

(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
2020年12月24日(24.12.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/253882 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/12 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 9/08 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/097503

(22) 国际申请日: 2020年6月22日(22.06.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910544202.5 2019年6月21日(21.06.2019) CN
201911078066.1 2019年11月6日(06.11.2019) CN

(71) 申请人: 中山大学中山眼科中心
(ZHONGSHAN OPHTHALMIC CENTER, SUN YAT-SEN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国广东省广州市越秀区先烈南路54号, Guangdong 510060 (CN)。

(72) 发明人: 刘奕志(LIU, Yizhi); 中国广东省广州市越秀区先烈南路54号, Guangdong 510060 (CN)。王延东(WANG, Yandong); 中国广东省广州市越秀区先烈南路54号, Guangdong 510060 (CN)。吴凌云(WU, Lingyun); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。尤旭(YOU, Xu); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。肖哲明(XIAO, Zheming); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,

JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

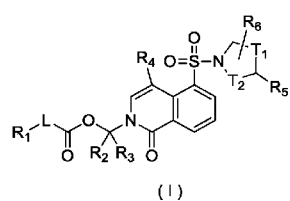
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: ISOQUINOLINONE DERIVATIVES SERVING AS ROCK PROTEIN KINASE INHIBITORS AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 作为ROCK蛋白激酶抑制剂的异喹啉酮的衍生物及其应用



(57) Abstract: Disclosed are a series of isoquinolinone derivatives as ROCK protein kinase inhibitors and use thereof in preparing medicaments for ROCK protein kinase inhibitor-related glaucoma or ocular hypertension diseases. Specifically, disclosed are a compound of formula (I), an isomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 本发明公开了一系列作为ROCK蛋白激酶抑制剂的异喹啉酮衍生物, 及其在制备ROCK蛋白激酶抑制剂相关青光眼或高血压症疾病的药物中的应用。具体公开了式(I)所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐。



WO 2020/253882 A1

作为 ROCK 蛋白激酶抑制剂的异喹啉酮的衍生物及其应用

本申请主张如下优先权

CN201910544202.5, 申请日 2019-06-21;

CN201911078066.1, 申请日 2019-11-06。

技术领域

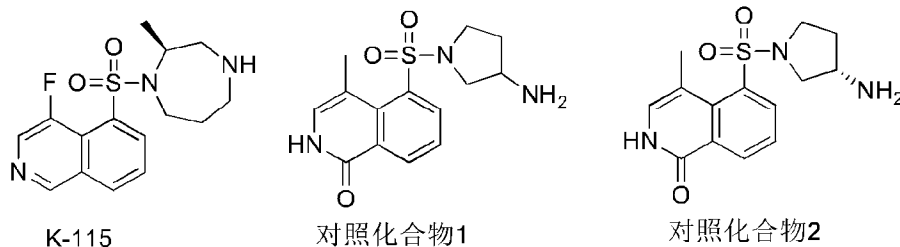
本发明涉及一系列作为 ROCK 蛋白激酶抑制剂的异喹啉酮衍生物, 及其在制备 ROCK 蛋白激酶抑制剂相关青光眼或高血压症疾病的药物中的应用。具体涉及式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐。

背景技术

RHO 相关蛋白激酶(Rho associated kinase, 简称 ROCK), 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是 RHO 的下游靶效应分子, 在人体内广泛表达。RHO 相关蛋白激酶(ROCK)参与肌球蛋白轻链(MLC)的调节, 适用于血管舒张的治疗, ROCK 激酶还可以作用于小梁流出道细胞, 舒张小梁细胞, 降低房水外流阻力。最新的研究显示 ROCK 激酶抑制剂还可以促进角膜内皮细胞的损伤修复,防止纤维化, 有巨大的应用前景。

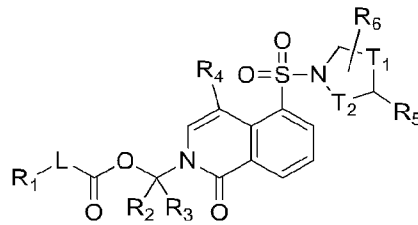
异喹啉磺酰胺类化合物是一类重要的 ROCK 激酶抑制剂, 目前已经上市的法舒地尔和 K-115 (专利 WO2006057397A1)均是异喹啉磺酰胺类化合物。其中法舒地尔是一种具有广泛药理作用的新型药物, 为 RHO 激酶抑制物, 通过增加肌球蛋白轻链磷酸酶的活性扩张血管, 降低内皮细胞的张力, 改善脑组织微循环, 不产生和加重脑的盗血, 同时可拮抗炎性因子, 保护神经抗凋亡, 促进神经再生。而 K-115 的获批的和潜在的应用非常广泛, 包括青光眼, 高血压, 糖尿病视网膜膜损伤并发症, 老年黄斑变性, 角膜损伤, 白内障和青光眼手术后的恢复等等, 同时可能进一步拓展至系统性药物。

专利 WO2007026664A1 报道了一系列具有 ROCK 激酶抑制作用的化合物, 比如对照化合物 1 和对照化合物 2, 该系列化合物具有较好的酶活性, 但是它们在透膜性、药代动力学、成药性的等方面有待改进。本发明报道了一类通过结构修饰的类似化合物, 显著地改善了这方面的性质。



发明内容

本发明提供了式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



(I)

其中,

T₁ 选自 -(CH₂)_n-;

T₂ 选自 -(CH₂)_m-和 -C(R₇)(R₈)-;

R₁ 选自 C₁₋₁₆ 烷基、苯基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基, 所述 C₁₋₁₆ 烷基、苯基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R₂ 和 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₃ 烷基;

R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代 C₁₋₃ 烷基;

R₅ 选自 NR₉R₁₀;

R₆ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₃ 烷基;

R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代的 C₁₋₃ 烷基;

或者, R₇、R₈ 和与它们相连的原子共同构成任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代的 C₃₋₅ 环烷基;

R₉ 和 R₁₀ 分别独立地选自 H 和任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代 C₁₋₃ 烷基;

L 选自单键、-O-和 -NR₁₁-;

R₁₁ 自 H 和 C₁₋₃ 烷基;

n 选自 0、1 和 2;

m 选自 0、1、2 和 3;

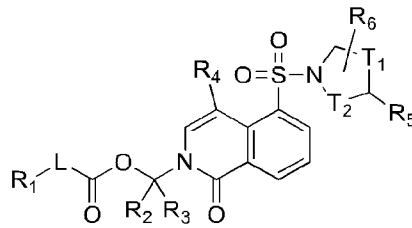
R_a 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_b、R_c、R_d 和 R_e 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₃ 烷基;

R 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 CH₃;

所述 3-8 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基分别独立地包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S-和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

其中，

T₁ 选自 -(CH₂)_n-;

T₂ 选自 -(CH₂)_m-和 -C(R₇)(R₈)-;

R₁ 选自 C₁₋₁₆ 烷基、苯基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₁₆ 烷基、苯基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R₂ 和 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₃ 烷基；

R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代 C₁₋₃ 烷基；

R₅ 选自 NR₉R₁₀；

R₆ 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₃ 烷基；

R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代的 C₁₋₃ 烷基；

或者，R₇、R₈ 和与它们相连的原子共同构成任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代的 C₃₋₅ 环烷基；

R₉ 和 R₁₀ 分别独立地选自 H 和任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代 C₁₋₃ 烷基；

L 选自单键、-O-和 -NR₁₁-;

R₁₁ 自 H 和 C₁₋₃ 烷基；

n 选自 0、1 和 2；

m 选自 0、1、2 和 3；

R_a 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_b、R_c、R_d 和 R_e 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₃ 烷基；

R 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 CH₃；

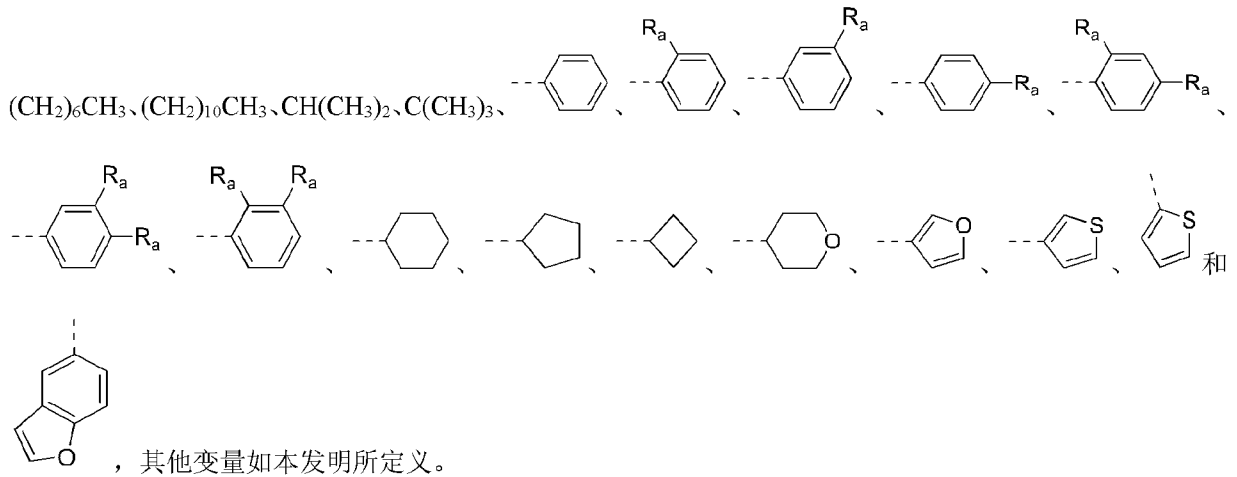
所述 3-8 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基分别独立地包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S-和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中，上述 R_a 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂CH₃ 和 OCH₃，其他变量如本发明所定义。

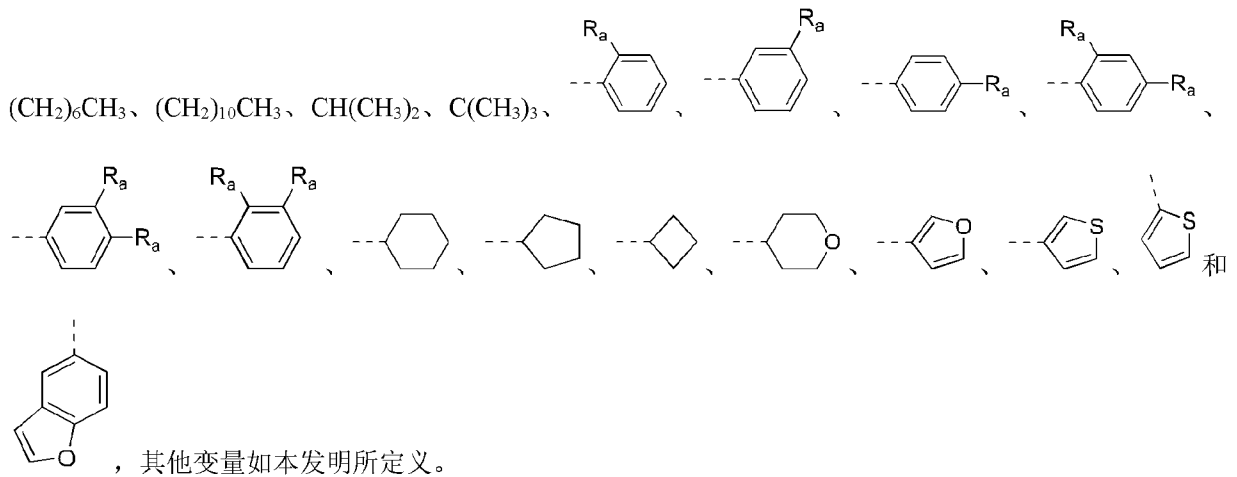
本发明的一些方案中，上述 R_a 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_2CH_3 和 OCH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 C_{1-12} 烷基、苯基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基和苯并呋喃基，所述 C_{1-12} 烷基、苯基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、和苯并呋喃基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代，其他变量如本发明所定义。

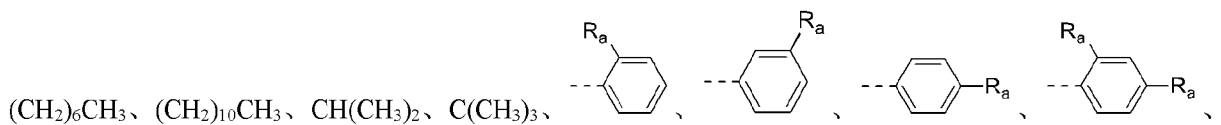
本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、

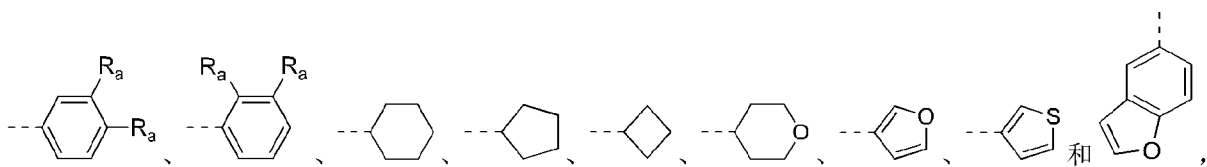


本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、



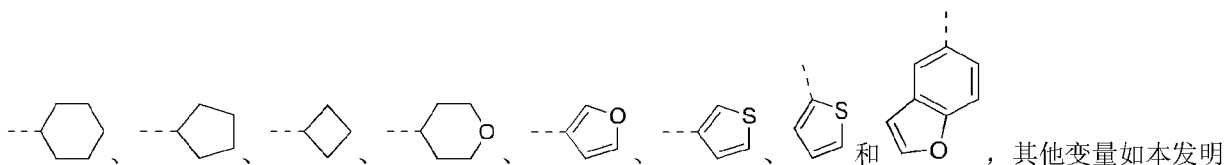
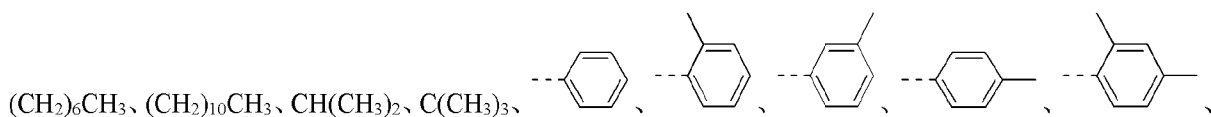
本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、





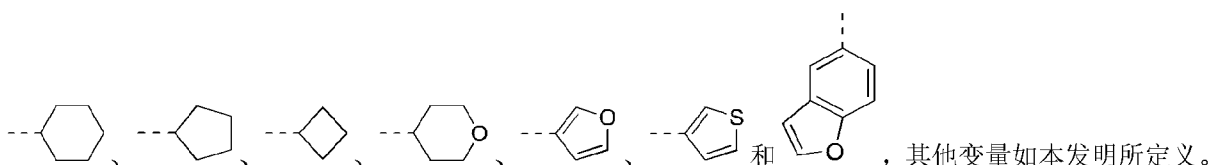
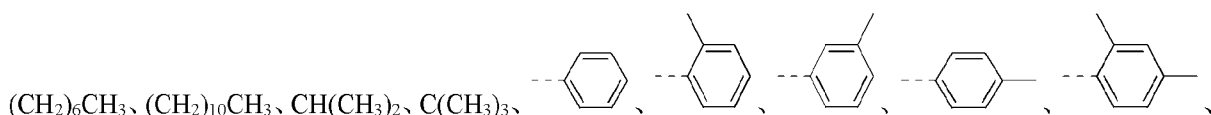
其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、



所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、



本发明的一些方案中，上述 R_2 和 R_3 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH_2 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_2 和 R_3 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 和 CH_2CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_9 和 R_{10} 分别独立地选自 H、 CH_3 和 CH_2CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_5 选自 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_6 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_6 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。


本发明的一些方案中，上述 R_7 和 R_8 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

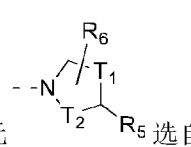
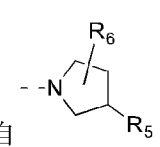
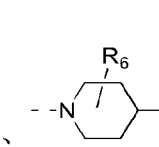
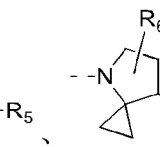
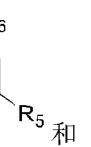
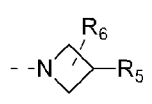
本发明的一些方案中，上述 R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 CH₃，其他变量如本发明所定义。


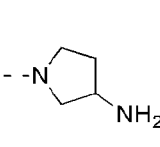
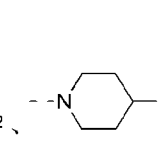
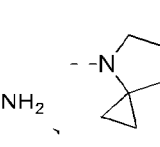
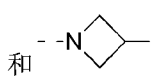
本发明的一些方案中，上述 R₇、R₈ 和与它们相连的原子共同构成任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代的环丙烷基，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₇、R₈ 和与它们相连的原子共同构成环丙烷基，其他变量如本发明所定义。

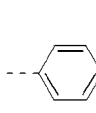
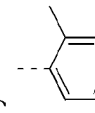
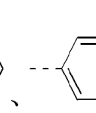
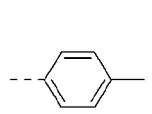
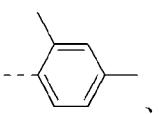
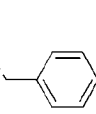
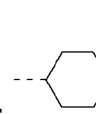
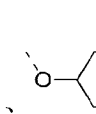
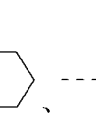
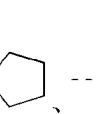
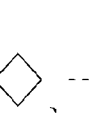
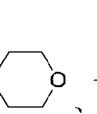
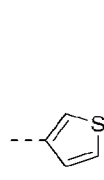
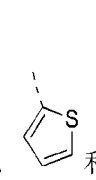
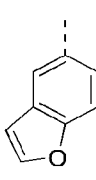
本发明的一些方案中，上述 L 选自单键、-O-、-NH-和-N(CH₃)-，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 T₂ 选自 -CH₂-、-(CH₂)₂-和 ，其他变量如本发明所定义。

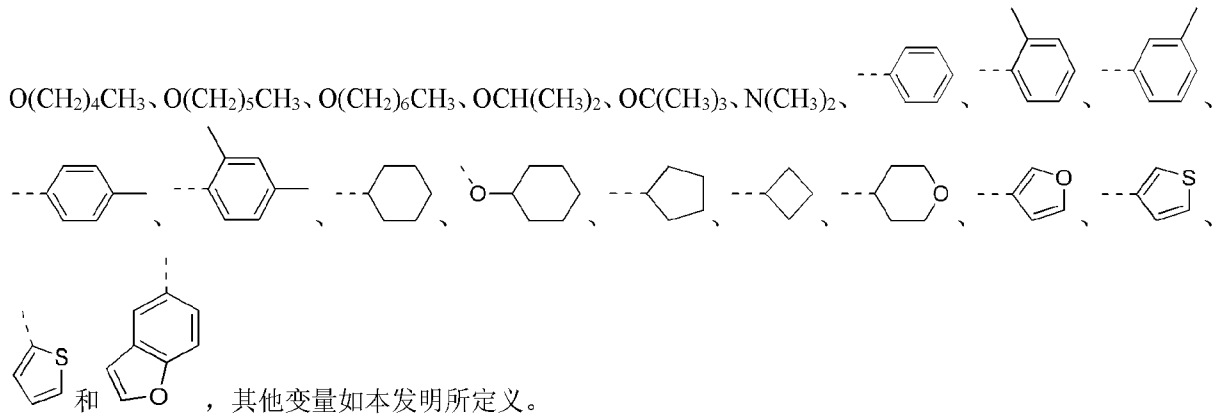
本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、、 和  和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

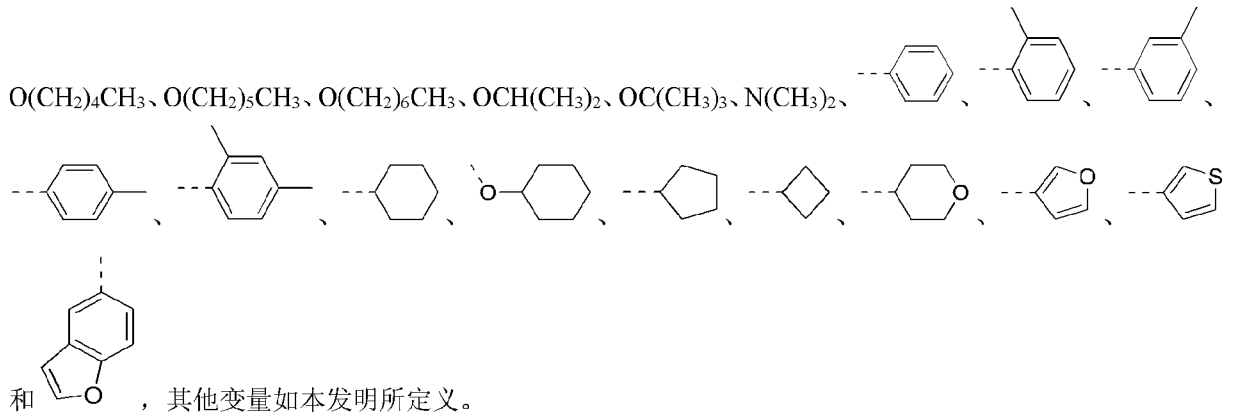
本发明的一些方案中，上述结构单元 R₁-L- 选自 CH₃、CH₂CH₃、(CH₂)₂CH₃、(CH₂)₃CH₃、(CH₂)₄CH₃、(CH₂)₅CH₃、(CH₂)₆CH₃、(CH₂)₁₀CH₃、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、OCH₃、OCH₂CH₃、O(CH₂)₂CH₃、O(CH₂)₃CH₃、

O(CH₂)₄CH₃、O(CH₂)₅CH₃、O(CH₂)₆CH₃、OCH(CH₃)₂、OC(CH₃)₃、N(CH₃)₂、、、、、、、、、、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元 R₁-L- 选自 CH₃、CH₂CH₃、(CH₂)₂CH₃、(CH₂)₃CH₃、(CH₂)₄CH₃、(CH₂)₅CH₃、(CH₂)₆CH₃、(CH₂)₁₀CH₃、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、OCH₃、OCH₂CH₃、O(CH₂)₂CH₃、O(CH₂)₃CH₃、

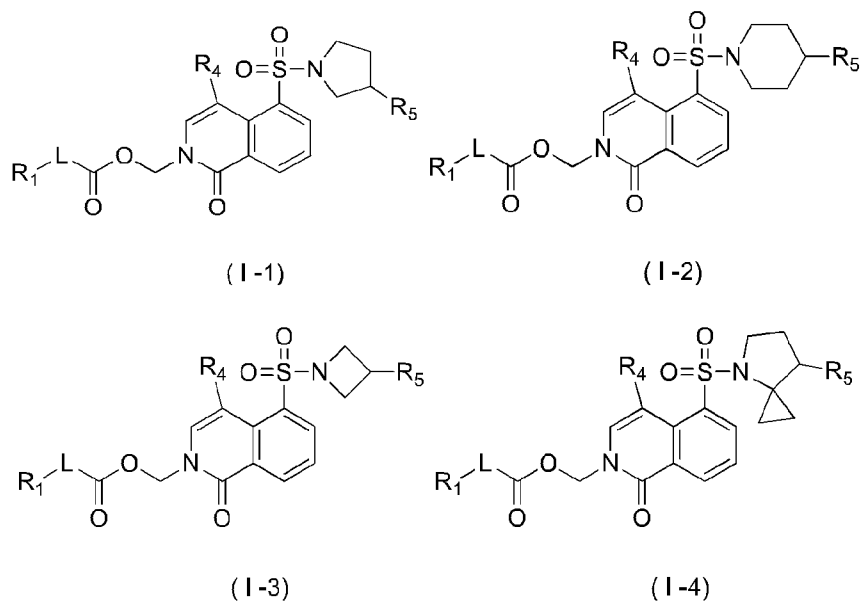


本发明的一些方案中, 上述结构单元 R_1-L 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、 $(CH_2)_6CH_3$ 、 $(CH_2)_{10}CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $O(CH_2)_2CH_3$ 、 $O(CH_2)_3CH_3$ 、



本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

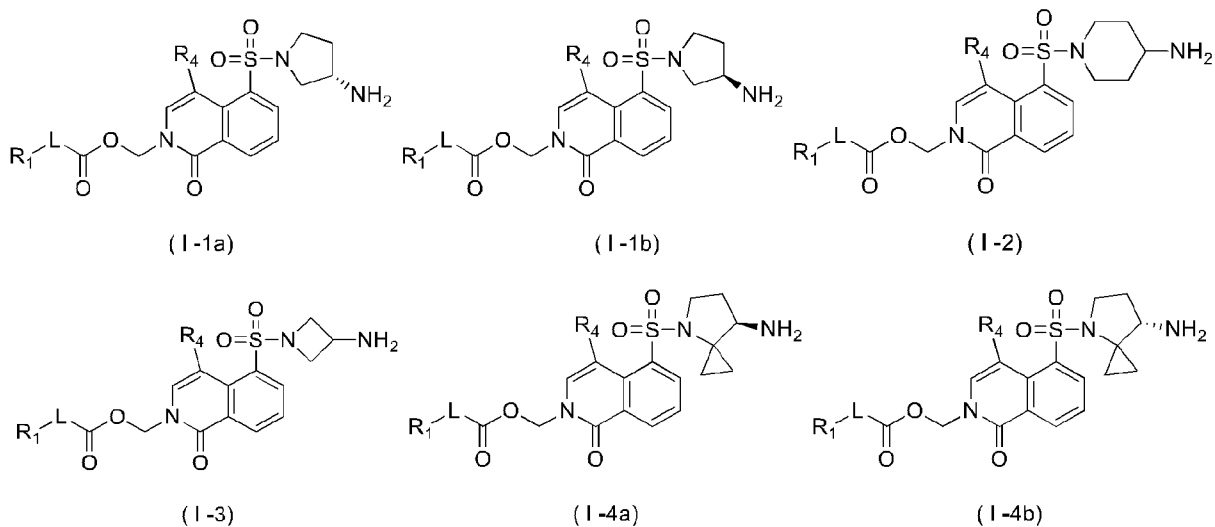
本发明的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自



