6 | 24.17 | 18.93 | 22.90 |
| SG-10 | 50mg | 6 | 65.70 | 69.1 8* | 66.11* |
| 拉米夫定 | 50mg | 6 | 72.95 | 74.4** | 62.76** |

[0315] 统计处理：t2，p2：给药组不同时间 (T5、T10，P3) 鸭血清 DHBV-DNA 水平与感染前 (T0)

[0316] 比较的抑制%与病毒对照组抑制%比较（成组 t 检验）。

[0317] $^{*}p2 < 0.01$，$^{**}p2 < 0.01$。