其中,

R₁、R₄、R₅ 和 L 如本发明所定义。

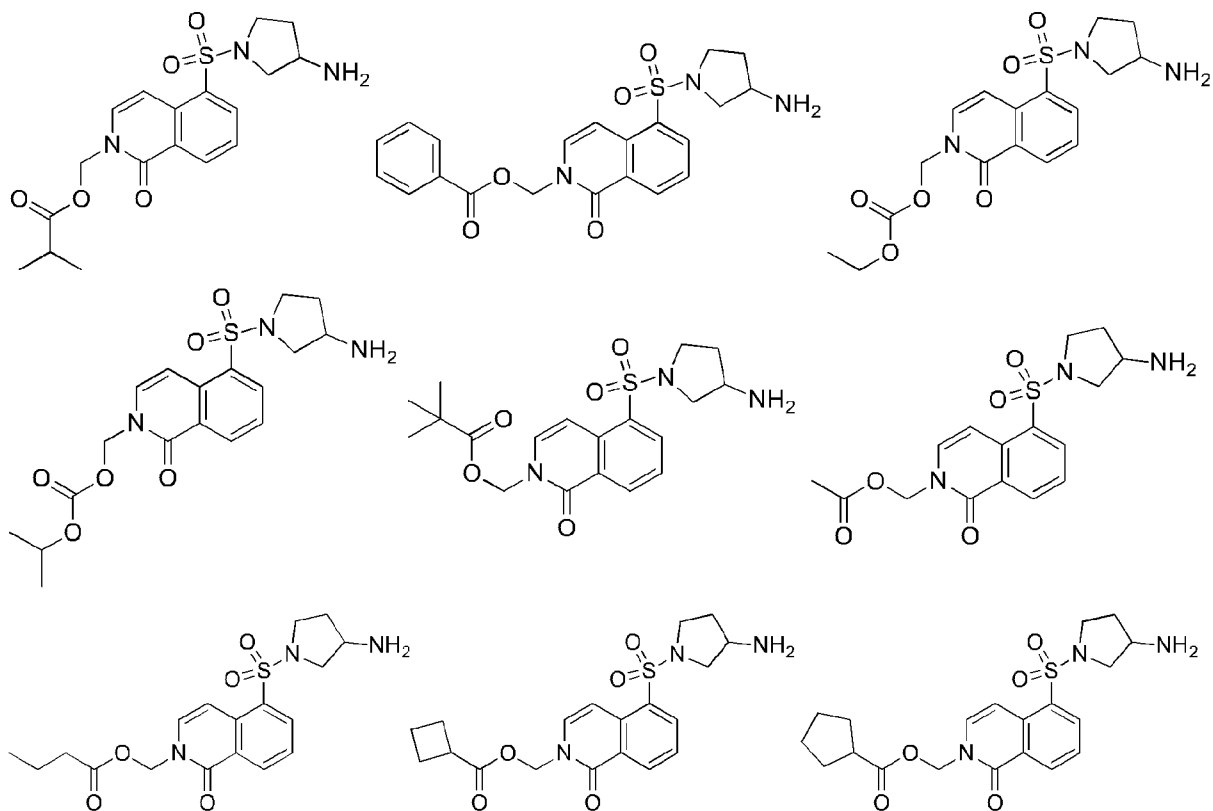
本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自

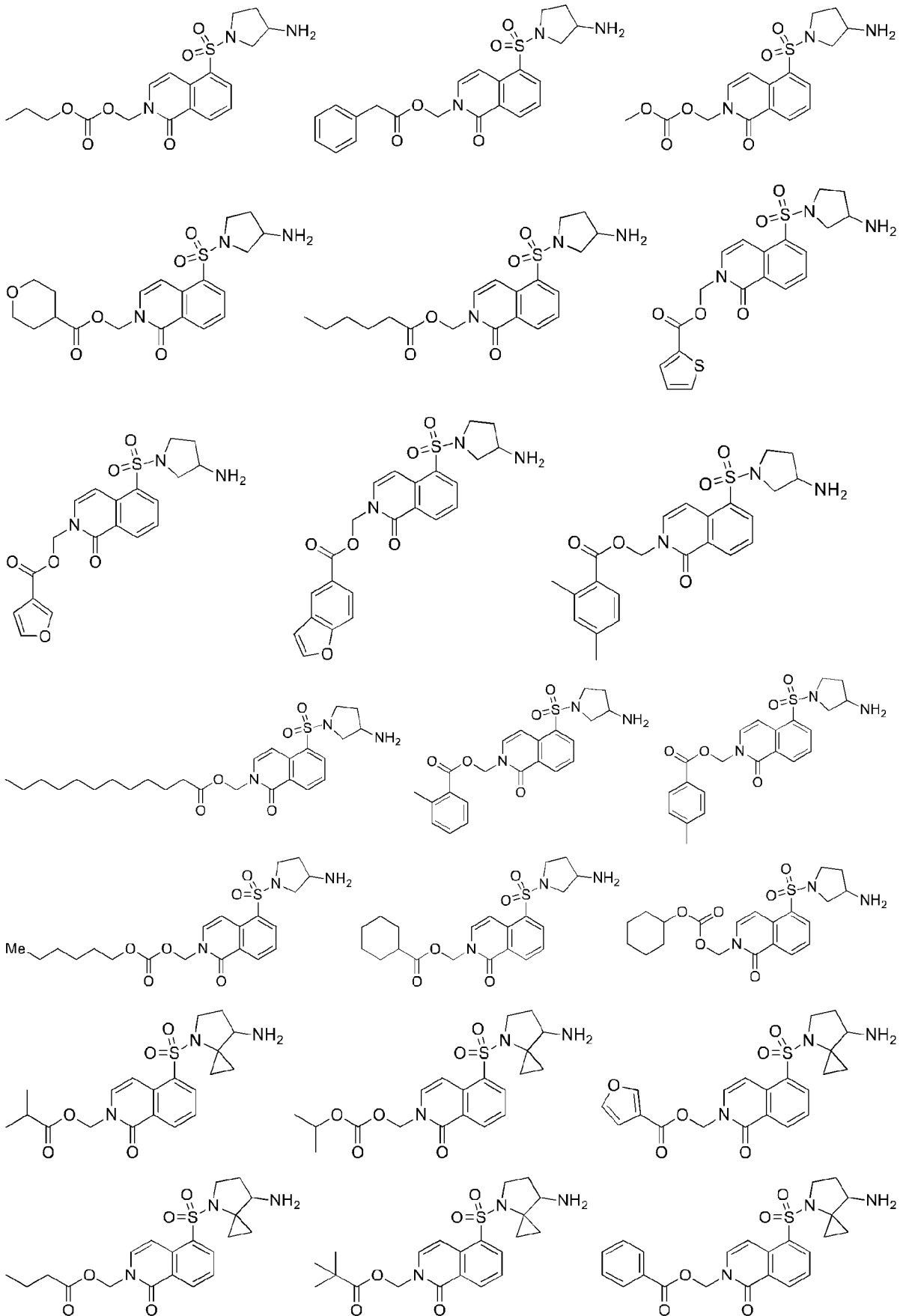


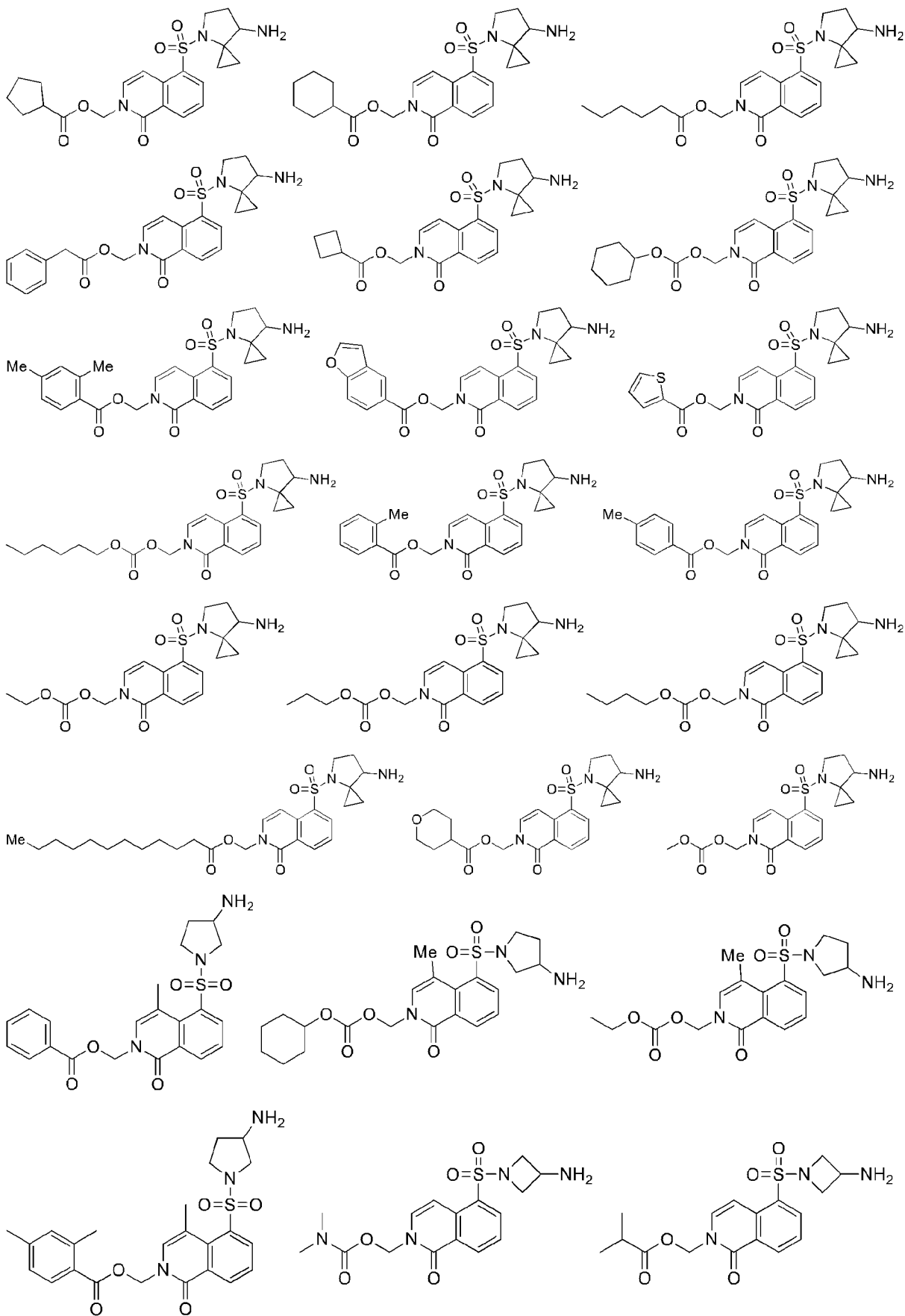
其中，

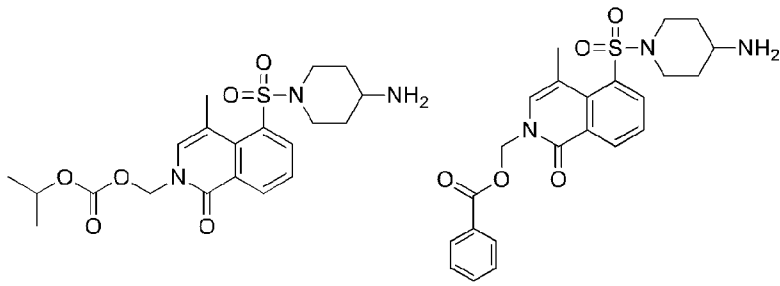
R₁、R₄ 和 L 如本发明所定义。

本发明还提供了下式所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，所述化合物选自

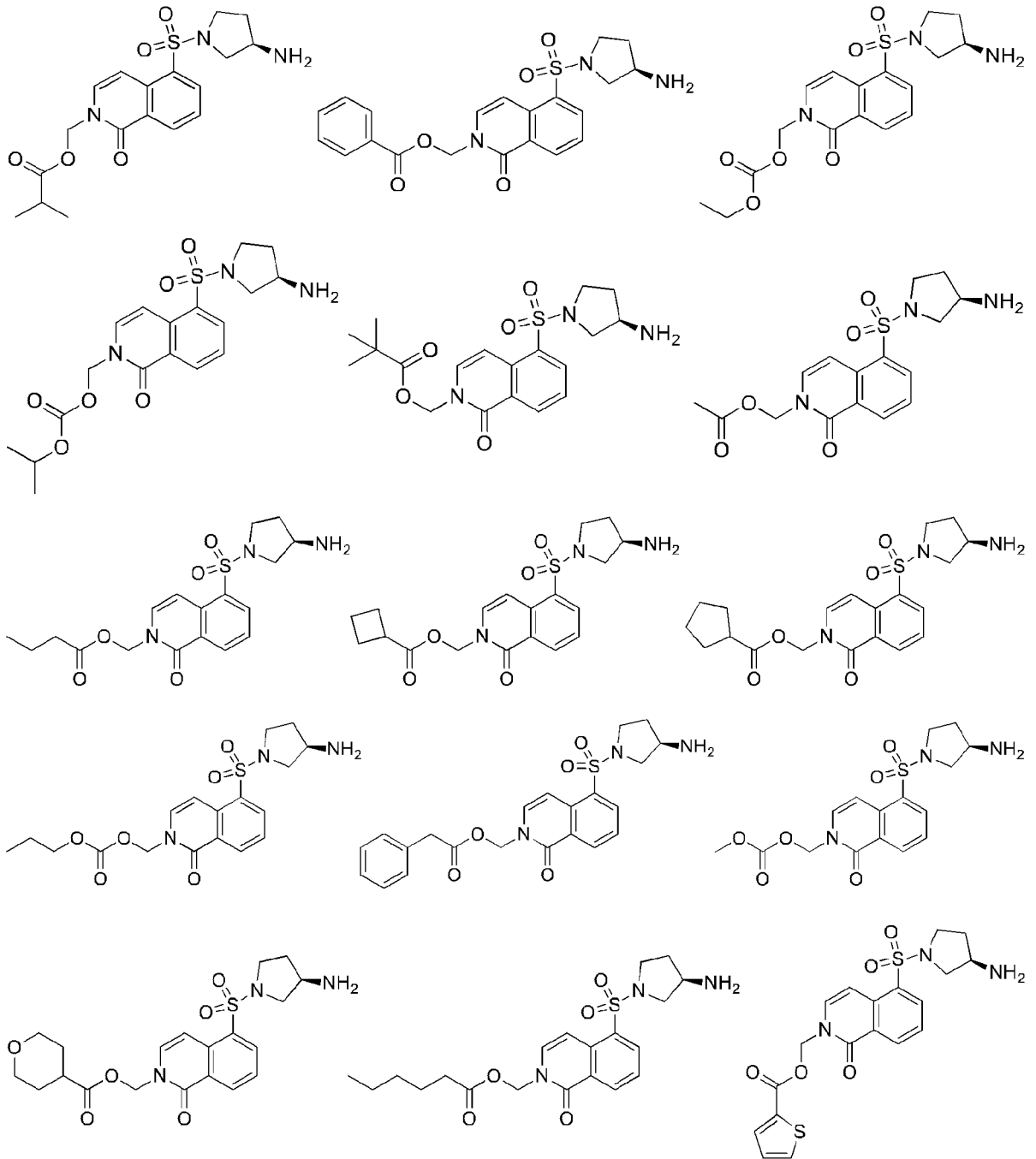


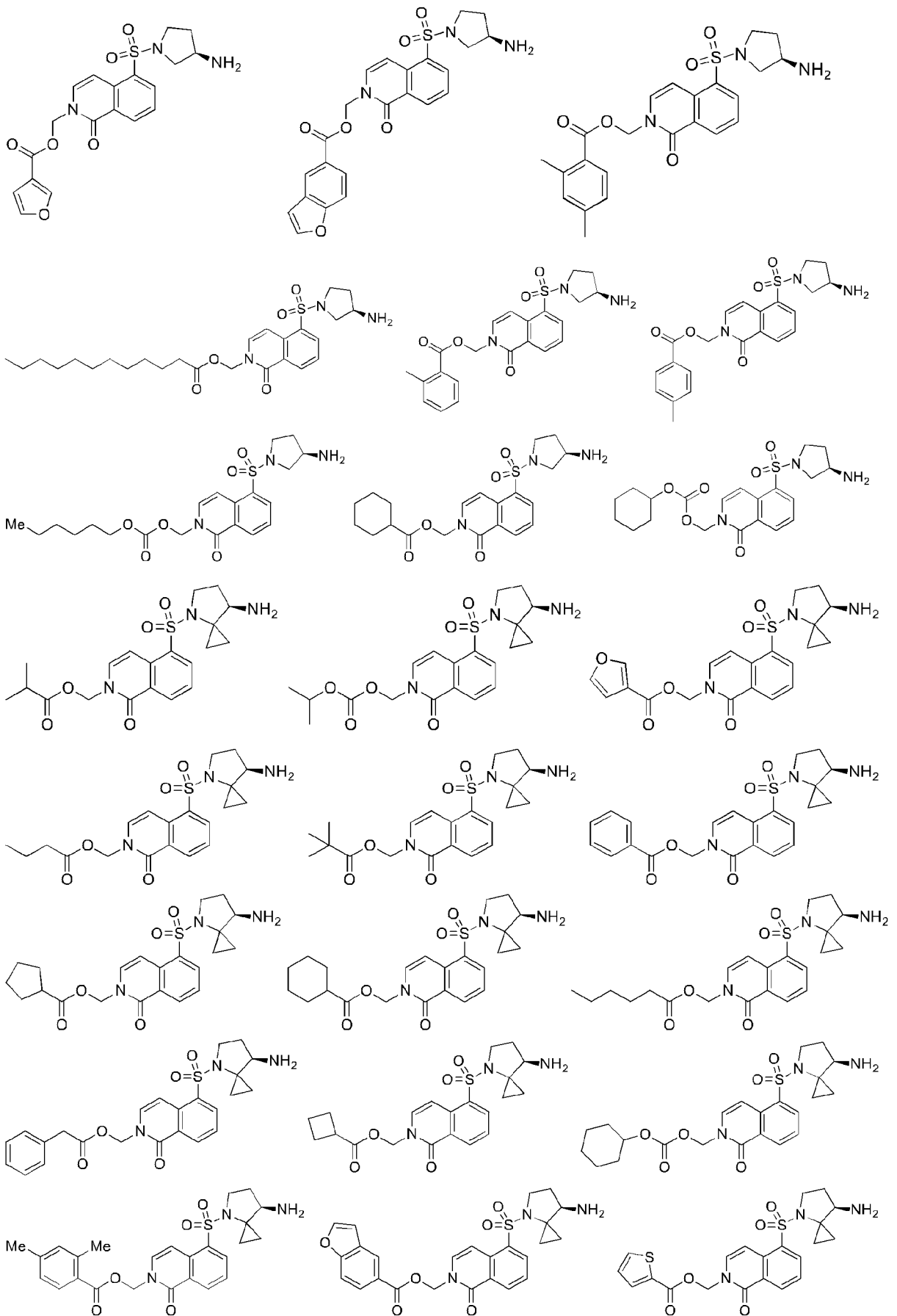


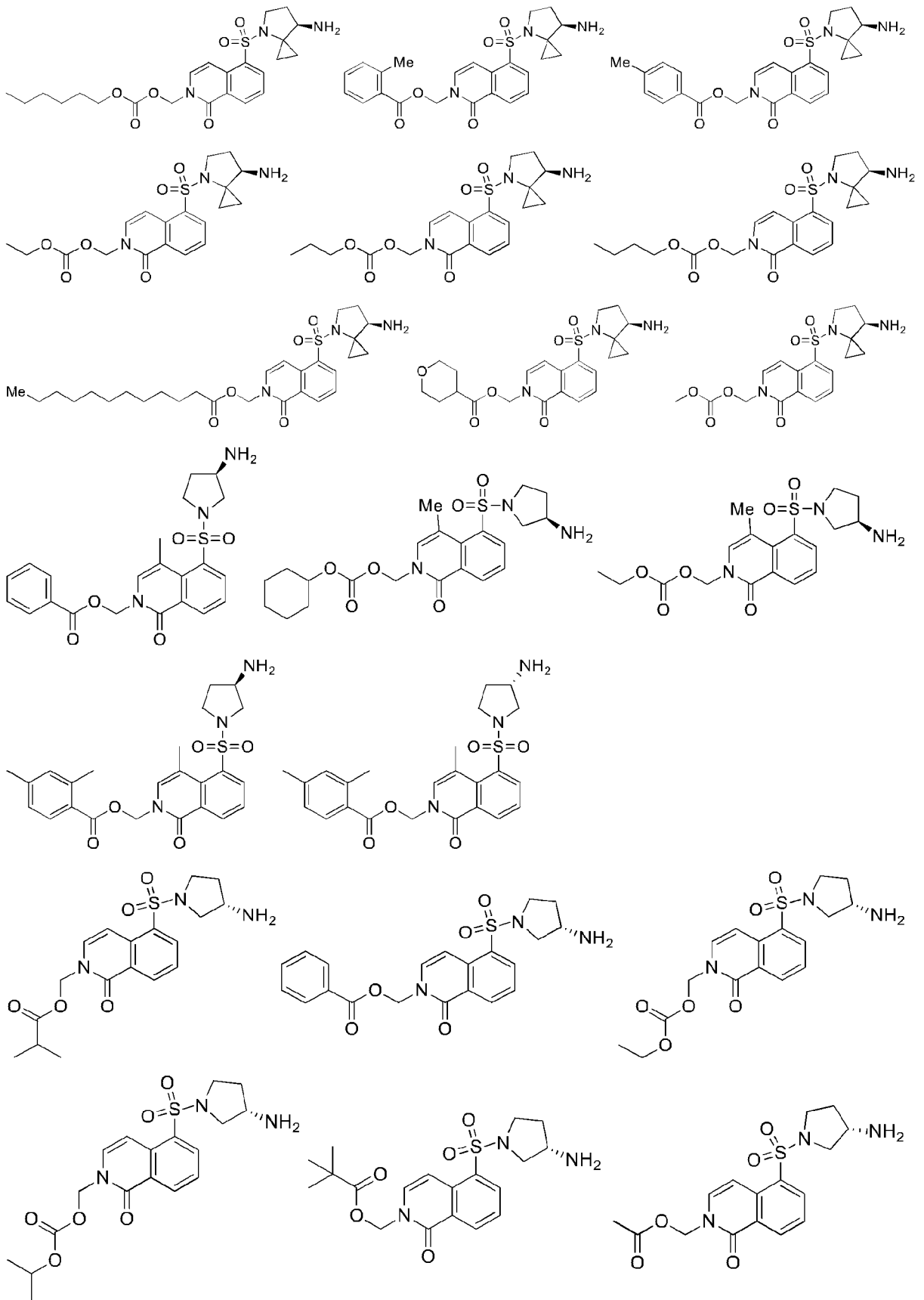


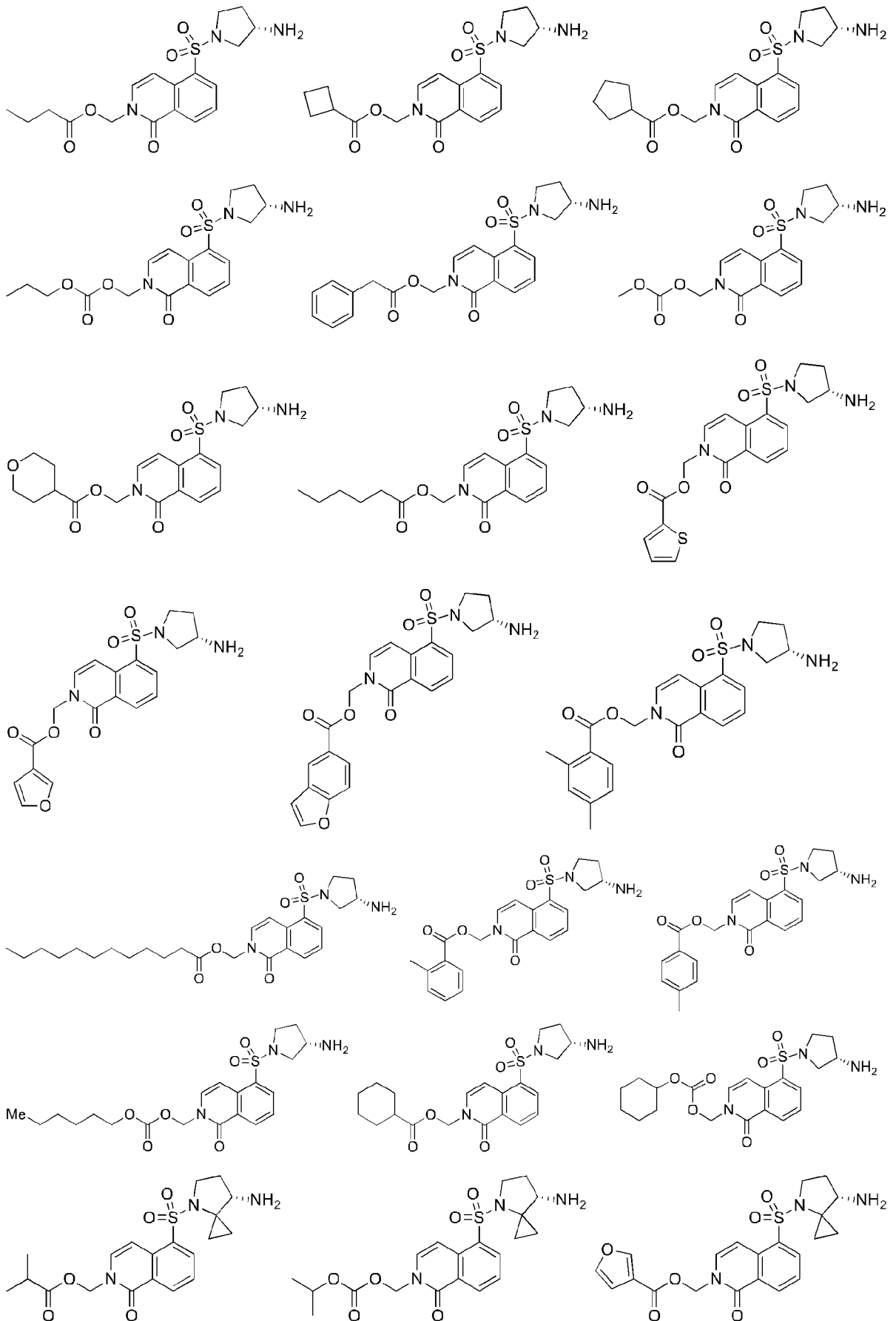


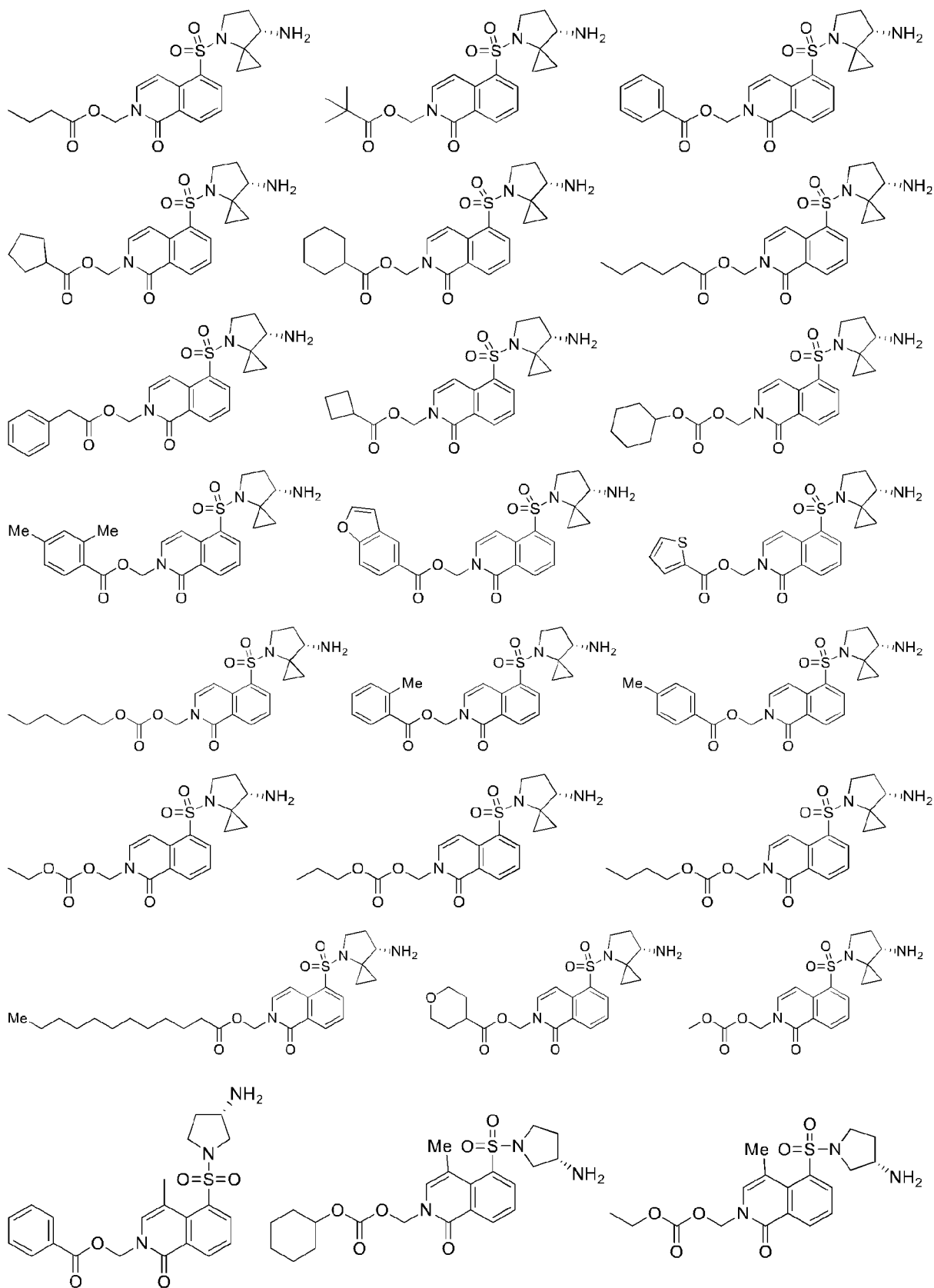
本发明的一些方案中，上述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自











本发明还提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的根据上述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。

本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐或者上述的组合物在制备 ROCK 蛋白激酶抑制剂相关药物上的应用。

本发明的一些方案中，上述的 ROCK 蛋白激酶抑制剂相关药物是用于青光眼或高眼压症的药物。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发











明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(−)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键()和直形虚线键()表示立体中心的相对构型，用波浪线()表示楔形实线键()或楔形虚线键()，或用波浪线()表示直形实线键()和直形虚线键()。

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的（如在溶液中），则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量(ee 值)为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合

(例如由胺生成氨基甲酸盐)。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘(^2H)，碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

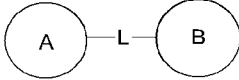
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

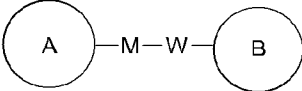
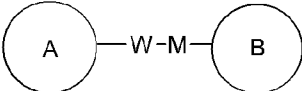
当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(\text{CRR})_0-$ ，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。当所列举

的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成

，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，术语“C₁₋₁₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 16 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₁₆ 烷基包括 C₁₋₁₅、C₁₋₁₄、C₁₋₁₂、C₁₋₁₀、C₁₋₉、C₁₋₈、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₁₀、C₈、

C₇、C₆和C₅烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₁₆烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括*n*-丙基和异丙基）、丁基（包括*n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和*t*-丁基）、戊基（包括*n*-戊基，异戊基和新戊基）、己基、庚基、辛基等。

除非另有规定，术语“C₁₋₁₂烷基”用于表示直链或支链的由1至12个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述C₁₋₁₂烷基包括C₁₋₁₀、C₁₋₉、C₁₋₈、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₁₀、C₈、C₇、C₆和C₅烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₁₂烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括*n*-丙基和异丙基）、丁基（包括*n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和*t*-丁基）、戊基（包括*n*-戊基，异戊基和新戊基）、己基、庚基、辛基等。除非另有规定，术语“C₁₋₃烷基”用于表示直链或支链的由1至3个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述C₁₋₃烷基包括C₁₋₂和C₂₋₃烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括*n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷氧基包括C₁₋₂、C₂₋₃、C₃和C₂烷氧基等。C₁₋₃烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，“C₃₋₇环烷基”表示由3至7个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系，所述C₃₋₇环烷基包括C₃₋₇、C₃₋₄和C₄₋₅环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₇环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基等。

除非另有规定，“C₃₋₅环烷基”表示由3至5个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系，所述C₃₋₅环烷基包括C₃₋₄和C₄₋₅环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₅环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基等。

除非另有规定，术语“3-8元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由3至8个环原子组成的饱和环状基团，其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即NO和S(O)_p，p是1或2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“3-8元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述3-8元杂环烷基包括3-6元、3-5元、4-6元、5-6元、4元、5元和6元杂环烷基等。3-8元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等）、哌嗪基（包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等）、吗啉基（包括3-吗啉基和4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定，本发明术语“5-10元杂芳环”和“5-10元杂芳基”可以互换使用，术语“5-10元杂芳基”是

表示由 5 至 10 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子。其可以是单环、稠合双环或稠合三环体系, 其中各个环均为芳香性的。其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5-10 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-10 元杂芳基包括 5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元杂芳基等。所述 5-10 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)、苯并噻唑基 (包括 5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基 (包括 2-苯并咪唑基等)、苯并噁唑基、吡啶基 (包括 5-吡啶基等)、异喹啉基 (包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等)、喹啉基 (包括 2-喹啉基和 5-喹啉基等)或喹啉基 (包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等)。

除非另有规定, C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等; 同理, n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个, 例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应(例如亲和取代反应)所取代的官能团或原子。例如, 代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯; 氯、溴、碘; 磺酸酯基, 如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等; 酰氧基, 如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于: 甲酰基; 酰基, 例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基); 烷氧基羰基, 如叔丁氧基羰基(Boc); 芳基甲氧羰基, 如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc); 芳基甲基, 如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基; 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于: 烷基, 如甲基、乙基和叔丁基; 酰基, 例如链烷酰基(如乙酰基); 芳基甲基, 如苄基(Bn), 对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基, DPM); 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方

式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐；EDCI 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；r.t.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；*n*-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂；LiHMDS 代表六甲基二硅基胺基锂；Xantphos 代表 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；LiAlH₄ 代表四氢铝锂；Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯；Pd(dppf)Cl₂ 代表[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；DIEA 代表 *N,N*-二异丙基乙胺；Pd(PPh₃)₄ 代表四三苯基膦钯；IPA 代表异丙醇；DEA 代表二乙胺。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

技术效果

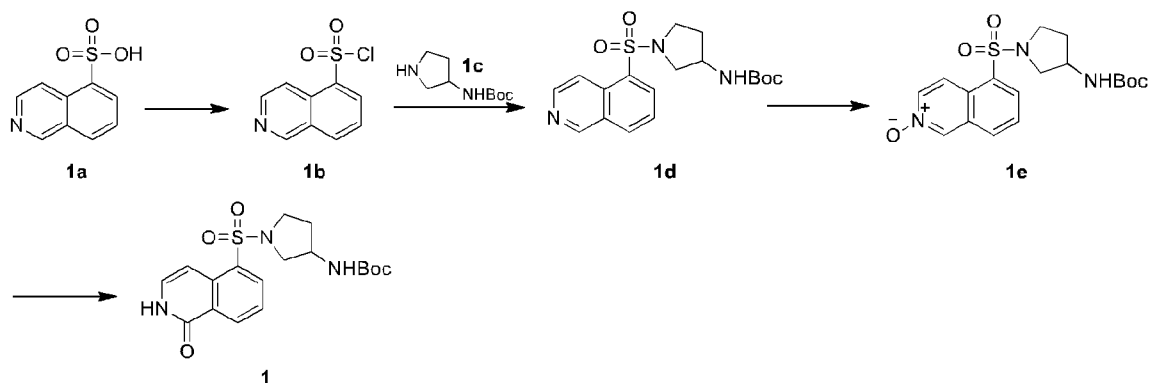
本发明化合物相对对照化合物，活性药物的暴露量显著提高，血药峰值浓度和作用时间显著提高；本发明化合物展现了更大的降眼压幅度和更加持久的降眼压作用时间；在急性高眼压模型中，本发明化合物在不同的测试剂量下都展示了良好的降压效果，同时具有一定的剂量相关性，降压幅度和持续作用时间均优于 K-115；本发明化合物在 8mg/mL 的高剂量下，给药 4 小时后，其代谢产物浓度为 0.934 ng/mL；给药 8 小时后，其代谢产物浓度低于检测限，系统安全性高。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

母药片段的合成

中间体 1



第一步

化合物 **1a** (15.0 g, 71.7 mmol) 溶于二氯亚砷(164.0 g, 1.38 mol)中, 向其加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.55 mL)后, 80 摄氏度搅拌 12 小时。待反应完成后, 反应混合物减压浓缩得到粗品化合物 **1b**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺228, 实测值 228。

第二步

在 0 摄氏度条件下, 化合物 **1b** (18.9 g, 62.0 mmol)溶于二氯甲烷(150 mL)中, 在氮气环境中向其中加入化合物 **1c** (12.7 g, 68.2 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺 (124 mL), 25 摄氏度搅拌 0.5 小时。待反应完成后, 将反应液减压浓缩后用水(100 mL)稀释, 二氯甲烷萃取(60 mL×3), 合并的有机相经饱和氯化钠溶液洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。残余物经硅胶柱层析法纯化后得到化合物 **1d**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺378, 实测值 378。

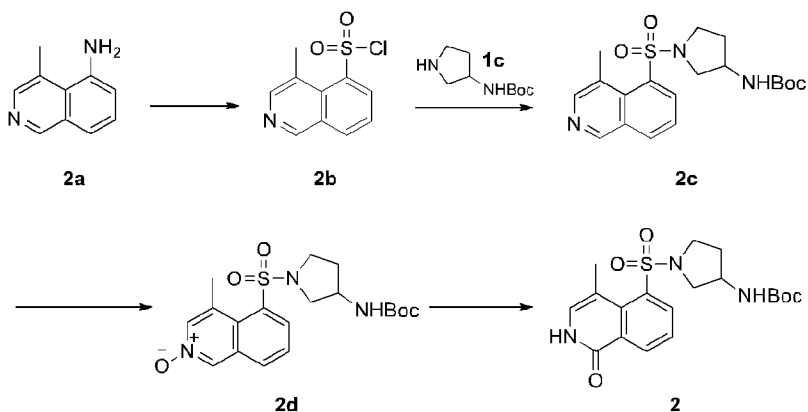
第三步

在 0 摄氏度条件下, 将化合物 **1d** (8 g, 20.3 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 分批加入间氯过氧苯甲酸 (6.48 g, 30.4 mmol, 纯度: 81%), 25 摄氏度搅拌 2 小时。待反应完成后, 向其加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭 (100 mL), 二氯甲烷萃取(60 mL×3), 有机相经无水硫酸钠干燥过滤后, 减压浓缩得到粗品化合物 **1e**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺394, 实测值 394。

第四步

将化合物 **1e** (11.1 g, 28.2 mmol) 溶解于乙酸酐(109 g, 1.07 mol)中, 130 摄氏度搅拌 2 小时后浓缩除去乙酸酐。向其加入四氢呋喃(100 mL)和 30%氢氧化钠水溶液(150 mL), 25 摄氏度搅拌 30 分钟。减压浓缩掉四氢呋喃后向体系中滴加 6M 的盐酸溶液将反应液 pH 调节至 7, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并后的有机相经无水硫酸钠干燥后过滤并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析法纯化得到中间体 **1**。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.21 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 3.20 - 3.28 (m, 3 H), 3.03 (dd, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H), 1.68 - 1.77 (m, 1 H), 1.34 (s, 9 H)。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺416, 实测值 416。

中间体2



第一步

将化合物**2a** (5.0 g, 36.7 mmol) 溶于浓盐酸 (50 mL, 12 M) 中, 在-5摄氏度下将亚硝酸钠 (2.29 g, 33.2 mmol) 溶于水 (8 mL) 得到的溶液缓慢加入到反应中, 反应液于-5摄氏度下搅拌1小时。将氯化亚铜 (156 mg, 1.58 mmol) 和氯化铜 (2.34 g, 17.4 mmol) 溶于冰醋酸 (80 mL), 并向溶液中通入二氧化硫直至达到饱和, 然后在-5摄氏度将之前的反应液缓慢的滴加入含二氧化硫的溶液中, 反应液于20摄氏度下搅拌1小时。反应完成后, 向反应液中加入水 (150 mL), 并用二氯甲烷萃取 (150 mL×4)。合并所得的有机相用饱和食盐水洗涤 (500 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤得到的滤液进行减压浓缩得到剩余物, 剩余物粗品**2b**不经纯化直接用于下一步。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 242, 实测242。

第二步

参照中间体1第二步得到化合物**2c**。

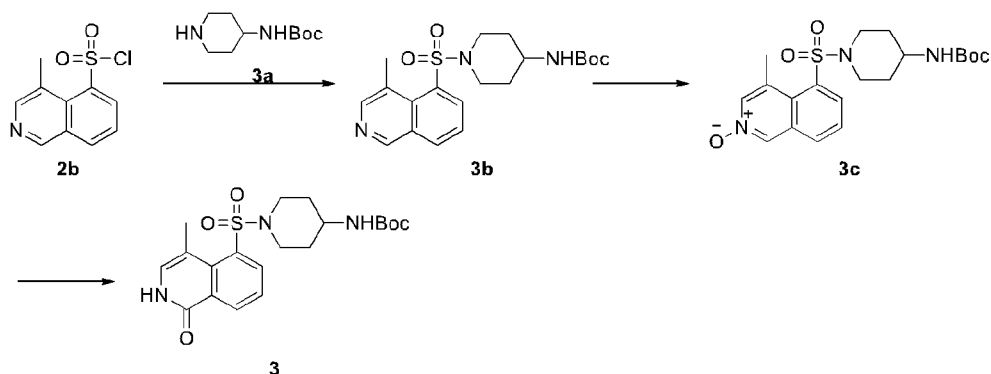
第三步

参照中间体1第三步得到化合物**2d**。

第四步

参照中间体1第四步得到中间体**2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺408, 实测值408。

中间体3



第一步

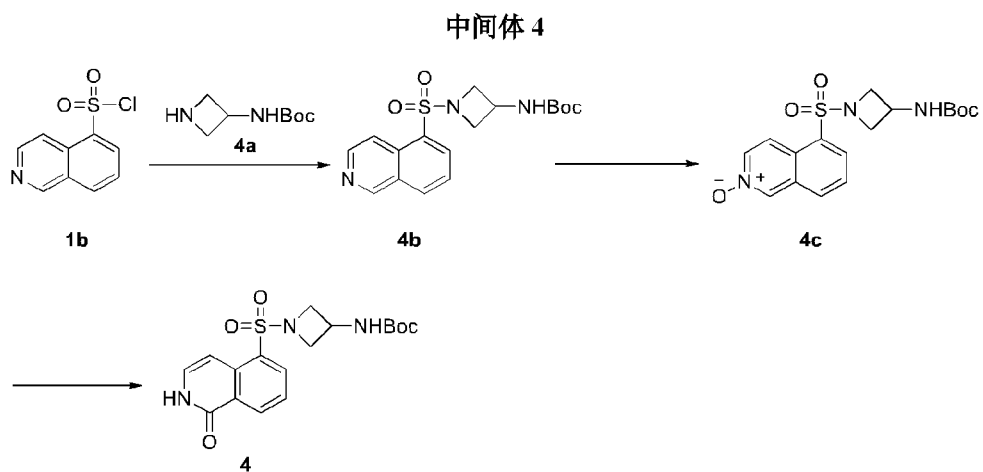
参照中间体1第二步得到化合物**3b**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 406，实测406。

第二步

参照中间体1第三步得到化合物**3c**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 422，实测422。

第三步

参照中间体1第四步得到中间体**3**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 422，实测422。



第一步

参照中间体 1 第二步得到化合物 **4b**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 364，实测值 364。

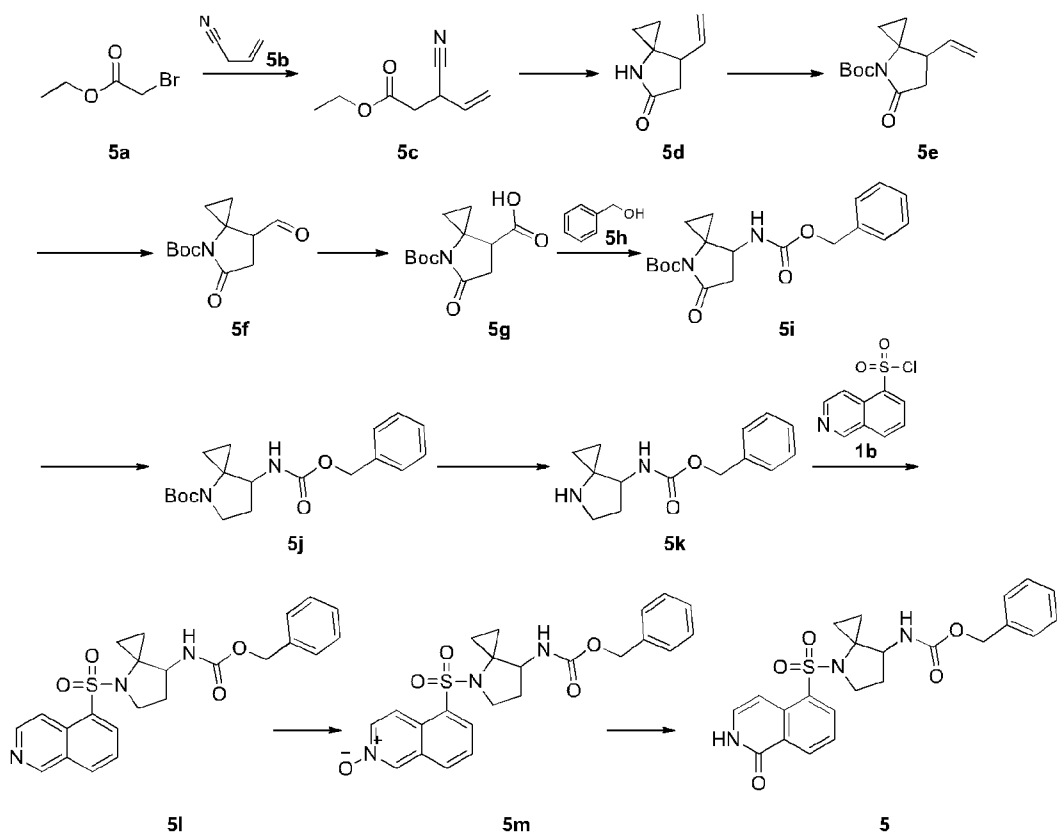
第二步

参照中间体1第三步得到化合物**4c**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 380，实测值380。

第三步

参照中间体1第四步得到中间体**4**。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺ 402，实测值402。

中间体 5



第一步

将二异丙胺 (36.4 g, 359 mmol) 溶于四氢呋喃 (1.5 mL) 中, 氮气保护下在-78 摄氏度向反应液滴加正丁基锂 (2.5 M, 131.2 mL), 反应液在-78 摄氏度搅拌 1 小时后, 氮气保护下在-78 摄氏度向反应液滴加化合物 5b (20.1 g, 299 mmol), 反应液在-78 摄氏度搅拌 1 小时后, 氮气保护下在-78 摄氏度向反应液滴加化合物 5a (50 g, 299 mmol), 反应液在氮气保护下在-78 摄氏度搅拌 1 小时。反应完成后, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (2 L) 淬灭, 反应液用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 萃取。合并所得的有机相用饱和食盐水洗涤 (1 L × 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤得到的滤液进行减压浓缩, 粗产物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯) 分离纯化得到化合物 5c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 5.83 - 5.70 (m, 1H), 5.50 (dd, *J* = 1.5, 16.9 Hz, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 1.29 - 1.26 (m, 3H)。

第二步

将化合物 5c (60.7 g, 396 mmol) 溶于四氢呋喃 (1.2 L) 中, 在氮气保护下加入钛酸四异丙酯 (113 g, 396 mmol), 氮气保护下在 20 摄氏度向反应液滴加乙基溴化镁 (89.8 g, 674 mmol), 反应液在 20 摄氏度下搅拌 3 小时。反应完成后, 向反应液中加入水 (300 mL) 淬灭, 过滤, 滤液进行减压浓缩, 粗产物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯) 分离纯化得到化合物 5d。MS-ESI 计算值[M+H]⁺138, 实测 138。

第三步

将化合物 **5d** (81.0 g, 590.5 mmol) 溶于乙腈(500 mL) 中, 依次加入 4-二甲氨基吡啶(7.21 g, 59.1 mmol) 和二叔丁基二碳酸酯 (155 g, 709 mmol), 反应液在 20 摄氏度下搅拌 3 小时。反应完成后, 向反应液中加入水(1 L) 淬灭, 反应液用乙酸乙酯 (500 mL ×3) 萃取。合并所得的有机相用饱和食盐水洗涤 (500 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤得到的滤液进行减压浓缩, 粗产物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯) 分离纯化得到化合物 **5c**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺238, 实测 238。

第四步

将化合物 **5e** (10.8 g, 45.5 mmol) 溶于甲醇(48 mL)和水(72 mL) 中, 在 20 摄氏度下向反应中加入高碘酸钠 (29.2 g, 136.4 mmol) 和四氧化钌 (173 mg, 682 μmol), 反应液在 20 摄氏度下搅拌 2 小时。反应完成后, 向反应液中加入水(100 mL), 反应液用乙酸乙酯 (100 mL ×3) 萃取。合并所得的有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤得到的滤液进行减压浓缩, 粗产物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯) 分离纯化得到化合物 **5f**。

第五步

将化合物**5f**(4.00 g, 16.7 mmol) 溶于叔丁醇(50 mL)和四氢呋喃(50 mL) 中, 在0摄氏度下依次向反应中加入异戊烯 (14.6 g, 208 mmol), 次氯酸钠 (1.66 g, 18.4 mmol), 一水合磷酸二氢钠(4.61 g, 33.4 mmol)和水 (35 mL), 反应液在20摄氏度下搅拌12小时。反应完成后, 反应液用1N的盐酸水溶液将pH调节为4, 并用乙酸乙酯萃取 (50 mL ×3)。合并所得的有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL ×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤得到的滤液进行减压浓缩得到残渣。残渣加入水(50 mL), 用Na₂CO₃水溶液将pH调节为10, 并用乙酸乙酯(50 mL ×1)萃取, 收集水相。水相用1N的盐酸水溶液将pH调节为4, 并用乙酸乙酯萃取 (50 mL ×3)。合并有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL ×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 得到的滤液进行减压浓缩得到化合物**5g**。

第六步

将化合物 **5g** (3.10 g, 12.1 mmol) 溶于甲苯(30 mL) 中, 在 0 摄氏度下向反应液中加入 *N,N*-二异丙基乙胺(2.04 g, 15.8 mmol), 叠氮磷酸二苯酯(4.34 g, 15.8 mmol, 3.42 mL)和 4A 分子筛(2.00 g), 反应液在 20 摄氏度下搅拌 0.5 小时, 90 摄氏度下继续搅拌 0.5 小时后冷却至 20 摄氏度。在 20 摄氏度下向反应液中加入化合物 **5h** (1.44 g, 13.4 mmol), 反应液在 20 摄氏度下搅拌 12 小时。反应完成后, 将反应液过滤, 向滤液中加入水(30 mL)并用乙酸乙酯 (30 mL ×2) 萃取。合并所得的有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤得到的滤液进行减压浓缩, 粗产物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯) 分离纯化得到化合物 **5i**。

第七步

将化合物 **5i** (500 mg, 1.39 mmol) 溶于四氢呋喃(5 mL) 中, 在氮气保护下 0 摄氏度向反应液中加入硼烷四氢呋喃(1 M, 13.9 mL), 反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。反应完成后, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭, 反应液用乙酸乙酯 (20 mL ×3) 萃取。合并所得的有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL

× 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤得到的滤液进行减压浓缩, 粗产物经过制备薄层层析法 (石油醚/乙酸乙酯) 分离纯化得到化合物 **5j**。

第八步

将化合物 **5j** (295 mg, 852 μmol) 溶于乙酸乙酯(3 mL)中, 将盐酸乙酸乙酯 (4 M, 5 mL) 加入其中, 反应液于 25 摄氏度下搅拌 0.5 小时。反应完成后, 反应液减压浓缩得到化合物 **5k**。

第九步

将化合物 **5k** (420 mg, 1.59 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)中, 在 0 摄氏度氮气保护下向反应液中添加化合物 **1b** (268 mg, 948 μmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (489.98 mg, 3.79 mmol), 反应混合物在 25 摄氏度下搅拌 12 小时。反应完成后, 向反应液中加入二氯甲烷(10 mL)和水(15 mL), 然后用二氯甲烷(10 mL × 2)萃取, 合并所得的有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩。粗产物经过硅胶板层析法 (石油醚/乙酸乙酯) 分离纯化得到化合物 **5l**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺438, 实测 438。

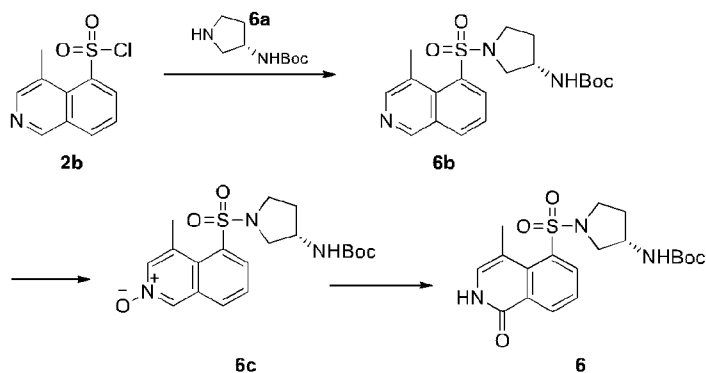
第十步

参照中间体1第三步得到化合物**5m**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 454, 实测值454。

第十一步

参照中间体1第四步得到中间体**5**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 454, 实测值454。

中间体6



第一步

参照中间体1第二步得到化合物**6b**。

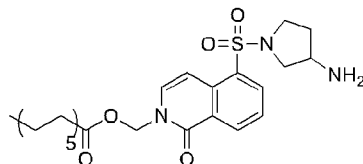
第二步

参照中间体1第三步得到化合物**6c**。

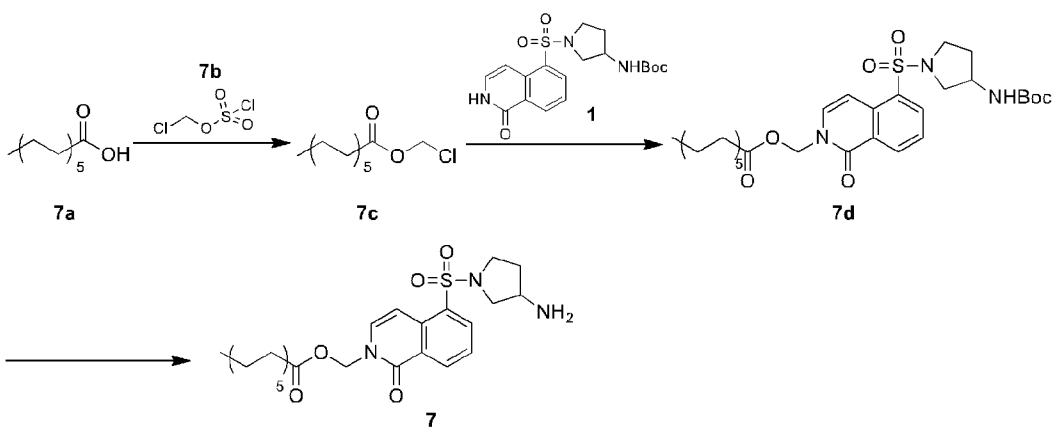
第三步

参照中间体1第四步得到中间体**6**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺408, 实测值408。

实施例 1: 化合物 7



合成路线:



第一步

化合物 **7a** (1 g, 4.99 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)和水(30 mL)中, 向其加入碳酸氢钠(1.68 g, 12.0 mmol)和四丁基氟化铵(1 M, 499 μ L), 化合物 **7b** (824 mg, 4.99 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 并将该溶液在 0 摄氏度搅拌条件下加入至反应体系中, 30 摄氏度持续搅拌 16 小时。分离出有机相, 有机相经无水硫酸镁干燥过滤后, 减压浓缩得到化合物 **7c**。

第二步

在 0 摄氏度下, 中间体 **1** (150 mg, 324 μ mol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (6 mL)中, 在氮气条件下加入钠氢 (15.6 mg, 389 μ mol, 纯度: 60%), 搅拌 0.5 小时后加入化合物 **7c** (113 mg, 454 μ mol), 升温至 25 摄氏度搅拌 2 小时。反应液中缓慢加入冰水(30mL), 乙酸乙酯(20 mL \times 3)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩。残余物经制备硅胶板纯化得到化合物 **7d**。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺628, 实测值 628。

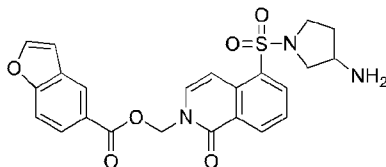
第三步

化合物 **7d** (96.0 mg, 154 μ mol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 向其加入三甲基硅三氟甲磺酸(68.6 mg, 309 μ mol)后于 0-5 摄氏度搅拌 1 小时。逐滴加入 2,6-二甲基吡啶 (49.6 mg, 462 μ mol), 0-5 摄氏度继续搅拌 1 小时。向反应液加入水(30 mL)后, 二氯甲烷(20 mL \times 3)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩。残余物经制备高效液相(甲酸条件)纯化得到化合物 **7** 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 3.81 - 3.90 (m, 1 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.49 - 3.56 (m, 1 H), 3.42 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1 H), 3.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 2.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.26 - 2.36 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 1.55 -

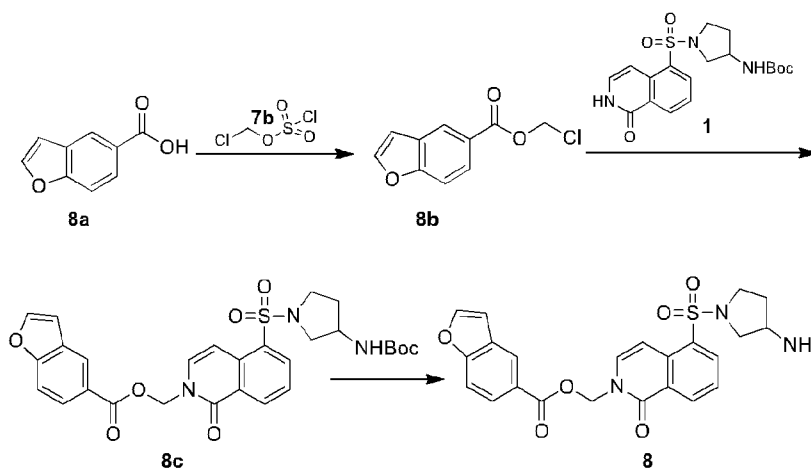
1.69 (m, 1 H), 1.55 - 1.69 (m, 2 H), 1.20 - 1.34 (m, 16 H), 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 506, 实测值 506。

化合物 7 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 7。

实施例 2: 化合物 8



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 8b。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 8.27$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.94 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1 H), 5.89 (s, 2 H)。

第二步

参照实施例 1 第二步得到化合物 8c。MS-ESI 计算值 $[M+Na]^+$ 590, 实测值 590。

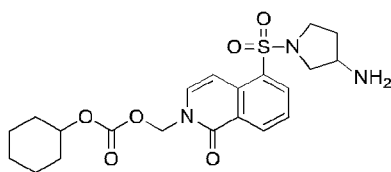
第三步

参照实施例 1 第三步得到化合物 8 的甲酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) $\delta = 8.72$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 - 8.42 (m, 2 H), 8.04 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J = 19.8, 8.4$ Hz, 2 H), 6.97 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1 H), 6.27 (s, 2 H), 3.72 - 3.83 (m, 1 H), 3.49 - 3.63 (m, 2 H), 3.35 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 2.20 - 2.33 (m, 1 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 468, 实测值 468。

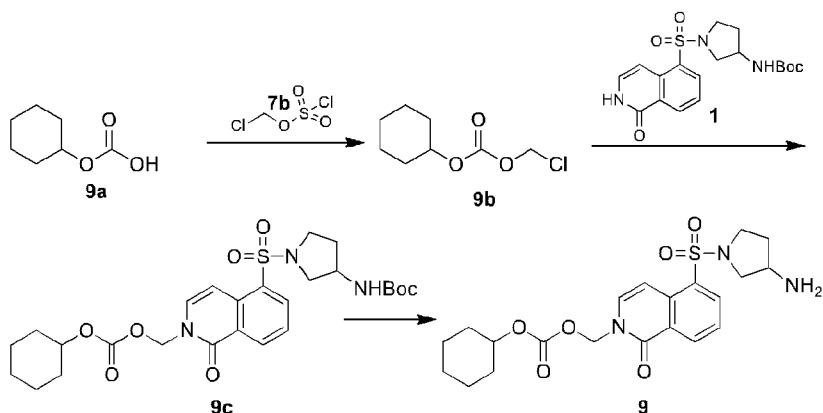
化合物 8 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯

萃取后浓缩干即可得到化合物 8。

实施例 3: 化合物 9



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 9b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 5.72 (s, 2 H), 4.63 - 4.77 (m, 1 H), 1.93 (dd, *J* = 12.5, 3.9 Hz, 2 H), 1.75 (dd, *J* = 9.2, 3.9 Hz, 2 H), 1.45 - 1.58 (m, 3 H), 1.23 - 1.42 (m, 3 H)。

第二步

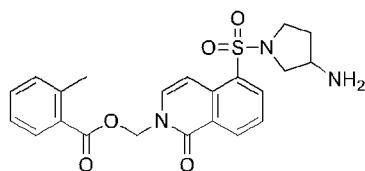
参照实施例 1 第二步得到化合物 9c。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺572, 实测值 572。

第三步

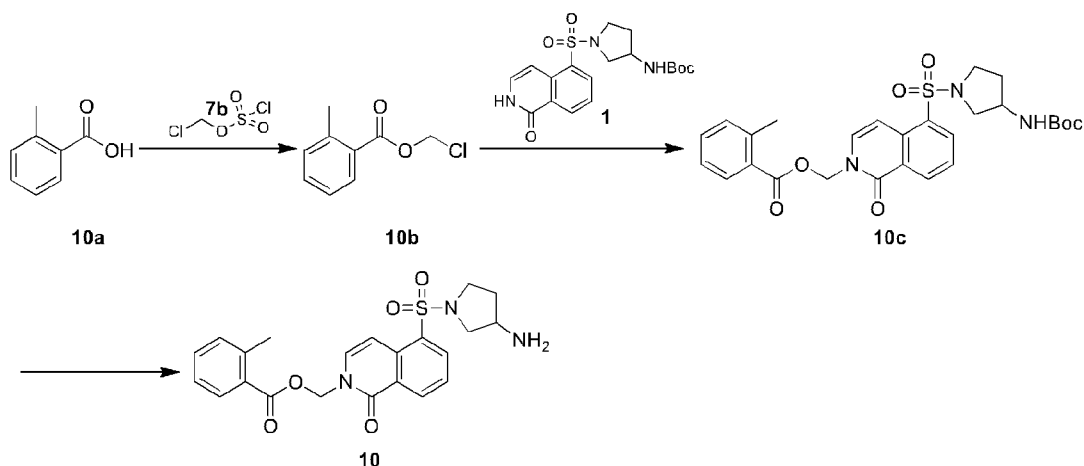
参照实施例 1 第三步得到化合物 9 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 3.77 - 3.87 (m, 1 H), 3.50 - 3.64 (m, 2 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 1.86 - 2.03 (m, 3 H), 1.75 (dt, *J* = 6.4, 3.1 Hz, 2 H), 1.24 - 1.61 (m, 6 H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺450, 实测值 450。

化合物 9 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 9。

实施例 4: 化合物 10



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 **10b**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.99 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.47 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 5.96 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H)。

第二步

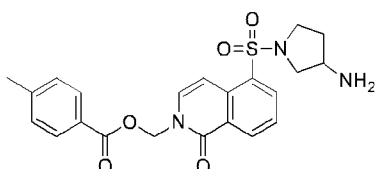
参照实施例 1 第二步得到化合物 **10c**。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺564, 实测值 564。

第三步

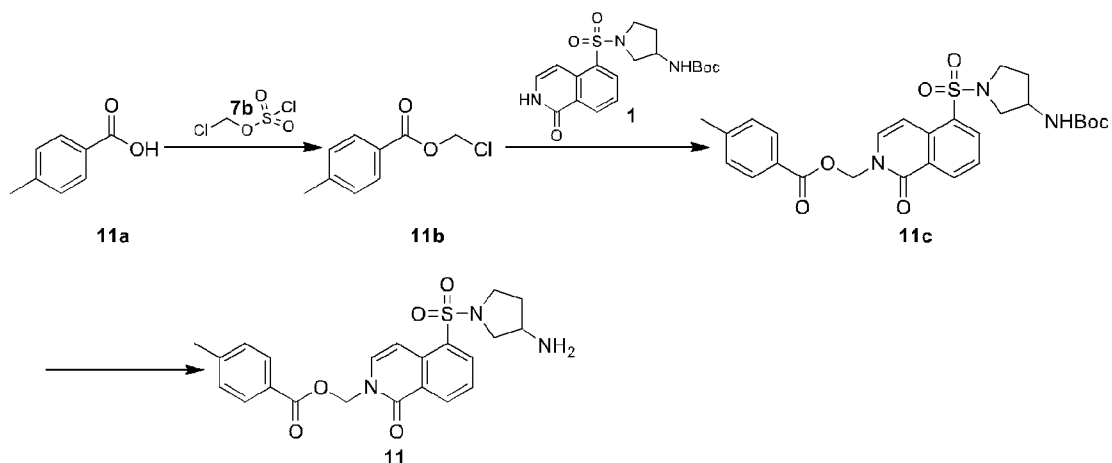
参照实施例 1 第三步得到化合物 **10** 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.37 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 1 H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.45 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 6.21 (s, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 1 H), 3.51 - 3.64 (m, 2 H), 3.41 (dd, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 1 H), 3.32 - 3.33 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.24 - 2.40 (m, 1 H), 1.90 - 2.04 (m, 1 H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺442, 实测值 442。

化合物 **10** 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 **10**。

实施例 5: 化合物 11



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 11b。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ = 7.94 - 7.98 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.93 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H)。

第二步

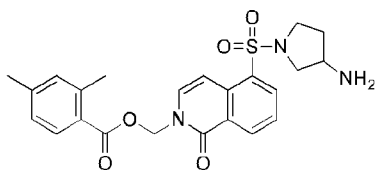
参照实施例 1 第二步得到化合物 11c。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺564, 实测值 564。

第三步

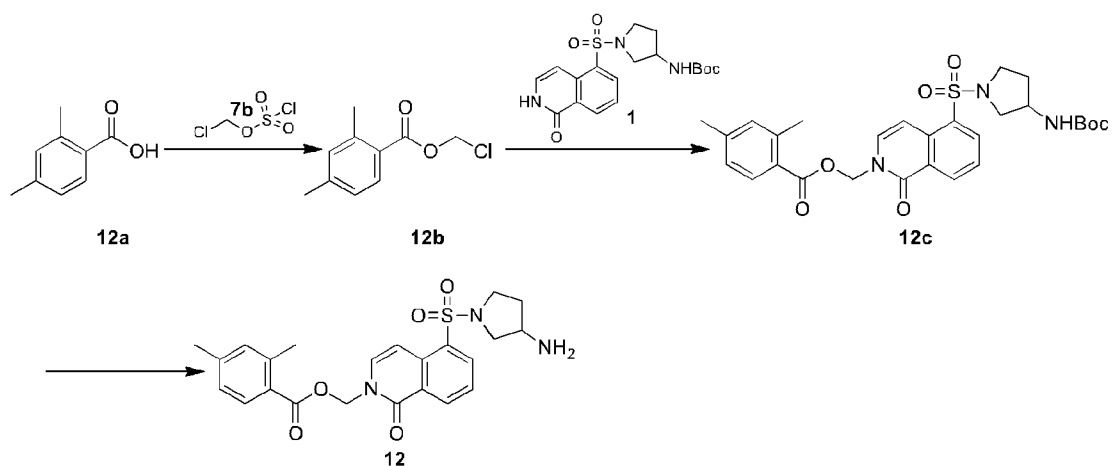
参照实施例 1 第三步得到化合物 11 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ = 8.72 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.68 - 7.84 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 6.23 (s, 2 H), 3.84 (s, 1 H), 3.49 - 3.64 (m, 2 H), 3.39 (d, J = 15.2 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.30 (s, 1 H), 1.97 (s, 1 H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺442, 实测值 442。

化合物 11 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 11。

实施例 6: 化合物 12



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 12b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.05 - 7.15 (m, 2 H), 5.95 (s, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H)。

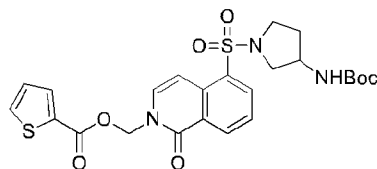
第二步

参照实施例 1 第二步得到化合物 12c。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺578, 实测值 578。

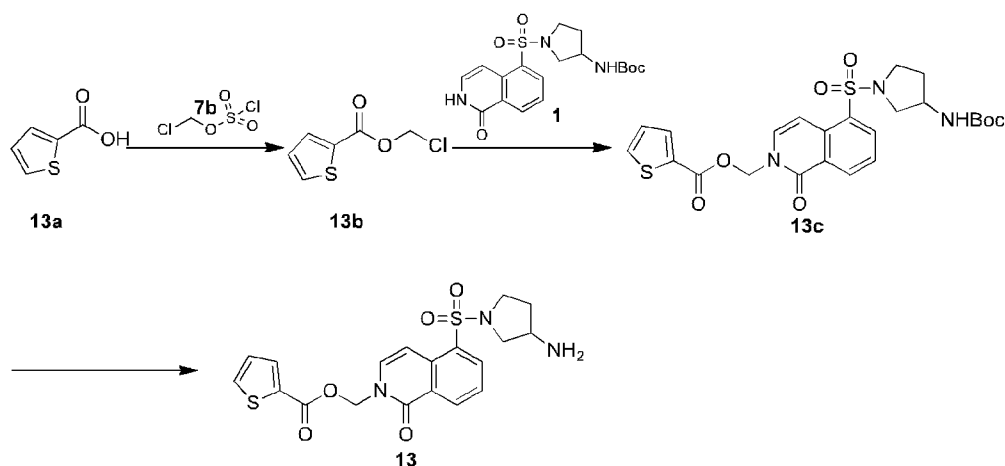
第三步

参照实施例 1 第三步得到化合物 12。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.40 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.83 (dd, *J* = 18.2, 8.0 Hz, 2 H), 7.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.20 (s, 2 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 2 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.24 - 2.34 (m, 1 H), 1.90 - 2.03 (m, 1 H)。 MS-ESI 计算值[M+H]⁺456, 实测值 456。

实施例 7: 化合物 13



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 13b。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ = 7.79 - 7.85 (m, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 5.79 - 5.90 (m, 2 H)

第二步

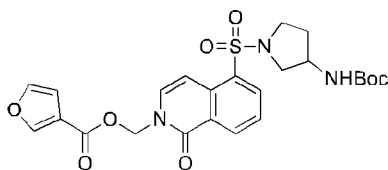
参照实施例 1 第二步得到化合物 13c。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺556, 实测值 556。

第三步

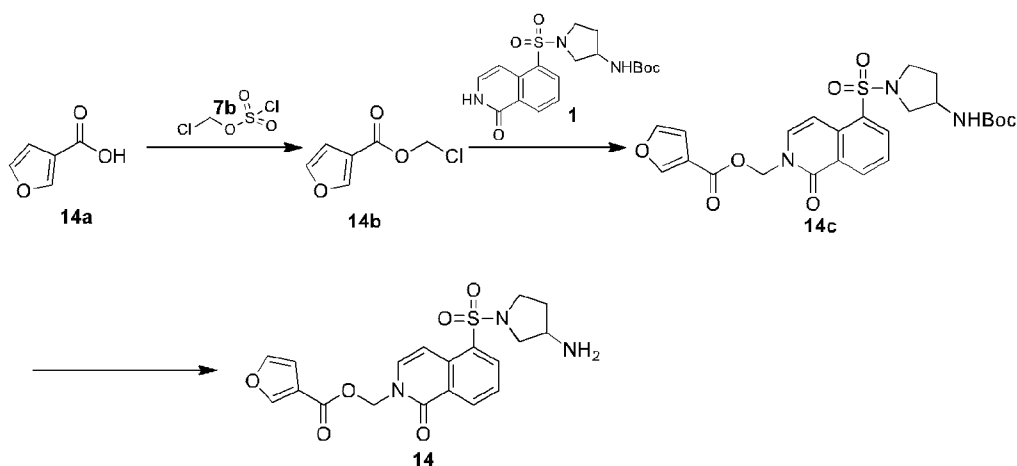
参照实施例 1 第三步得到化合物 13 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz,CD₃OD) δ = 8.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 3.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.83 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.69 - 7.79 (m, 2 H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1 H), 6.21 (s, 2 H), 3.70 - 3.83 (m, 1 H), 3.48 - 3.65 (m, 2 H), 3.33-3.35 (m, 2 H), 2.21 - 2.35 (m, 1 H), 1.84 - 1.99 (m, 1 H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺434, 实测值 434。

化合物 13 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 13。

实施例 8: 化合物 14



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 14b。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ = 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1 H), 5.81 (s, 2 H)。

第二步

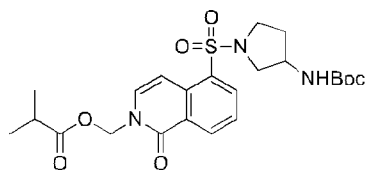
参照实施例 1 第二步得到化合物 14c。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺540, 实测值 540。

第三步

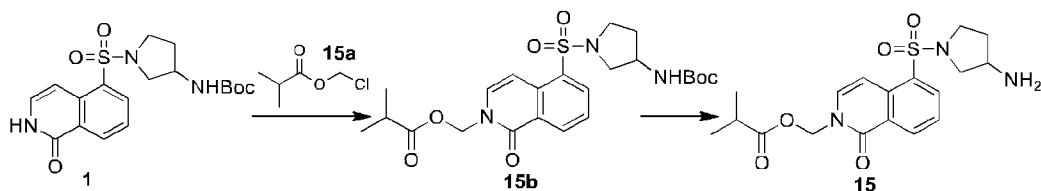
参照实施例 1 第三步得到化合物 14 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ = 8.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 8.23 - 8.26 (m, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 2 H), 7.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.80 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 3.74 - 3.83 (m, 1 H), 3.50 - 3.62 (m, 2 H), 3.34 - 3.38 (m, 1 H), 3.29 - 3.32 (m, 1 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺418, 实测值 418。

化合物 14 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 14。

实施例 9: 化合物 15



合成路线:



第一步

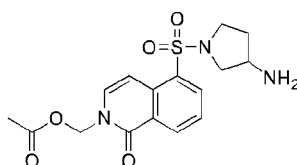
参照实施例1第二步得到化合物**15b**。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺516，实测值516。

第二步

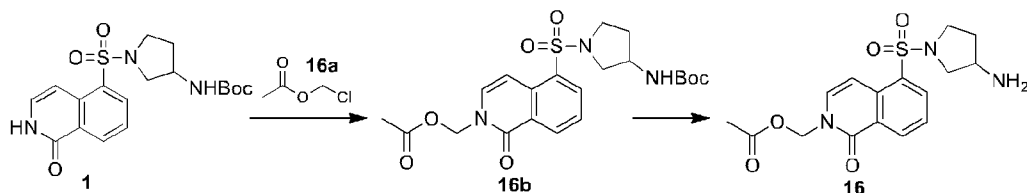
参照实施例1第三步得到化合物**15**的甲酸盐。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ = 8.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.37 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 3.76 - 3.89 (m, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 2 H), 3.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 2.62 (spt, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 2.22 - 2.37 (m, 1 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 6 H), 0.00 - 0.00 (m, 1 H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺394，实测值394。

化合物**15**的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**15**。

实施例 10：化合物 16



合成路线：



第一步

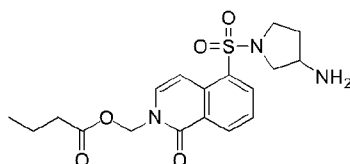
参照实施例 1 第二步得到化合物**16b**。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ = 8.72 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 8.32 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 2 H), 5.95 (s, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 3.37 - 3.61 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.09 - 2.18 (m, 4 H), 1.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 1.42 (s, 9 H)。

第二步

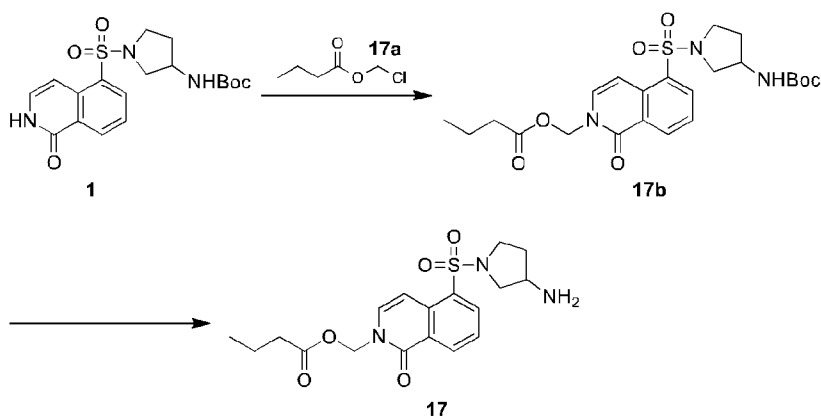
参照实施例 1 第三步得到化合物**16**的甲酸盐。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ = 8.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.37 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 3.75 - 3.88 (m, 1 H), 3.46 - 3.63 (m, 2 H), 3.32 - 3.43 (m, 2 H), 2.21 - 2.36 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.86 - 2.01 (m, 1 H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺366，实测值 366。

化合物**16**的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**16**。

实施例 11: 化合物 17



合成路线:



第一步

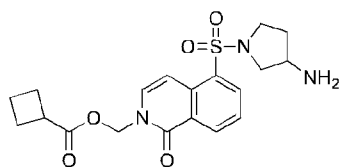
参照实施例 1 第二步得到化合物 17b。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ = 8.66 - 8.78 (m, 1 H), 8.31 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 2 H), 5.96 (s, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 4.14 - 4.30 (m, 1 H), 3.36 - 3.64 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.14 (td, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.63 - 1.70 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H)。

第二步

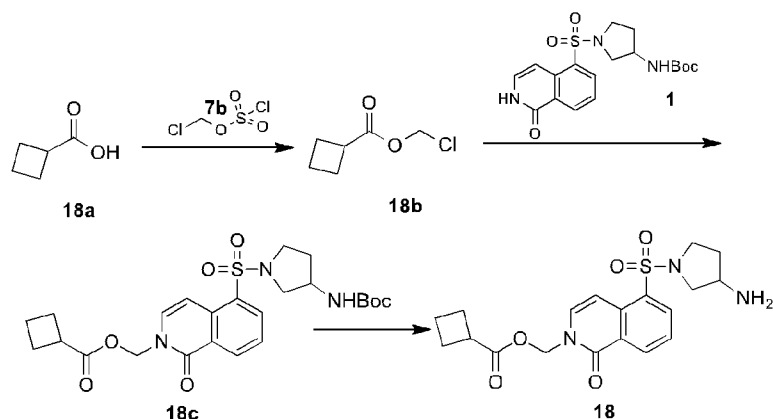
参照实施例 1 第三步得到化合物 17 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ = 8.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 3.73 - 3.89 (m, 1 H), 3.46 - 3.64 (m, 2 H), 3.32 - 3.41 (m, 2 H), 2.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.18 - 2.30 (m, 1 H), 1.84 - 1.98 (m, 1 H), 1.64 (sxt, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H)。MS-ESI 计算值 [M + H]⁺ 394, 实测值 394。

化合物 17 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 17。

实施例 12: 化合物 18



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 18b。

第二步

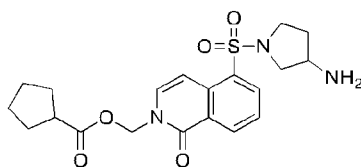
参照实施例 1 第二步得到化合物 18c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.28 - 8.35 (m, 1 H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 2 H), 5.90 - 6.03 (m, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.17 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 3.38 - 3.60 (m, 2 H), 3.15 - 3.36 (m, 3 H), 2.13 - 2.37 (m, 5 H), 1.81 - 2.02 (m, 3 H), 1.43 (s, 9 H)。

第三步

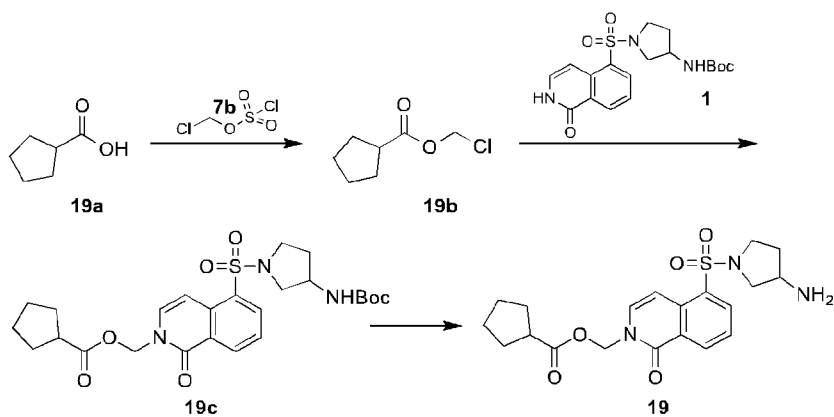
参照实施例 1 第三步得到化合物 18 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.37 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 3.74 - 3.87 (m, 1 H), 3.45 - 3.64 (m, 2 H), 3.32 - 3.38 (m, 2 H), 3.14 - 3.27 (m, 1 H), 2.14 - 2.36 (m, 5 H), 1.83 - 2.07 (m, 3 H)。MS-ESI 计算值[M + H]⁺406, 实测值 406。

化合物 18 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 18。

实施例 13: 化合物 19



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 19b。

第二步

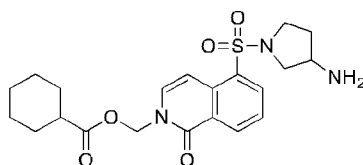
参照实施例 1 第二步得到化合物 19c。MS-ESI 计算值 $[M + Na]^+$ 542，实测值 542。

第三步

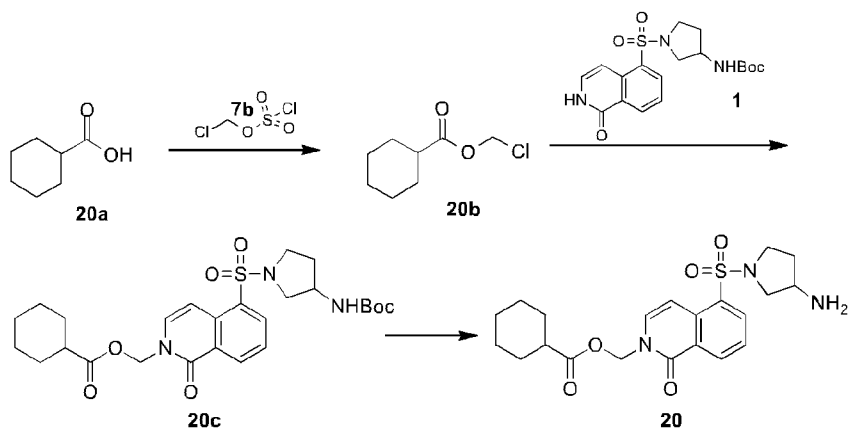
参照实施例 1 第三步得到化合物 19 的甲酸盐。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2 H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 4.62 (s, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.51 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1 H), 3.38 (dd, J = 10.8, 4.0 Hz, 1 H), 2.76 - 2.86 (m, 1 H), 2.19 - 2.35 (m, 1 H), 1.84 - 2.01 (m, 3 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 1.53 - 1.72 (m, 4 H)。MS-ESI 计算值 $[M + H]^+$ 420，实测值 420。

化合物 19 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 19。

实施例 14：化合物 20



合成路线：



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 20b。

第二步

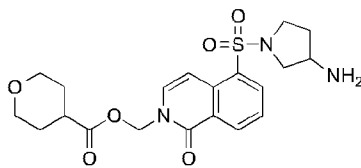
参照实施例 1 第二步得到化合物 20c。

第三步

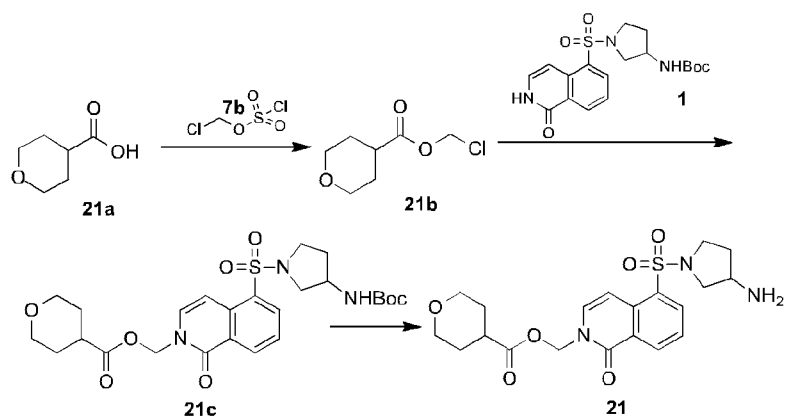
参照实施例 1 第三步得到化合物 20 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 3.71 - 3.83 (m, 1 H), 3.46 - 3.65 (m, 2 H), 2.40 (tt, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1 H), 2.21 - 2.33 (m, 1 H), 1.85 - 2.00 (m, 3 H), 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 1.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 1.22 - 1.50 (m, 5 H)。MS-ESI 计算值[M + H]⁺434, 实测值 434。

化合物 20 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 20。

实施例 15: 化合物 21



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 21b。

第二步

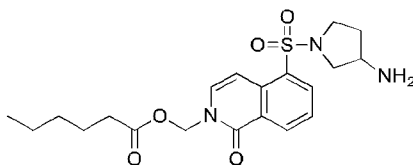
参照实施例 1 第二步得到化合物 21c。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.70 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1 H), 8.26 - 8.35 (m, 1 H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.45 (m, 2 H), 5.97 (s, 2 H), 4.59 - 4.83 (m, 1 H), 4.06 - 4.29 (m, 1 H), 3.94 (dt, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 2 H), 3.48 - 3.54 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 3.16 - 3.33 (m, 2 H), 2.56 - 2.69 (m, 1 H), 2.08 - 2.20 (m, 1 H), 1.74 - 1.84 (m, 6 H), 1.34 - 1.43 (m, 9 H)。

第三步

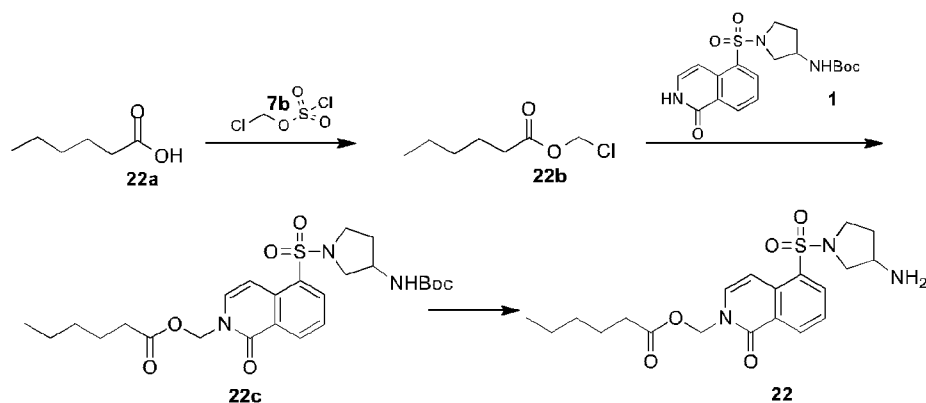
参照实施例 1 第三步得到化合物 21 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 3.89 (dt, *J* = 11.7, 3.5 Hz, 2 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 2 H), 3.43 (td, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 2 H), 3.35 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 2.59 - 2.73 (m, 1 H), 2.18 - 2.33 (m, 1 H), 1.92 (td, *J* = 13.5, 5.8 Hz, 1 H), 1.61 - 1.87 (m, 5 H)。MS-ESI 计算值[M + H]⁺436, 实测值 436。

化合物 21 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 21。

实施例 16: 化合物 22



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 22b。

第二步

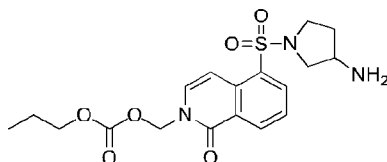
参照实施例 1 第二步得到化合物 22c。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.72 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1 H), 8.32 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 2 H), 5.96 (s, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 3.36 - 3.64 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.14 (dq, *J* = 14.4, 6.6 Hz, 1 H), 1.75 - 1.91 (m, 1 H), 1.65 - 1.68 (m, 1 H), 1.59 - 1.62 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 1.27 - 1.33 (m, 4 H), 0.78 - 0.89 (m, 3 H)。

第三步

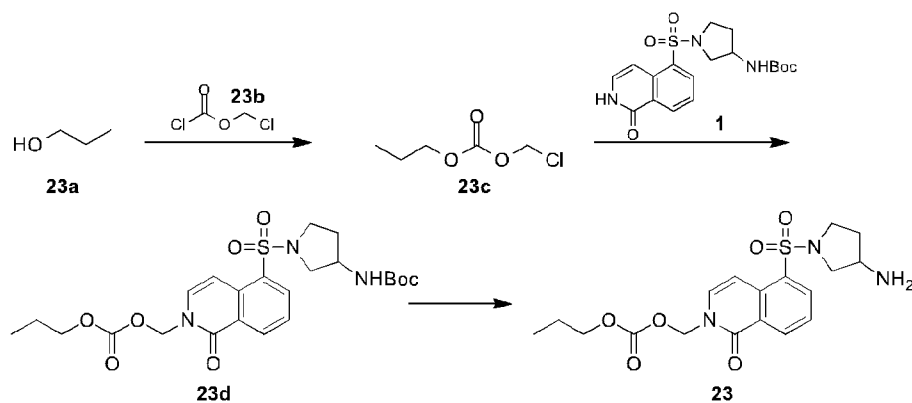
参照实施例 1 第三步得到化合物 22 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 4.57 (s, 1 H), 3.71-3.74 (m, 1 H), 3.46 - 3.64 (m, 2 H), 2.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.23-2.24 (m, 1 H), 1.88-1.89 (m, 1 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 1.27-1.30 (m, 5 H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。 MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 422, 实测值 422。

化合物 22 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 22。

实施例 17: 化合物 23



合成路线:



第一步

将化合物 **23b**(1.0 g, 7.76 mmol)和吡啶(920 mg, 11.6 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 0 摄氏度下滴加入化合物 **23a**(466 mg, 7.76 mmol), 30 摄氏度下搅拌 16 小时。反应液中加入盐酸(1M, 10mL), 搅拌 5 分钟, 有机相分离, 用水(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩得到化合物 **23c**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.73 (s, 2 H), 4.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 1.73 (sxt, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

第二步

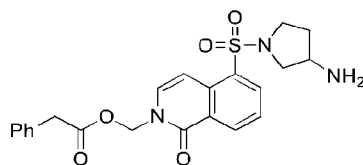
参照实施例 1 第二步得到化合物 **23d**。MS-ESI 计算值[M + Na]⁺532, 实测值 532。

第三步

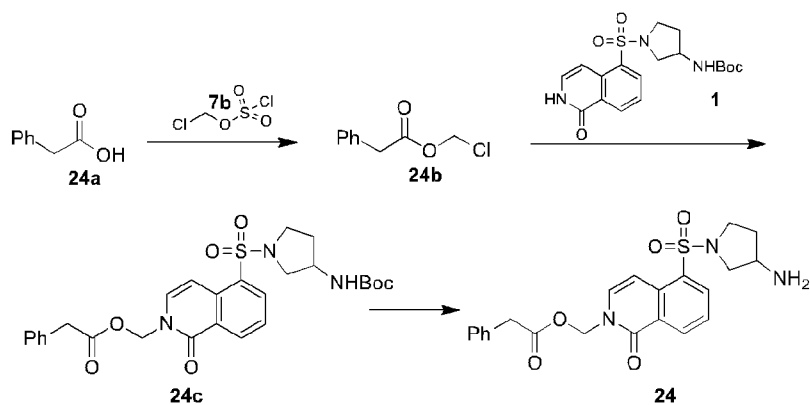
参照实施例 1 第三步得到化合物 **23** 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 4.58 (s, 1 H), 4.13 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.76 - 3.88 (m, 1 H), 3.46 - 3.64 (m, 2 H), 3.34 - 3.40 (m, 1 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 1.94 (td, *J* = 13.6, 5.8 Hz, 1 H), 1.68 (sxt, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H)。MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 410, 实测值 410。

化合物 **23** 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 **23**。

实施例 18: 化合物 24



合成路线:



第一步

参照实施例 1 第一步得到化合物 24b。

第二步

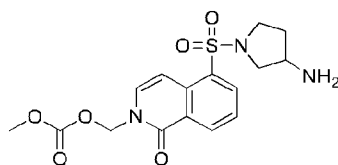
参照实施例 1 第二步得到化合物 24c。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.32 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 3 H), 7.27 - 7.32 (m, 4 H), 5.97 (s, 2 H), 4.53 - 4.75 (m, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.37 - 3.60 (m, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 2.08 - 2.24 (m, 1 H), 1.77 - 1.91 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H)。

第三步

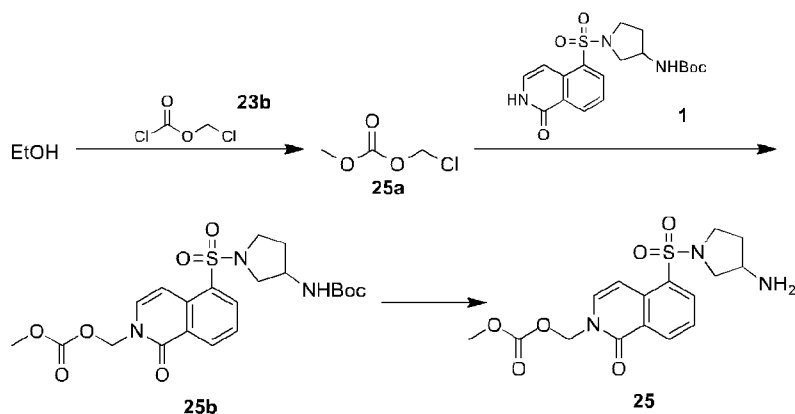
参照实施例 1 第三步得到化合物 24 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.16 - 7.32 (m, 4 H), 6.00 (s, 2 H), 3.74 - 3.85 (m, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.46 - 3.61 (m, 2 H), 3.33 - 3.38 (m, 1 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 2.18 - 2.33 (m, 1 H), 1.83 - 2.02 (m, 1 H)。MS-ESI 计算值[M + Na]⁺ 464, 实测值 464。

化合物 24 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 24。

实施例 19: 化合物 25



合成路线:



第一步

参照实施例 17 第一步得到化合物 25a。

第二步

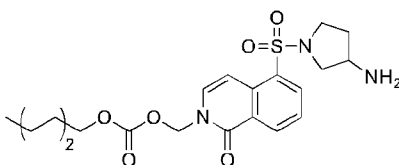
参照实施例 1 第二步得到化合物 25b。MS-ESI 计算值[M + Na]⁺504，实测值 504。

第三步

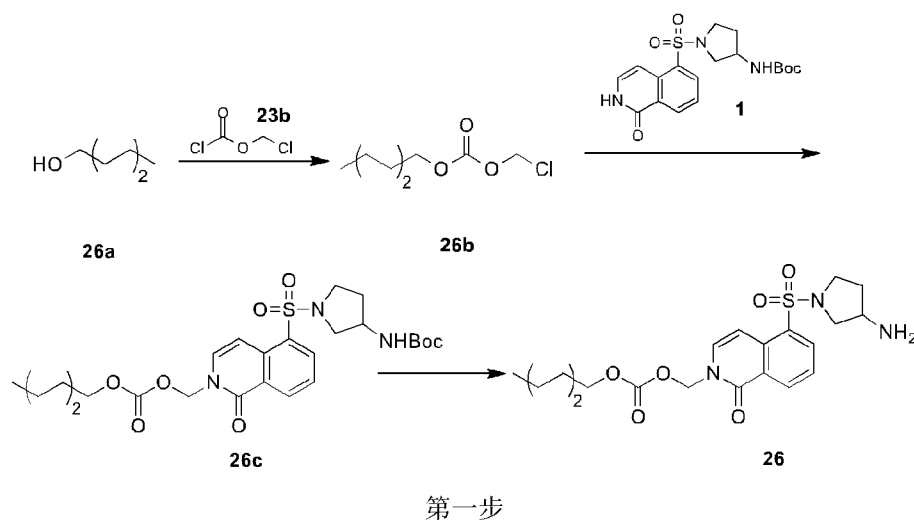
参照实施例 1 第三步得到化合物 25 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.68 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.38 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 3.83 - 3.90 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.44 - 3.59 (m, 2 H), 3.37 - 3.42 (m, 1 H), 2.23 - 2.37 (m, 1 H), 1.97 (td, J = 13.6, 6.0 Hz, 1 H)。MS-ESI 计算值[M + H]⁺382，实测值 382。

化合物 25 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 25。

实施例 20：化合物 26



合成路线：



参照实施例 17 第一步得到化合物 26b。

第二步

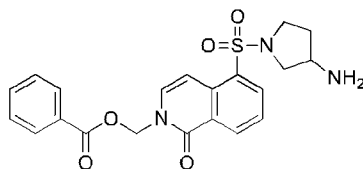
参照实施例 1 第二步得到化合物 26c。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 2 H), 5.98 (s, 2 H), 4.65 (s, 1 H), 4.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.46 (d, *J* = 18.0 Hz, 2 H), 3.28 (s, 2 H), 2.14 (dq, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1 H), 1.84 (s, 1 H), 1.64 - 1.72 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.27 - 1.37 (m, 6 H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。

第三步

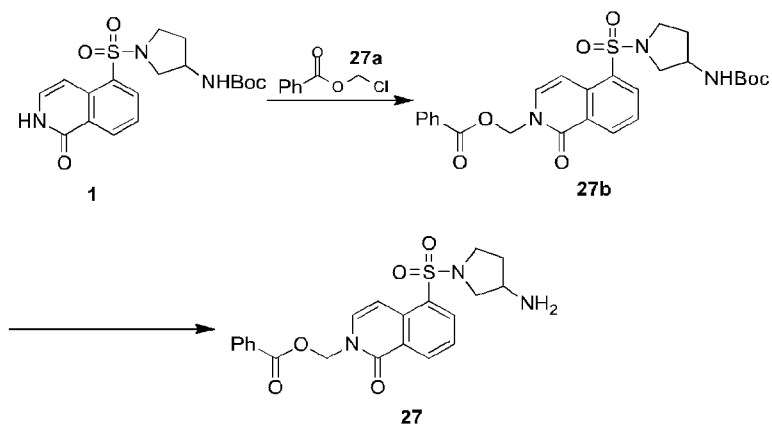
参照实施例 1 第三步得到化合物 26 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 4.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.76 - 3.85 (m, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 2 H), 3.32 - 3.40 (m, 2 H), 2.22 - 2.39 (m, 1 H), 1.89 - 1.99 (m, 1 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.30 - 1.40 (m, 6 H), 0.83 - 0.94 (m, 3 H)。MS-ESI 计算值[M + H]⁺ 452, 实测值 452。

化合物 26 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 26。

实施例 21: 化合物 27



合成路线:



第一步

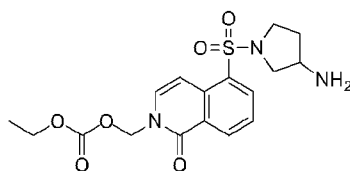
参照实施例 1 第二步得到化合物 **27b**。MS-ESI 计算值 $[M+Na]^+$ 550, 实测值 550。

第二步

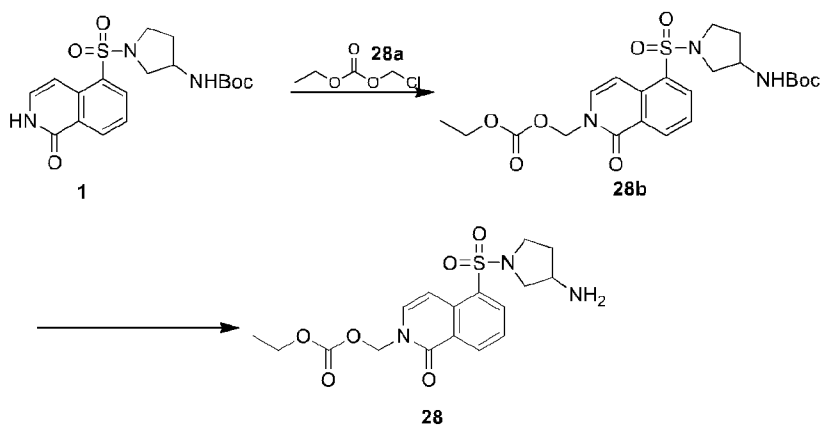
参照实施例 1 第三步得到化合物 **27** 的甲酸盐。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.73 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 3 H), 7.45 (dt, J = 7.8, 3.8 Hz, 3 H), 6.22 (s, 2 H), 3.62 (s, 1 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.31 - 3.42 (m, 1 H), 3.10 (dd, J = 9.9, 4.1 Hz, 1 H), 2.03 - 2.22 (m, 2 H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 428, 实测值 428。

化合物 **27** 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 **27**。

实施例 22: 化合物 28



合成路线:



第一步

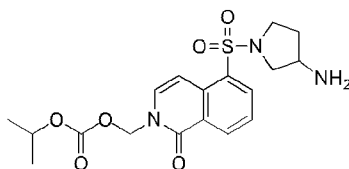
参照实施例 1 第二步得到化合物 **28b**。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺518，实测值 518。

第二步

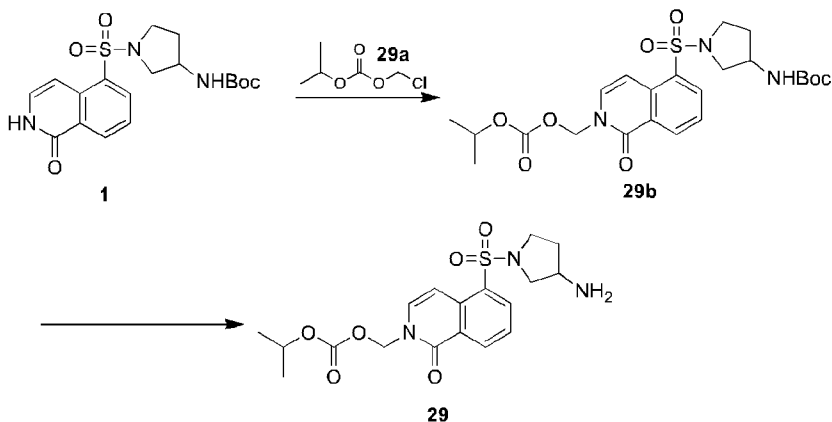
参照实施例 1 第三步得到化合物 **28** 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, 氘代丙酮) δ ppm 8.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 8.43 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.64 - 7.74 (m, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.03 (d, *J* = 1.0 Hz, 2 H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.16 (t, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 3.59 (dd, *J* = 9.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.45 - 3.52 (m, 2 H), 3.22 (dd, *J* = 9.8, 3.9 Hz, 1 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H), 1.76 (td, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1 H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺396，实测值 396。

化合物 **28** 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 **28**。

实施例 23：化合物 29



合成路线：



第一步

参照实施例 1 第二步得到化合物 **29b**。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺532，实测值 532。

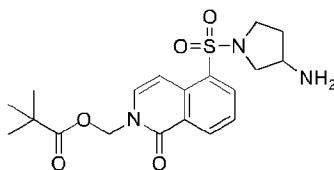
第二步

参照实施例 1 第三步得到化合物 **29** 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 3.76 - 3.88 (m, 1 H), 3.49 - 3.66 (m, 2 H), 3.28 - 3.40 (m, 3 H), 2.22 - 2.38 (m, 1 H), 1.87 - 2.01 (m, 1 H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 7 H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺410，实测值 410。

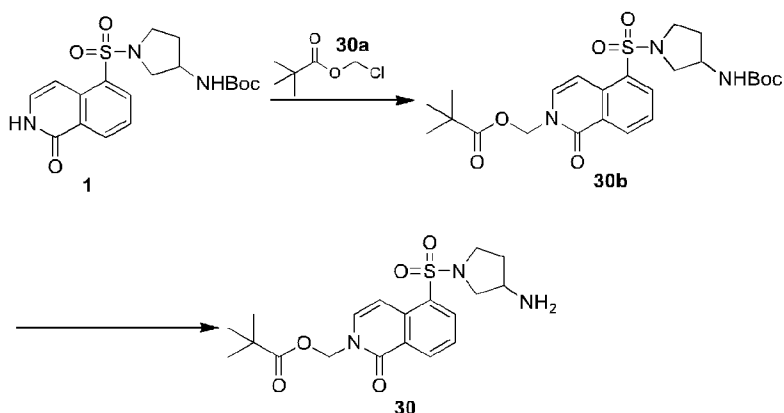
化合物 **29** 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯

萃取后浓缩干即可得到化合物 29。

实施例 24：化合物 30



合成路线：



第一步

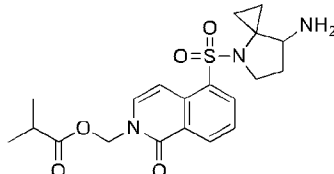
参照实施例 1 第二步得到化合物 30b。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺530，实测值 530。

第二步

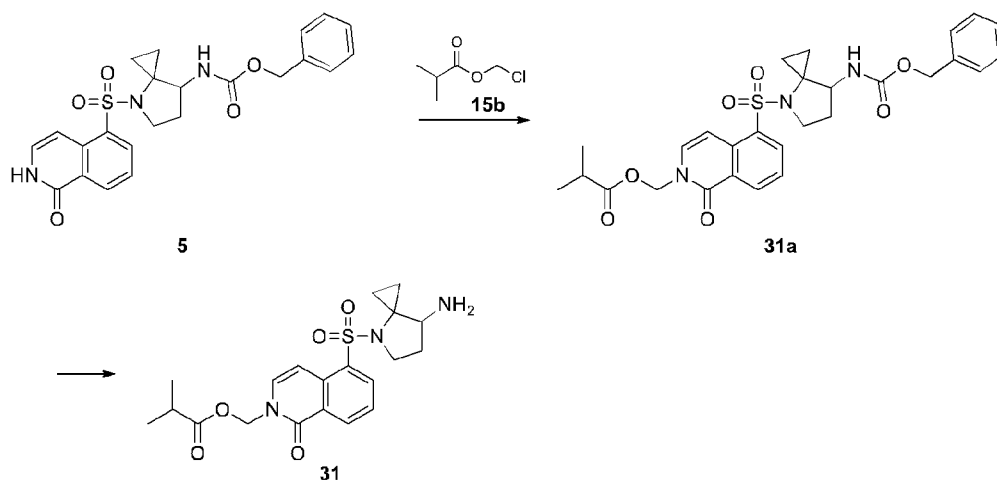
参照实施例 1 第三步得到化合物 30 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H), 5.87 (s, 2 H), 3.69 (s, 1 H), 3.50 (s, 1 H), 3.42 (s, 1 H), 3.26 (s, 2 H), 2.10 (s, 1 H), 1.85 (s, 1 H), 1.13 (s, 9 H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺408，实测值 408。

化合物 30 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 30。

实施例 25：化合物 31



合成路线：



第一步

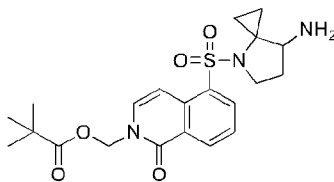
参照实施例 1 第二步得到化合物 31a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 554，实测值 554。

第二步

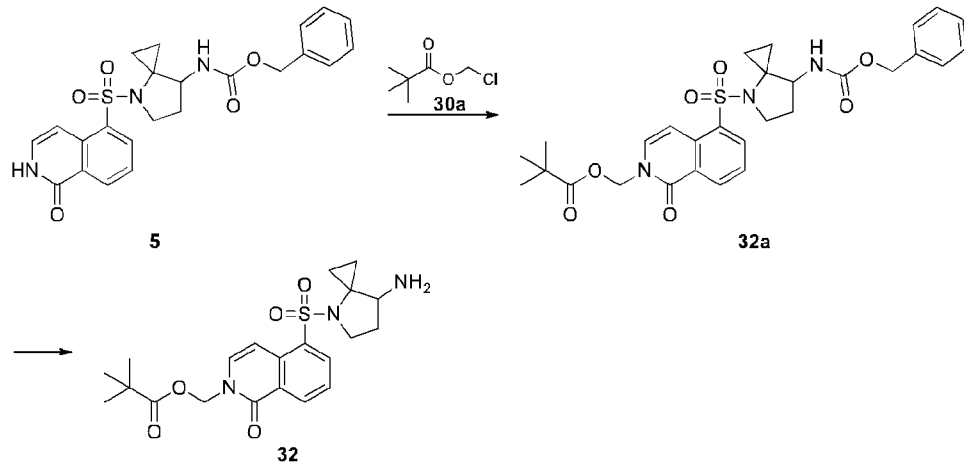
向微波管中加入三氟乙酸(1.0 mL)，将化合物31a (79 mg, 143 μmol)加入到微波管中，在60摄氏度下微波1小时。减压浓缩除去溶剂，粗产物经过高效液相色谱法(酸性，甲酸体系)纯化得到化合物31的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.41 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.23 - 1.17 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 7H), 0.80 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 420，实测值420。

化合物 31 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 31。

实施例 26：化合物 32



合成路线：



第一步

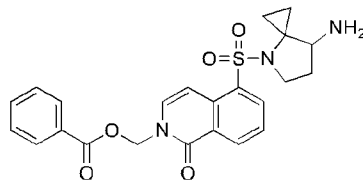
参照实施例1第二步得到化合物32a。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺590，实测值590。

第二步

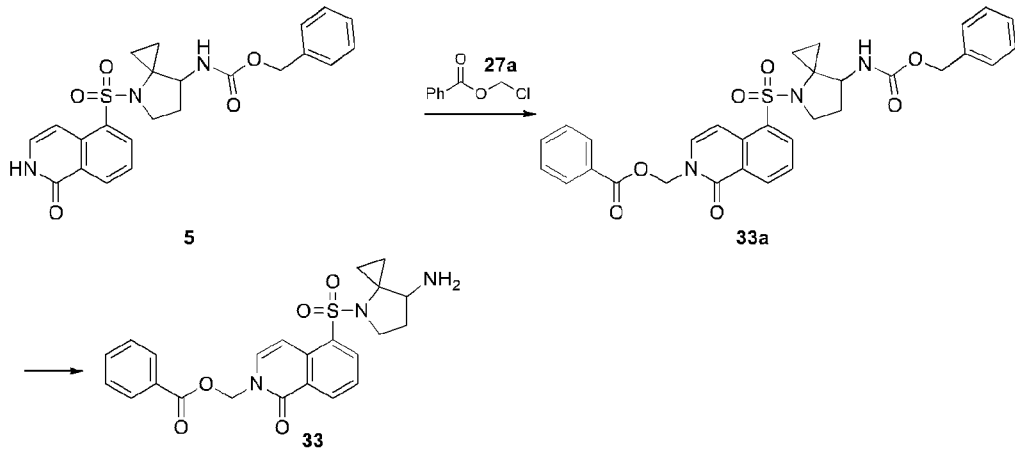
参照实施例25第二步得到化合物32的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 - 8.41 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.18 - 1.06 (m, 2H), 0.88 - 0.74 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 434，实测值434。

化合物 32 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 32。

实施例 27：化合物 33



合成路线：



第一步

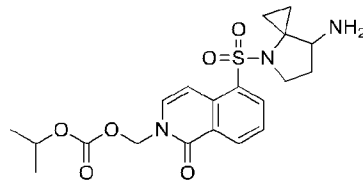
参照实施例1第二步得到化合物33a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺588，实测值588。

第二步

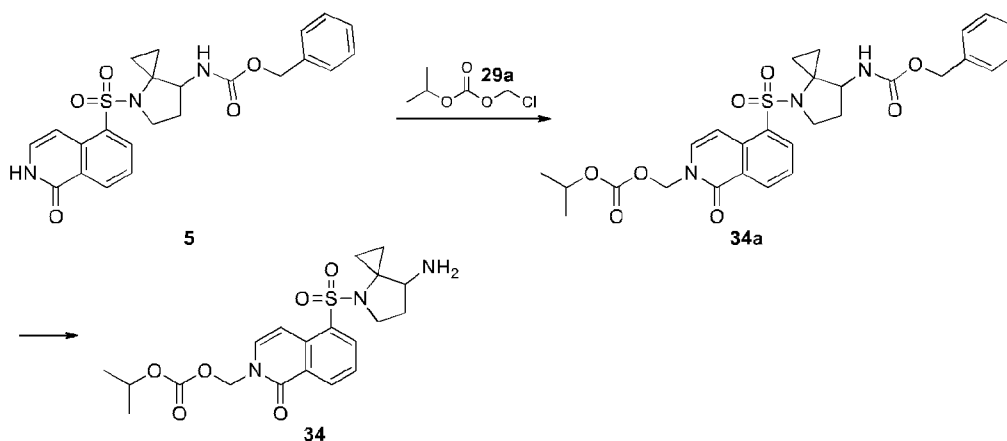
参照实施例25第二步得到化合物33的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 0.83 - 0.74 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 454，实测值454。

化合物 33 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 33。

实施例 28：化合物 34



合成路线：



第一步

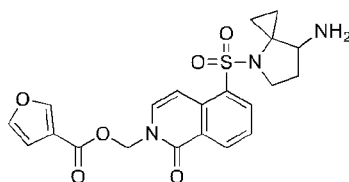
参照实施例1第二步得到化合物**34a**。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺592，实测值592。

第二步

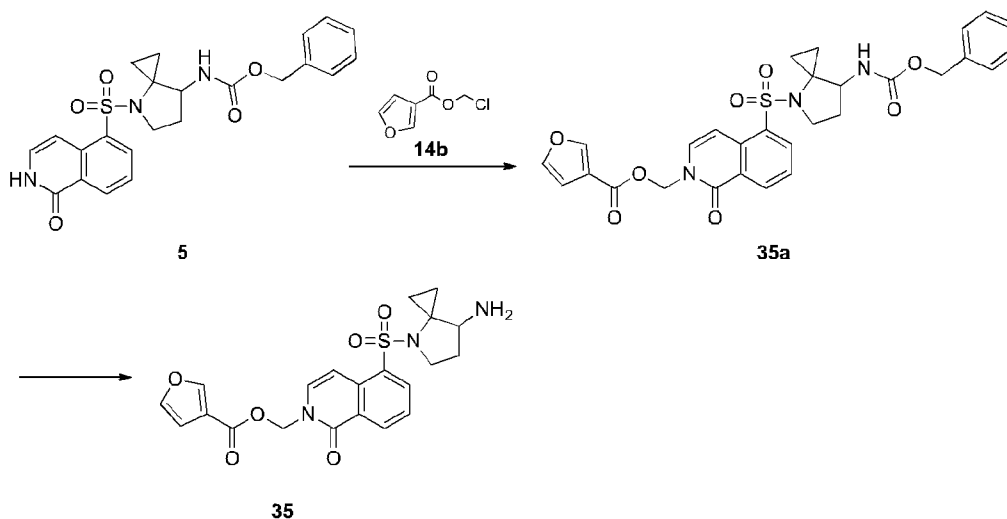
参照实施例25第二步得到化合物**34**的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.92 - 4.90 (m, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.18 - 1.02 (m, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 1H), 0.79 - 0.72 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺436，实测值436。

化合物**34**的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**34**。

实施例 29：化合物 35



合成路线：



第一步

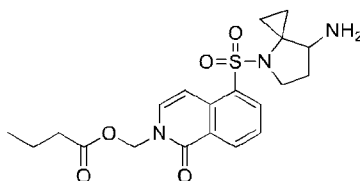
参照实施例 1 第二步得到化合物 35a。MS-ESI 计算值 $[M+Na]^+$ 600，实测值 600。

第二步

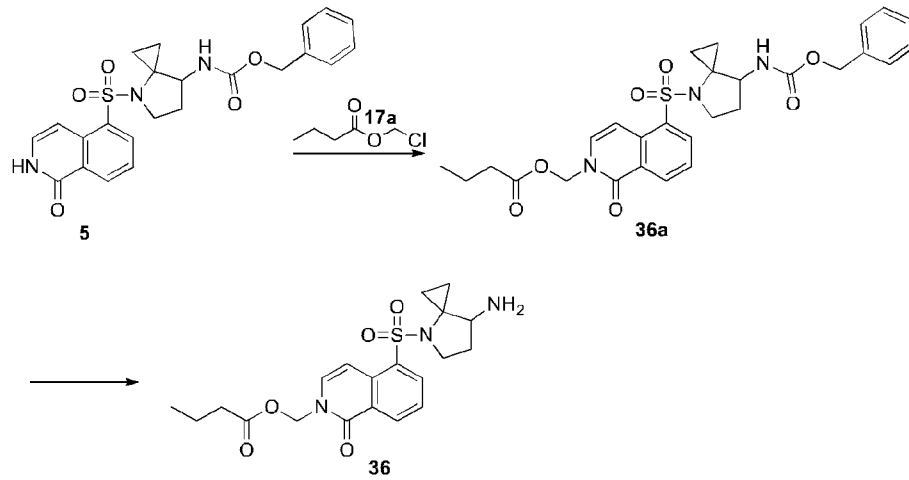
参照实施例 25 第二步得到化合物 35 的甲酸盐。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.44 - 8.41 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.60 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.26 - 1.08 (m, 2H), 0.87 - 0.74 (m, 2H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 444，实测值 444。

化合物 35 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 35。

实施例 30：化合物 36



合成路线：



第一步

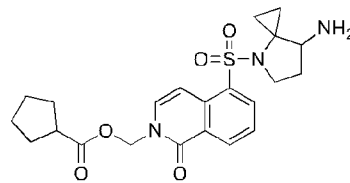
参照实施例1第二步得到化合物**36a**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 554，实测值554。

第二步

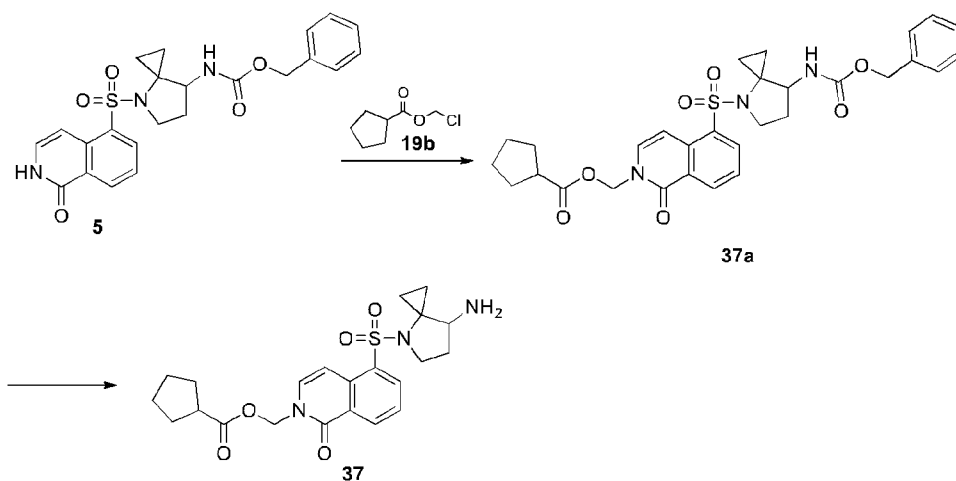
参照实施例25第二步得到化合物**36**的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.17 - 1.02 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 4H), 0.80 - 0.72 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 420，实测值420。

化合物**36**的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**36**。

实施例 31：化合物 37



合成路线：



第一步

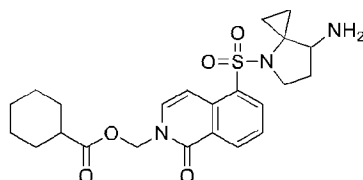
参照实施例1第二步得到化合物**37a**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 580，实测值580。

第二步

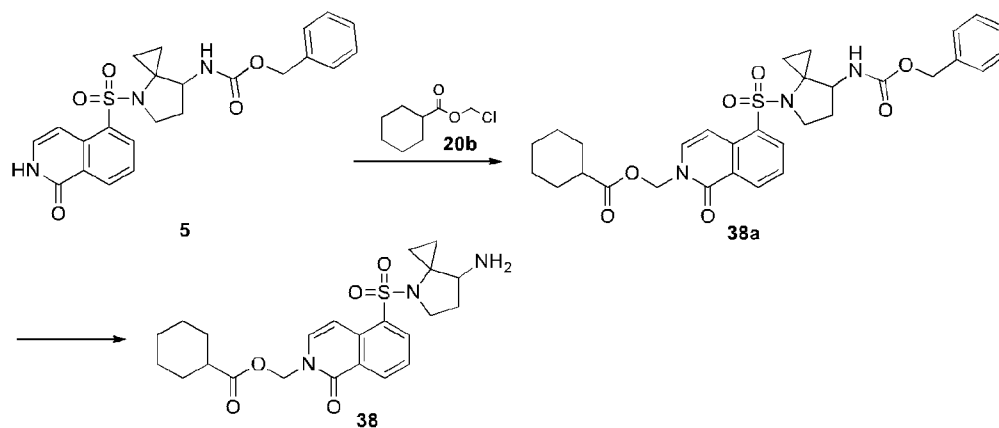
参照实施例25第二步得到化合物**37**的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 4H), 1.25 - 1.11 (m, 2H), 0.85 - 0.73 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 446，实测值446。

化合物**37**的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**37**。

实施例 32：化合物 38



合成路线：



第一步

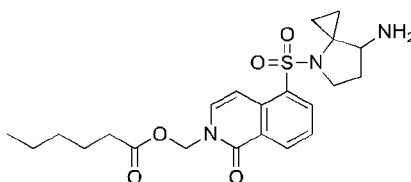
参照实施例1第二步得到化合物**38a**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 594，实测值594。

第二步

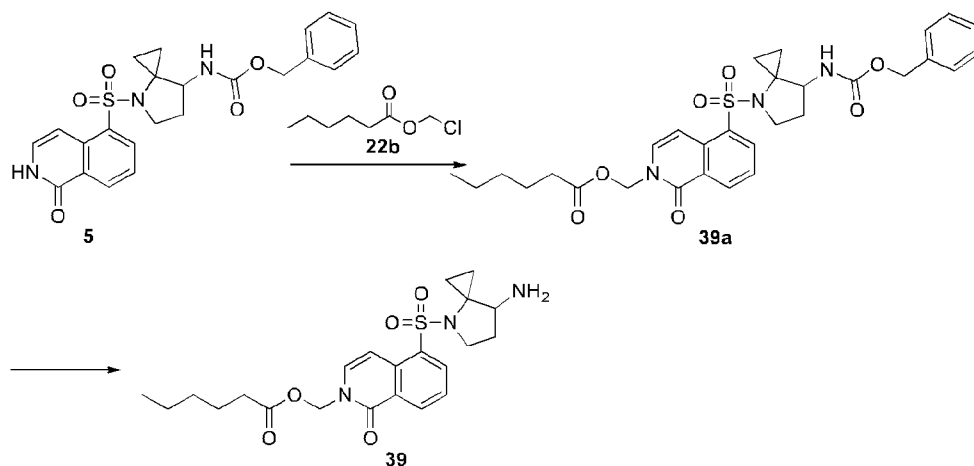
参照实施例25第二步得到化合物**38**的甲酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ = 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 1.88 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 3H), 1.63 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 3H), 1.09 - 0.94 (m, 3H), 0.75 - 0.67 (m, 1H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 460，实测值460。

化合物**38**的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**38**。

实施例 33：化合物 39



合成路线：



第一步

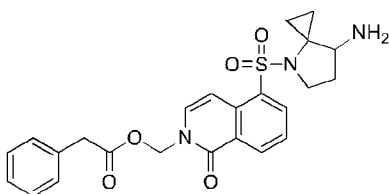
参照实施例1第二步得到化合物39a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 582，实测值582。

第二步

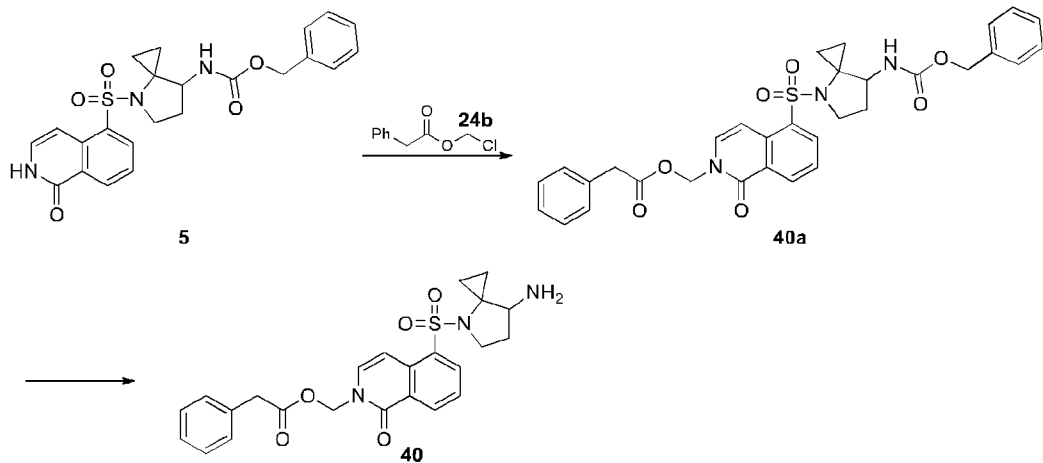
参照实施例25第二步得到化合物39。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.83 - 3.57 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.27 (dd, *J* = 3.6, 7.3 Hz, 4H), 1.16 - 1.06 (m, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 1H), 0.95 - 0.89 (m, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.73 - 0.63 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 448，实测值448。

化合物 39 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 39。

实施例 34：化合物 40



合成路线：



第一步

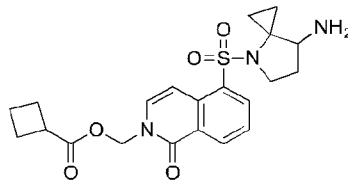
参照实施例1第二步得到化合物40a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 602，实测值602。

第二步

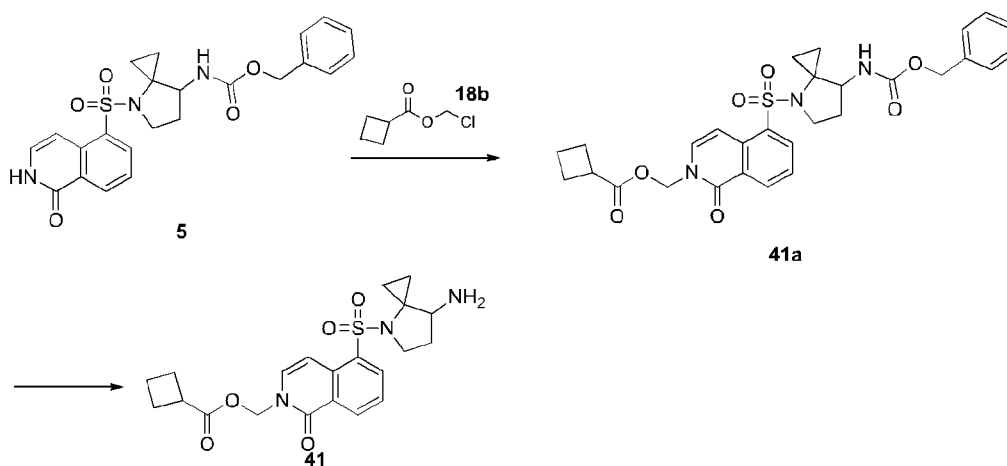
参照实施例25第二步得到化合物40的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.44 - 8.39 (m, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.16 - 1.99 (m, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 2H), 0.83 - 0.73 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 468，实测值468。

化合物 40 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 40。

实施例 35：化合物 41



合成路线：



第一步

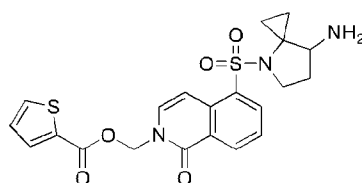
参照实施例1第二步得到化合物41a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 566，实测值566。

第二步

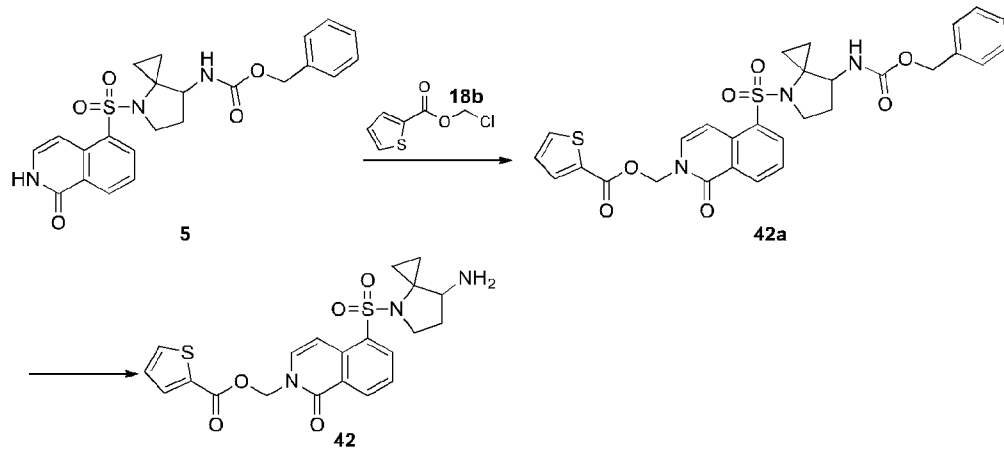
参照实施例25第二步得到化合物41的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 4H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.24 - 1.07 (m, 2H), 0.90 - 0.71 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 432，实测值432。

化合物 41 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 41。

实施例 36: 化合物 42



合成路线:



第一步

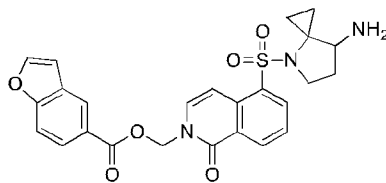
参照实施例1第二步得到化合物42a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺594，实测值594。

第二步

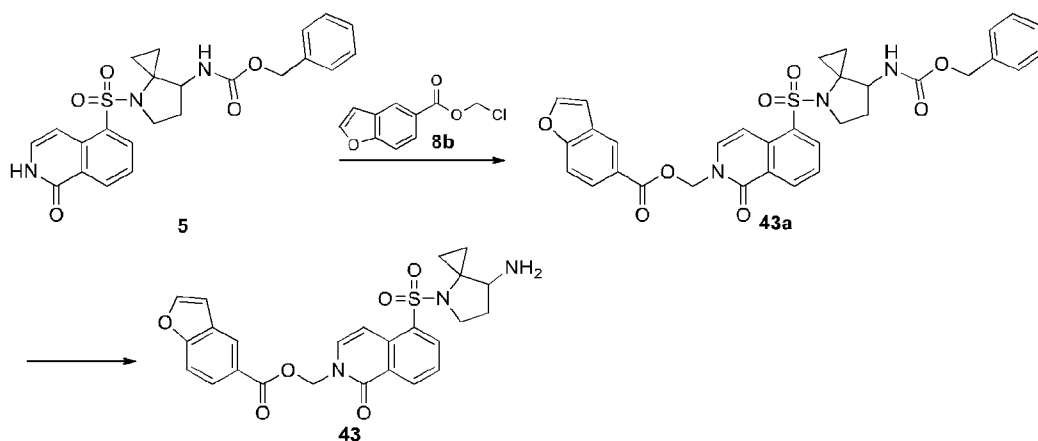
参照实施例25第二步得到化合物42的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 - 8.41 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.27 - 1.06 (m, 2H), 0.88 - 0.72 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 460，实测值460。

化合物 42 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 42。

实施例 37：化合物 43



合成路线：



第一步

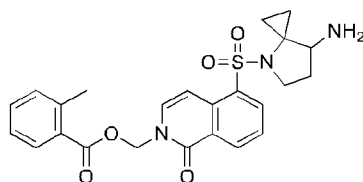
参照实施例1第二步得到化合物**43a**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 628，实测值628。

第二步

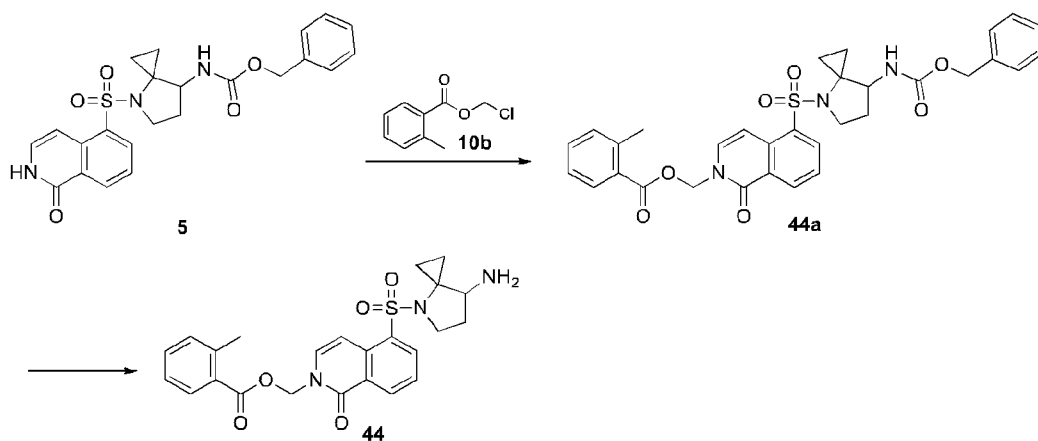
参照实施例25第二步得到化合物**43**的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 - 8.41 (m, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.10 - 3.96 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.26 - 1.04 (m, 2H), 0.89 - 0.72 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 494，实测值494。

化合物**43**的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**43**。

实施例 38：化合物 44



合成路线：



第一步

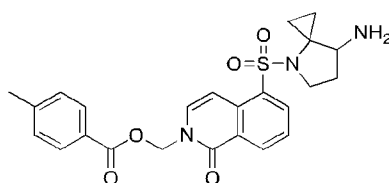
参照实施例1第二步得到化合物**44a**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 602，实测值602。

第二步

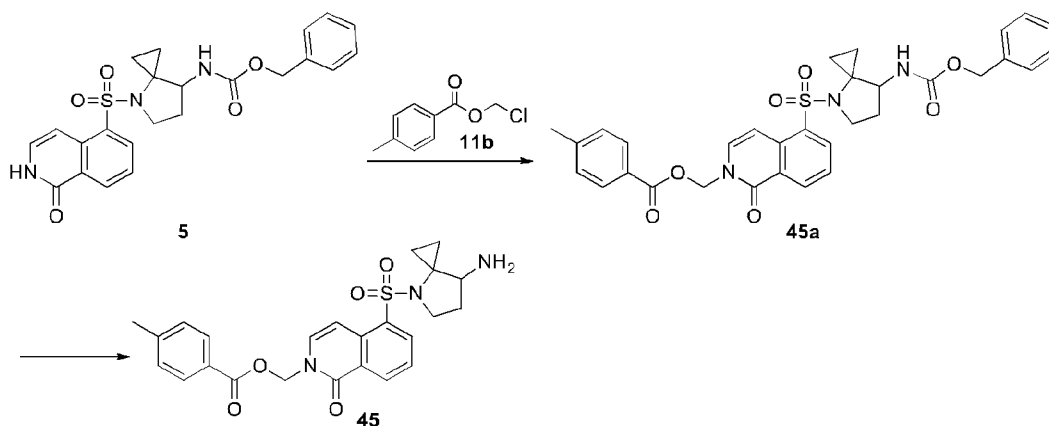
参照实施例25第二步得到化合物**44**的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 6.20 (s, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 2H), 0.86 - 0.75 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 468，实测值468。

化合物**44**的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**44**。

实施例 39：化合物 45



合成路线：



第一步

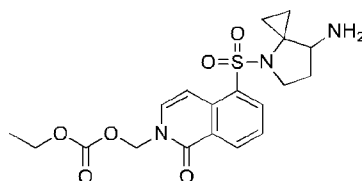
参照实施例1第二步得到化合物**45a**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 602，实测值602。

第二步

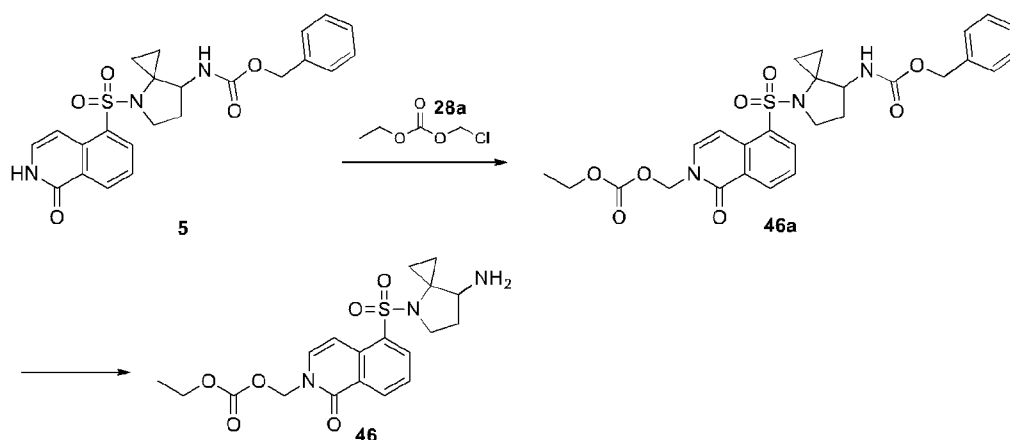
参照实施例25第二步得到化合物**45**的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.26 - 1.08 (m, 2H), 0.86 - 0.74 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 468，实测值468。

化合物**45**的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**45**。

实施例 40：化合物 46



合成路线：



第一步

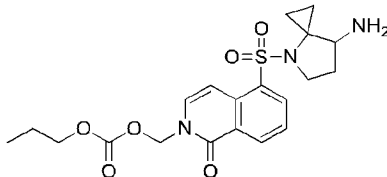
参照实施例1第二步得到化合物**46a**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 556，实测值556。

第二步

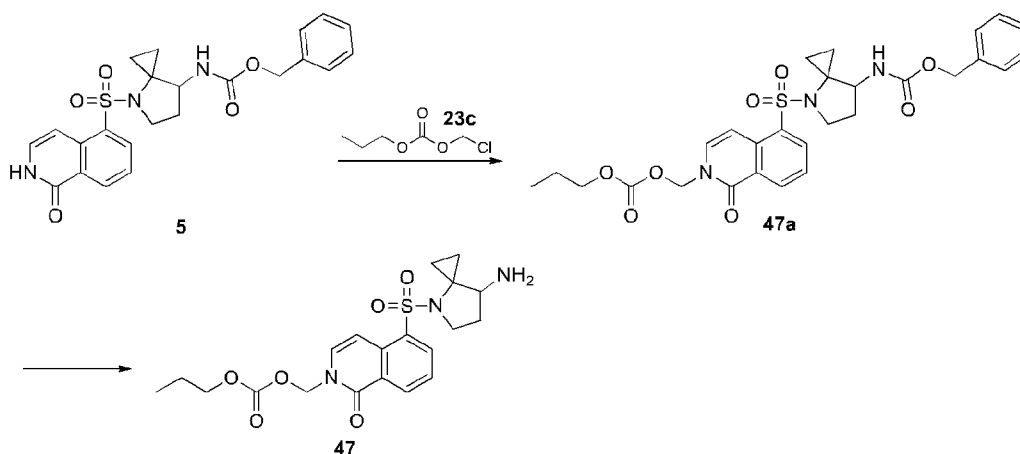
参照实施例25第二步得到化合物**46**的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 - 1.11 (m, 2H), 0.88 - 0.76 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 422，实测值422。

化合物 46 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 46。

实施例 41：化合物 47



合成路线：



第一步

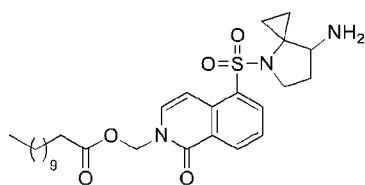
参照实施例1第二步得到化合物47a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 570，实测值570。

第二步

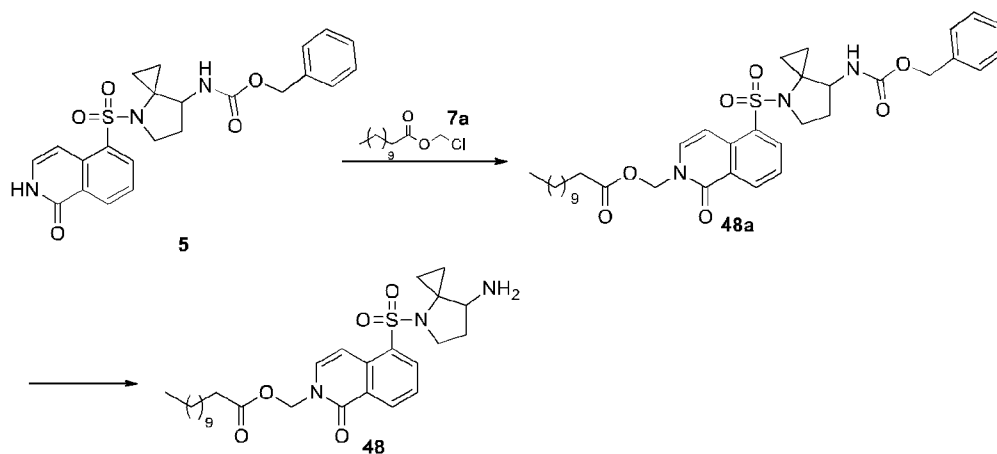
参照实施例25第二步得到化合物47的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.01 - 5.94 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 9.0 Hz, 2H)。计算值[M+H]⁺ 436，实测值436。

化合物 47 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 47。

实施例 42：化合物 48



合成路线:



第一步

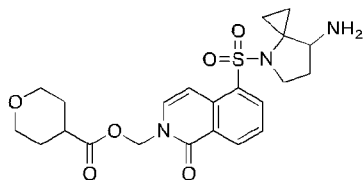
参照实施例1第二步得到化合物**48a**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 666, 实测值666。

第二步

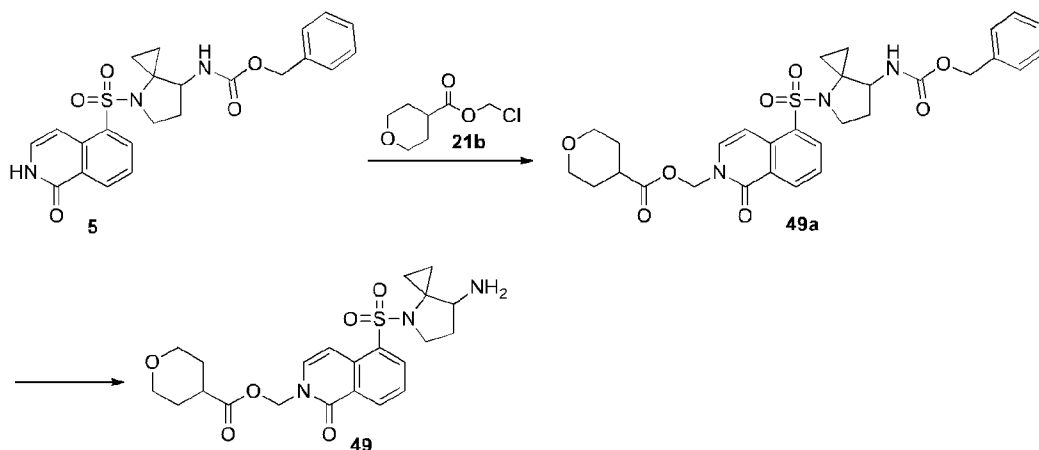
参照实施例25第二步得到化合物**48**的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.30 - 1.15 (m, 18H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.83 - 0.73 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺532, 实测值532。

化合物**48**的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**48**。

实施例 43: 化合物 49



合成路线:



第一步

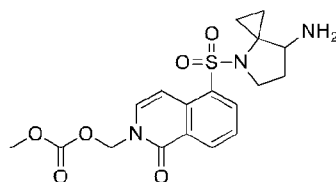
参照实施例1第二步得到化合物49a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺596，实测值596。

第二步

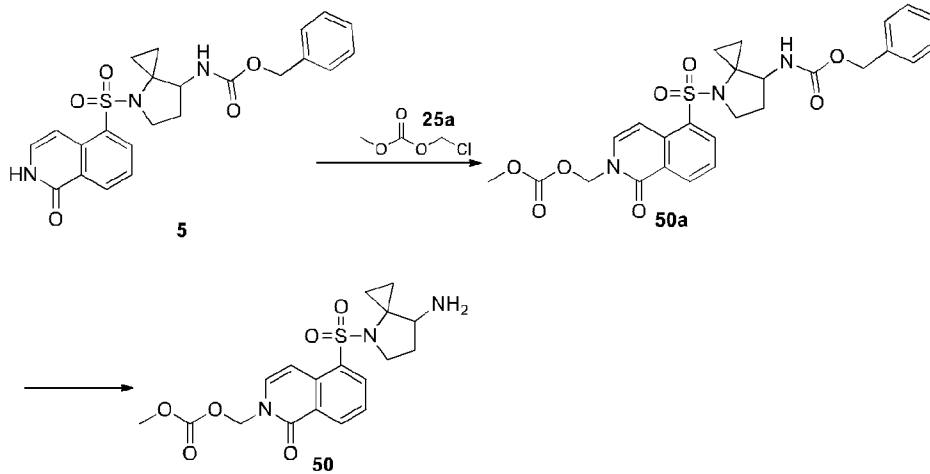
参照实施例25第二步得到化合物49的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺462，实测值462。

化合物 49 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 49。

实施例 44：化合物 50



合成路线：



第一步

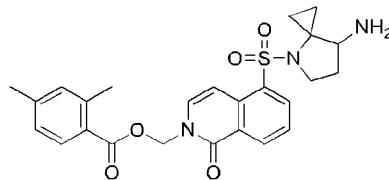
参照实施例1第二步得到化合物**50a**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺542，实测值542。

第二步

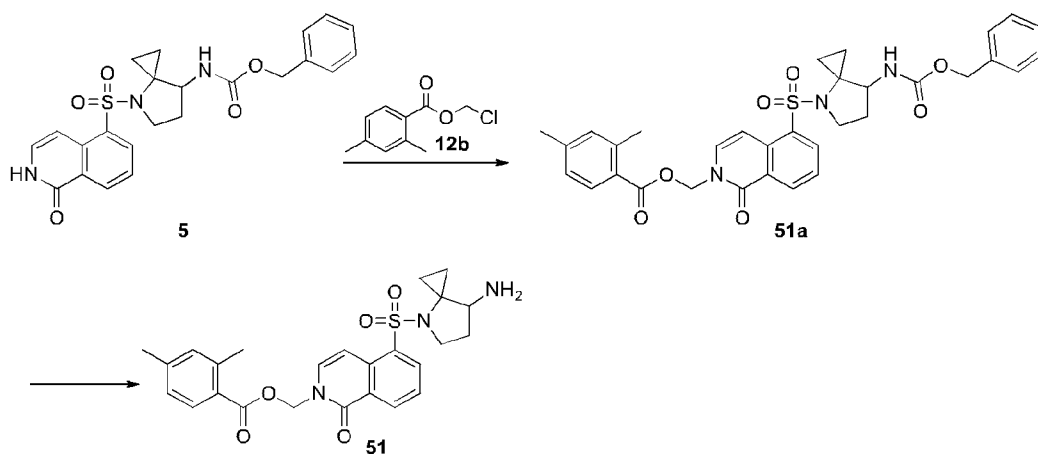
参照实施例25第二步得到化合物**50**的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 2H), 0.85 - 0.73 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 408，实测值408。

化合物**50**的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**50**。

实施例 45：化合物 51



合成路线：



第一步

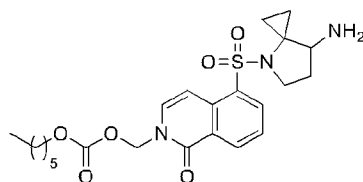
参照实施例1第二步得到化合物51a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 616，实测值616。

第二步

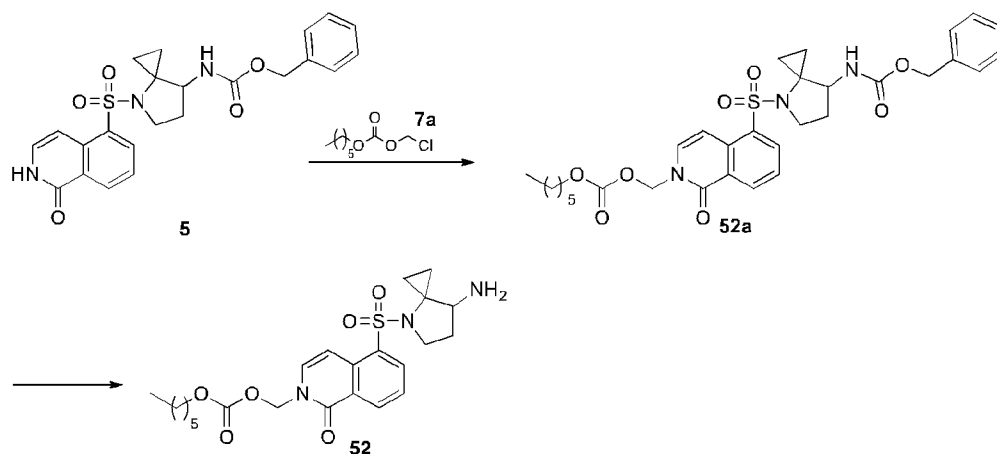
参照实施例25第二步得到化合物51的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 7.77 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.26 - 1.08 (m, 2H), 0.79 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺482，实测值482。

化合物 51 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 51。

实施例 46：化合物 52



合成路线：



第一步

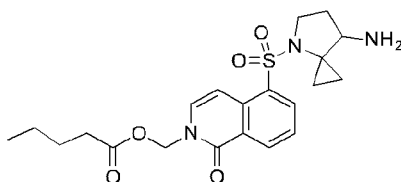
参照实施例 1 第二步得到化合物 52a。MS-ESI 计算值 $[M+Na]^+$ 634，实测值 634。

第二步

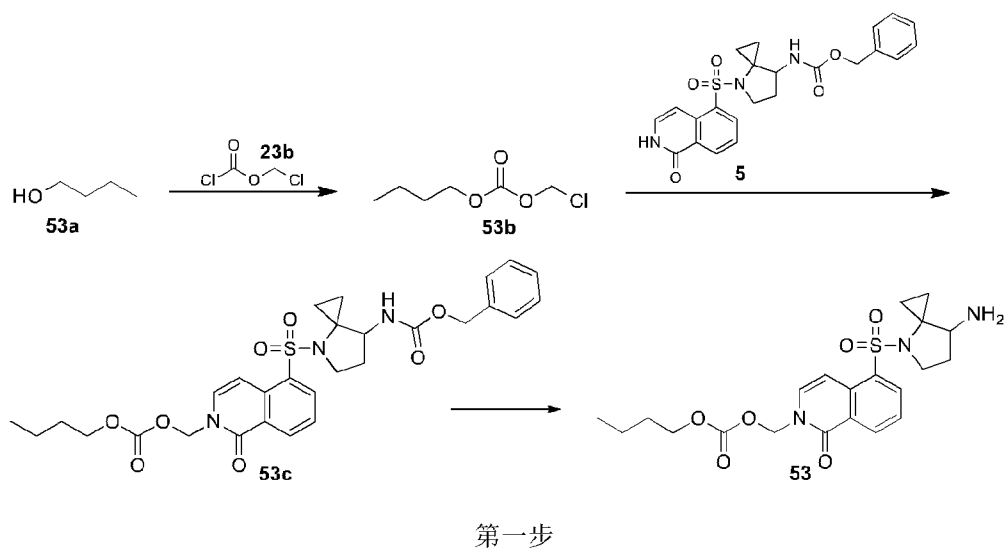
参照实施例 25 第二步得到化合物 52 的甲酸盐。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.03 - 5.92 (m, 2H), 4.22 - 4.05 (m, 3H), 3.59-3.61 (m, 1H), 3.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.41 - 1.12 (m, 8H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 - 0.67 (m, 2H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 478，实测值 478。

化合物 52 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 52。

实施例 47: 化合物 53



合成路线:



参照实施例 17 第一步得到化合物 53b。

第二步

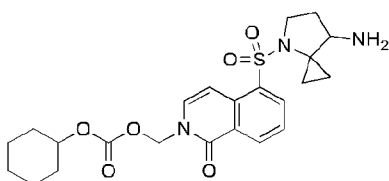
参照实施例 1 第二步得到化合物 53c。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺ 606，实测值 606。

第二步

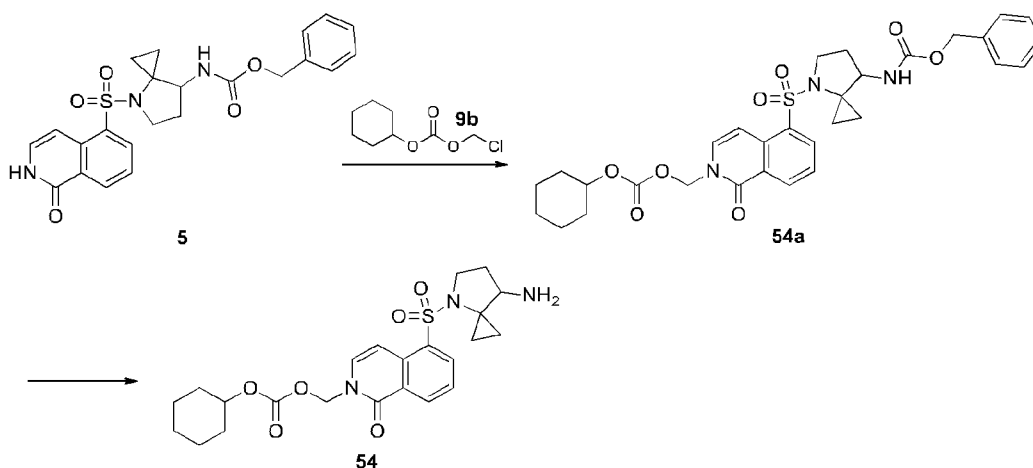
参照实施例 25 第二步得到化合物 53 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 1.1, 7.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.04 - 5.91 (m, 2H), 4.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.05-4.07 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 3.2, 7.6 Hz, 1H), 2.51-2.53 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.25 - 1.08 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 450，实测值 450。

化合物 53 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 53。

实施例 48：化合物 54



合成路线：



第一步

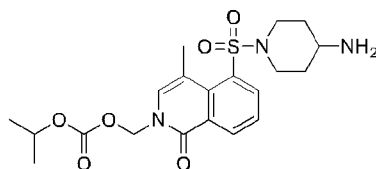
参照实施例 1 第二步得到化合物 54a。MS-ESI 计算值 $[M+Na]^+$ 610, 实测值 610。

第二步

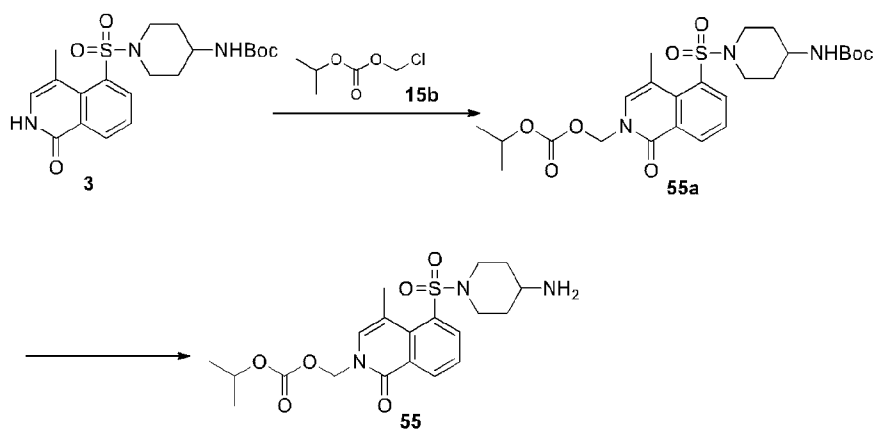
参照实施例 25 第二步得到化合物 54 的甲酸盐。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.66-8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.96-5.93 (m, 2H), 4.66- 4.61 (m, 1H), 3.94-3.59 (m, J = 6.4, 9.0, 11.8 Hz, 1H), 3.58-3.56 (m, J = 4.8 Hz, 1H), 3.56-3.24(m, J = 4.8 Hz, 1H), 3.24-3.22(m, J = 4.8 Hz, 1H), 2.41-1.89 (dt, J = 8.4, 14.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.36 (m, 7H), 1.36 - 1.39 (m, 2H), 1.14-1.12(m, J = 6.8 Hz, 1H), 0.90 - 0.75 (m, 1H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 476, 实测值 476。

化合物 54 的甲酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 54。

实施例 49: 化合物 55



合成路线:



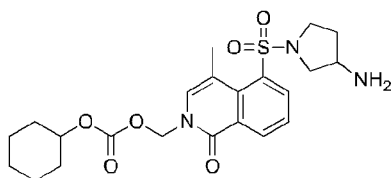
第一步

将化合物**3** (150 mg, 231 μmol), 碳酸钾(63.8mg, 462 μmol)溶于无水四氢呋喃 (5 mL)中, 在60摄氏度下搅拌1小时。然后在60摄氏度将化合物**15b** (70.4 mg, 462 μmol)加入到反应体系中, 控制温度60摄氏度搅拌12小时。减压浓缩除去溶剂, 粗产物经硅胶板层析法 (乙酸乙酯: 乙醇) 纯化, 减压浓缩得到化合物**55a**。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538, 实测值538。

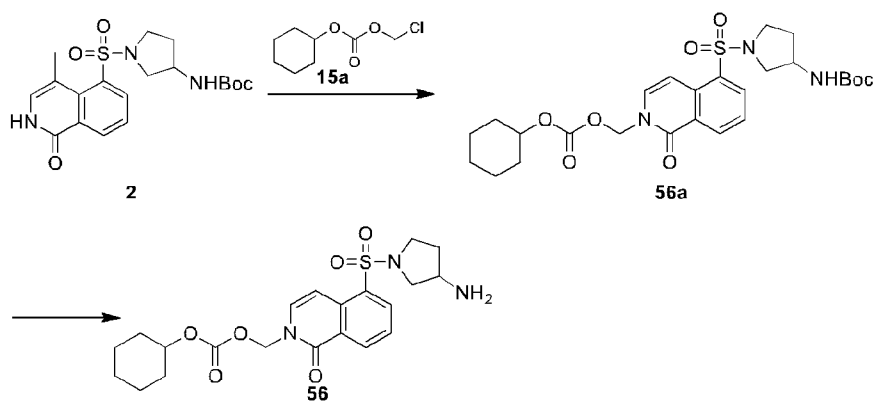
第二步

参照实施例1第三步得到化合物**55** (中性制备高效液相色谱纯化)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.68 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 3.84 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.68 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438, 实测值438。

实施例 50: 化合物 56



合成路线:



第一步

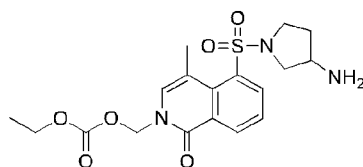
将化合物**2** (435 mg, 1.07 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 在0摄氏度下向反应液中加入叔丁醇钾 (359 mg, 3.20 mmol), 反应液在0摄氏度搅拌1小时。在0摄氏度下继续向反应液中加入化合物**15a** (226 mg, 1.17 mmol), 反应液在25摄氏度搅拌13小时。向反应液中加入水 (4 mL), 用乙酸乙酯 (3 mL ×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (5 mL ×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗产物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯) 分离纯化得到化合物**56a**。

第二步

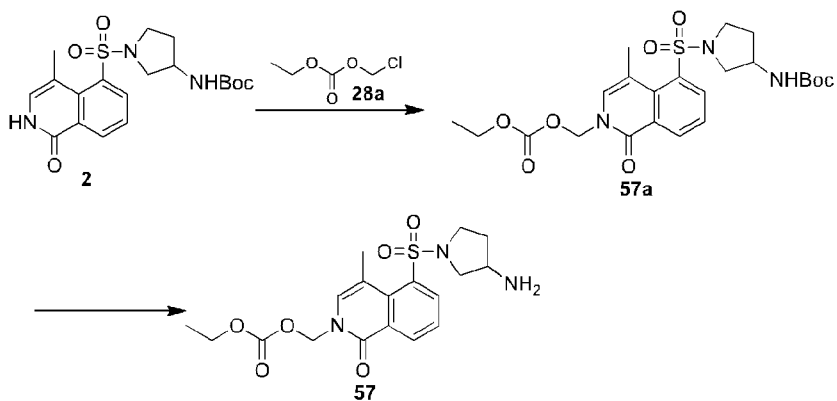
将化合物**56a** (150 mg, 0.266 mmol) 溶于无水乙酸乙酯 (2 mL) 中, 向反应液中加入盐酸乙酸乙酯(4M, 16.0 mmol), 反应液在 20 摄氏度搅拌反应 3 小时。减压浓缩除去溶剂, 粗产物经过高效液相色谱法(盐酸体系) 制备得到化合物**56**的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 3.77 - 3.87 (m, 1 H), 3.50 - 3.64 (m, 2 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 1.86 - 2.03 (m, 3 H), 1.75 (dt, *J* = 6.4, 3.1 Hz, 2 H), 1.24 - 1.61 (m, 6 H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 450, 实测值 450。

化合物**56**的盐酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物**56**。

实施例 51: 化合物 57



合成路线:



第一步

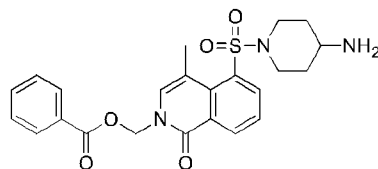
参照实施例 50 第一步得到化合物 57a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 510, 实测值 510。

第三步

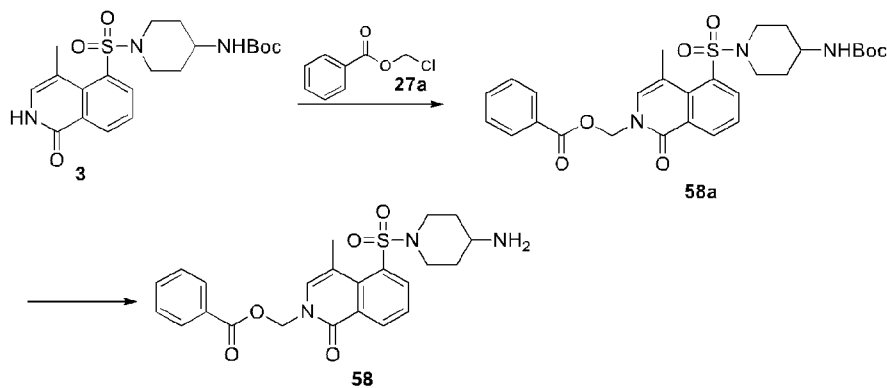
参照实施例 1 第三步粗产物经过高效液相色谱法(甲酸体系) 制备得到化合物 57 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 8.69-8.63 (m, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.59-7.40 (m, 1H), 5.96-5.74 (m, 2H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 3H), 2.28-2.27 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 3H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 410, 实测值 410。

化合物 57 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 57。

实施例 52: 化合物 58



合成路线:



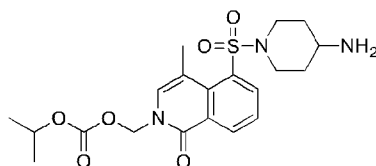
第一步

参照实施例 1 第二步得到化合物 58a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 556, 实测值 556。

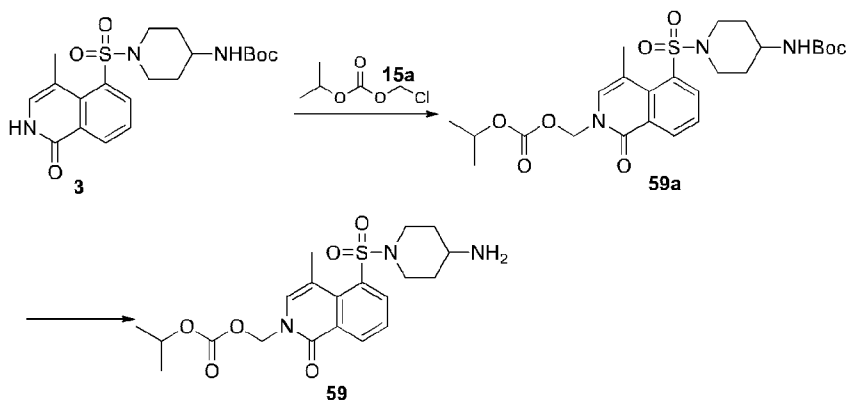
第二步

参照实施例 1 第三步粗产物经过高效液相色谱法(中性体系) 制备得到化合物 **58**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 3.85 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.95 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 456, 实测值 456。

实施例 53: 化合物 59



合成路线:



第一步

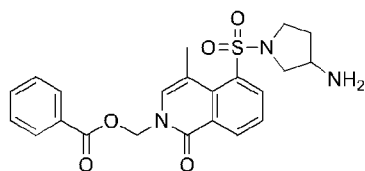
参照实施例 49 第一步得到化合物 **59a**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 538, 实测值 538。

第二步

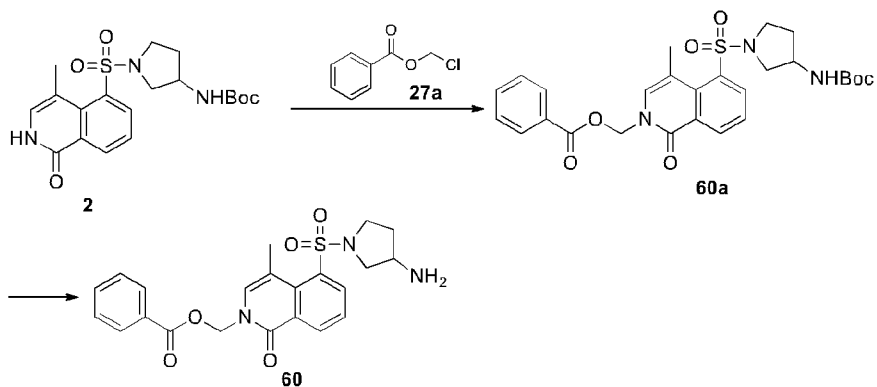
参照实施例 1 第三步得到化合物 **59** 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.99 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.23 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.14 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 438, 实测值 438。

化合物 **59** 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 **59**。

实施例 54: 化合物 60



合成路线:



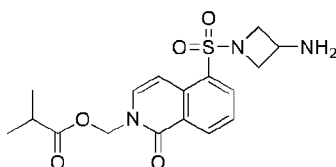
第一步

参照实施例49第一步得到化合物60a。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 542，实测值542。

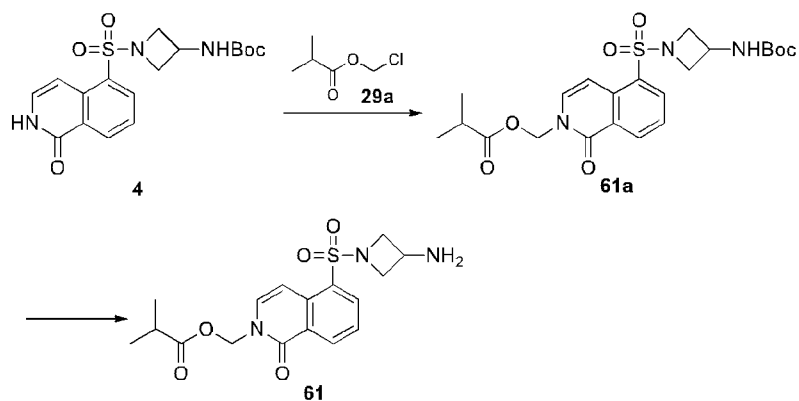
第二步

参照实施例1第三步粗产物经过高效液相色谱法（中性体系）制备得到化合物60。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 442，实测值442。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.72 (dd, *J* = 1.41, 8.01 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 1.47, 7.70 Hz, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 7.58-7.71 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 0.86 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.63-3.76 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 4.65, 9.17 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 0.86 Hz, 3H), 2.24-2.35 (m, 1H), 1.92 (dd, *J* = 6.97, 13.33 Hz, 1H)。

实施例 55: 化合物 61



合成路线:



第一步

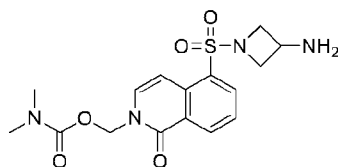
参照实施例 49 第一步得到化合物 **61a**。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺ 502，实测值 502。

第二步

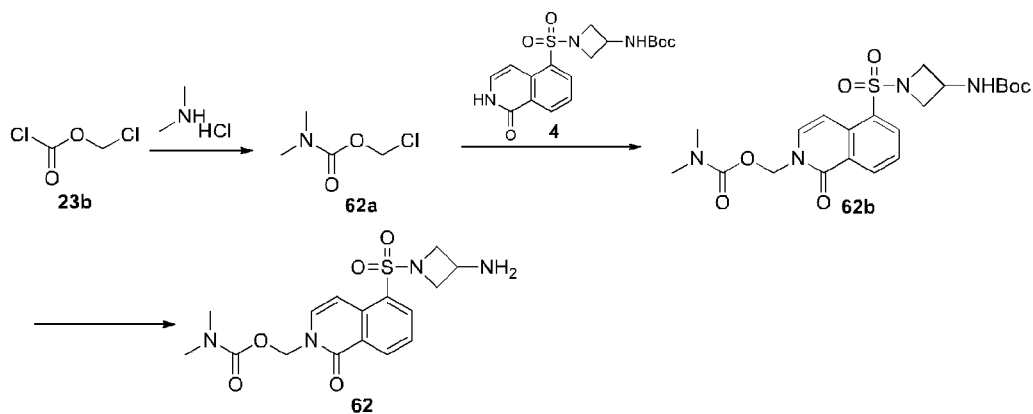
参照实施例 1 第三步得到化合物 **61** 的甲酸盐。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺ 402，实测值 402。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ = 8.84 - 8.56 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.72 - 3.37 (m, 1H), 2.74 - 2.46 (m, 1H), 1.25 - 1.04 (m, 6H)。

化合物 **61** 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 **61**。

实施例 56: 化合物 62



合成路线:



第一步

将二甲胺盐酸盐(332 mg, 4.07 mmol)和碳酸钾(1.23 g, 8.92 mmol)溶于无水二氯甲烷(5 mL)中, 在-78 摄氏度下向反应液中滴加氯甲酸氯甲酯 **23b**(500 mg, 3.88 mmol), 反应液在-78 摄氏度搅拌 3 小时。趁冷将反应液过滤, 浓缩得粗产物化合物 **62a**, 未经纯化直接用于下一步反应。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 5.71 (s, 2H), 2.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H)。

第二步

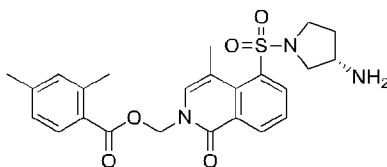
参照实施例 49 第一步得到化合物 **62b**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 481, 实测值 481。

第三步

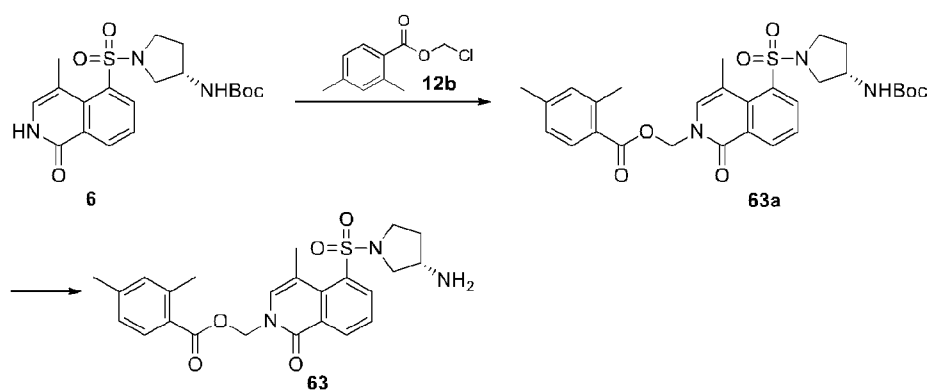
参照实施例 1 第三步得到化合物 **62** 的甲酸盐。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 381, 实测值 381。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 6H)。

化合物 **62** 的甲酸盐可以通过向体系中加饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到化合物 **62**。

实施例 57: 化合物 63



合成路线:



第一步

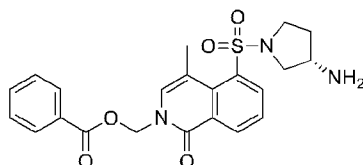
参照实施例49第一步得到化合物**63a**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 570, 实测值570。

第二步

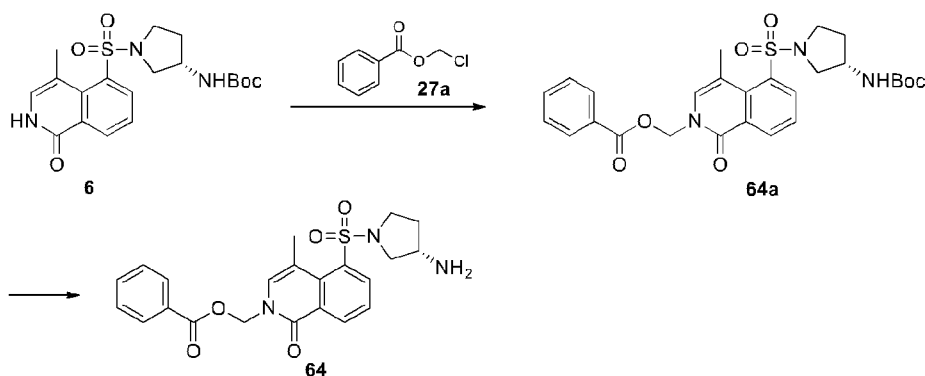
参照实施例50第三步粗产物经过高效液相色谱法 (中性体系) 制备得到化合物**63**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 470, 实测值470。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.71 (dd, *J* = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 1.5, 7.8

Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.77 - 3.62 (m, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 4.9, 9.5$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H)。

实施例 58: 化合物 64



合成路线:



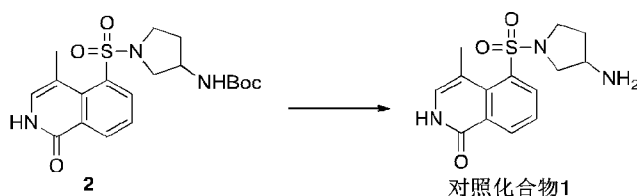
第一步

参照实施例49第一步得到化合物64a。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 542, 实测值542。

第二步

参照实施例1第三步粗产物经过高效液相色谱法 (中性体系) 制备得到化合物64。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 442, 实测值442。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) $\delta = 8.69 - 8.63$ (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 3.75 - 3.59 (m, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H)。

实施例 59: 对照化合物 1



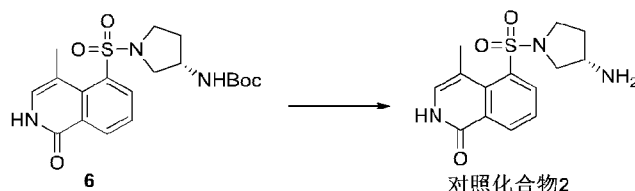
第一步

将中间体 2 (360 mg, 0.82 mmol) 溶于乙酸乙酯(5 mL) 中, 向体系中滴加盐酸乙酸乙酯溶液(1.86 mL,

4M)。待反应完全后，将析出的固体过滤后用乙酸乙酯(5 mL×3)洗涤、干燥后得到对照化合物 1 的盐酸盐。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 308，实测值 308。

对照化合物 1 的盐酸盐可以通过向体系中加入饱和碳酸钠水溶液将反应液 pH 调节至 8-9，然后用乙酸乙酯萃取后浓缩干即可得到对照化合物 1。

实施例 60：对照化合物 2



第一步

将中间体 6 (4 g, 9.57 mmol) 溶于四氢呋喃(40 mL)中，控制反应液内温为 0°C，向体系中滴加浓硫酸 (1.88 g, 19.15 mmol)。待反应完全后，将析出的固体过滤后经高效液相色谱法 (中性体系) 制备得到对照化合物 2。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 308，实测值 308。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (d, 1H), 8.24 - 8.26 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.67-3.73 (m, 3H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.27-2.30 (m, 1H), 1.91-1.95 (m, 1H)。

生物测试实验

实验例 1. 房水中药代动力学测试

实验目的：

化合物为含有酯基官能团的前药分子，滴眼给药时经眼组织中丰富的酯水解酶作用可水解为活性药物分子(母药)。本实验检测化合物在体内产生活性药物成分的速度和活性药物成分暴露量。

实验材料：

雄性新西兰大白兔，月龄 3-6 月，体重 2.0-5.0 kg，购自邳州东方养殖有限公司。

滴眼样品配置：

使用溶媒为 1.2% 羟丙基甲基纤维素 E5 / 20.5% 泊洛沙姆 P407 / 1.6% 泊洛沙姆 P188。

实验操作：

滴眼给药剂量为 0.5 mg/眼，双眼滴眼给药。给药后 0.25h, 0.5h, 2h, 4h, 8h, 24h 采集房水，制备房水样品。所有样品运用液相色谱偶联质谱质谱联用技术对给药化合物在实验动物房水中含量进行定量检测，所测浓度值运用 WinNonlin 非房室模型，根据房水浓度-时间数据，计算半衰期，房水药峰值浓度，房水药峰值时间，单位暴露量等参数。

表 1 新西兰兔房水中药代动力学测试结果

供试品(各实施例所制得的化合物)	房水药峰值浓度 (nM)	半衰期 (h)	房水药峰值时间 (h)	单位暴露量 (nM.h)
化合物 30 的甲酸盐	1222	3.39	2.00	8322
化合物 31 的甲酸盐	3505	2.39	0.5	15911
化合物 42 的甲酸盐	3810	1.91	2.0	14826
化合物 56 的盐酸盐	3345	2.47	2.00	14124
化合物 60	2600	2.83	0.5	14332
化合物 63	7470	2.72	2.0	36581
对照化合物 1 的盐酸盐	425	3.9	0.5	2508
对照化合物 2	868	--	2.0	3555

“--”：未检测。

结论：实验结果显示，房水中未检测到供试品化合物(前药分子)，而主要检测到其酯水解后的活性代谢产物(母药分子)，本发明化合物相比对照化合物1和对照化合物2，显著提高了活性药物的暴露量，同时，血药峰值浓度和作用时间均显著提高。

实验例 2.正常眼压新西兰兔的降眼压试验

实验目的：

采用正常眼压的兔子，通过滴眼给药筛选潜在化合物的降眼压作用。

实验材料：

雄性新西兰大白兔，日龄97-127天，体重2.65-3.5 kg，购自邳州东方养殖有限公司。

实验操作：

雄性新西兰大白兔，采用计算机生成的随机方法进行随机分组，8只/组。每组动物右眼滴眼给予不同的供试品，左眼滴眼给予生理盐水或溶媒，给药体积均为50 μL/眼。给药前，给药后1，2，4，6，8和10小时分别测定动物眼压。实验结果见表2：

表2 不同供试品给药前后新西兰兔双眼眼压(Mean±SEM)的变化结果

测量时间点 眼压测量值		给药前	给药后 1 小时	给药后 2 小时	给药后 4 小时	给药后 6 小时	给药后 8 小时	给药后 10 小时
		K-115 20mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	12.29	11.42	11.67	12.08	12.38
右眼眼压 (mmHg)	12.92		7.54	8.63	10.83	11.83	12.63	14.92
眼压降幅 (mmHg)	-0.63		3.88	3.04	1.25	0.55	0.2	0.33

化合物 60 20mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	12.63	12.42	12.96	13.17	12.54	13.17	13.71
	右眼眼压 (mmHg)	12.42	10.21	7.17	7.92	7.63	8.83	10.83
	眼压降幅 (mmHg)	0.21	2.21	5.79	5.25	4.91	4.34	2.88
化合物 64 20mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	11.29	11.96	9.79	11.50	11.54	11.75	11.88
	右眼眼压 (mmHg)	12.04	11.54	7.42	7.13	7.38	7.63	9.71
	眼压降幅 (mmHg)	-0.75	0.42	2.37	4.37	4.16	4.12	2.17
化合物 60 2.5mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	12.13	11.63	11.58	12.83	12.38	12.29	14.33
	右眼眼压 (mmHg)	12.38	8.38	7.58	9.04	9.88	11.33	13.71
	眼压降幅 (mmHg)	-0.25	3.25	4	3.79	2.5	0.96	0.62
化合物 60 5.0 mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	11.79	11.33	11.42	12.63	12.75	13.29	14.08
	右眼眼压 (mmHg)	11.75	7.83	7.00	7.79	8.54	10.13	12.54
	眼压降幅 (mmHg)	0.04	3.5	4.42	4.84	4.21	3.16	1.54
化合物 60 10.0mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	11.96	12.08	12.08	12.96	12.38	13.04	13.38
	右眼眼压 (mmHg)	11.33	7.96	6.42	7.13	8.00	9.42	10.96
	眼压降幅 (mmHg)	0.63	4.12	5.66	5.83	4.38	3.62	2.42

结论:与 K-115 相比, 本发明化合物展现了更大的降眼压幅度和更加持久的降眼压作用时间。且化合物 60 在 2.5, 5 和 10 mg/mL 浓度下, 动物的眼压均存在极显著地下降。

实施例 3.急性高眼压新西兰兔的降眼压试验

实验目的:

采用前房注射粘弹剂诱导兔子急性高眼压, 通过滴眼给药来探究化合物60和化合物63在不同浓度下的降眼压作用。

实验材料:

雄性新西兰大白兔, 日龄97-127天, 体重2.5-3.4 kg, 购自邳州东方养殖有限公司。

实验操作一:

雄性新西兰大白兔, 采用计算机生成的随机方法, 根据体重进行随机分组, 8只/组。各组动物右眼前房一

次性注射医用透明质酸钠凝胶，100 μL /眼，诱导动物产生高眼压。右眼造模后5~15分钟，3和6小时，双眼滴眼给予溶媒、K-115或者供试品(不同浓度的化合物60)，给药体积均为50 μL /眼，给药前，给药后1，2，4，6，8和10小时分别测定动物眼压。实验结果见表3：

表 3 各组动物造模及给药前后双眼眼压(Mean \pm SEM)的变化结果

测量时间点 眼压测量值		给药前	给药后 1 小时	给药后 2 小时	给药后 4 小时	给药后 6 小时	给药后 8 小时	给药后 10 小时
阴性对照	左眼眼压 (mmHg)	12.46	5.21	6.25	9.04	11.63	12.63	12.46
	右眼眼压 (mmHg)	12.00	31.14	25.05	26.33	24.38	23.14	12.00
K-115 10mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	11.79	5.88	5.96	8.29	10.54	11.88	11.79
	右眼眼压 (mmHg)	11.92	28.79	22.67	26.08	23.25	23.25	11.92
化合物 60 2.5mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	12.00	5.00	6.63	8.29	10.71	12.17	12.00
	右眼眼压 (mmHg)	12.54	22.33	19.75	20.29	17.00	14.54	12.54
化合物 60 5.0 mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	11.75	4.96	5.96	8.29	11.21	11.46	11.75
	右眼眼压 (mmHg)	11.25	21.00	16.29	16.75	14.88	13.08	11.25
化合物 60 10.0mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	12.13	4.63	5.50	9.25	10.79	11.75	12.13
	右眼眼压 (mmHg)	12.08	19.83	17.46	15.00	12.33	11.25	12.08

实验操作二：

50只雄性新西兰大白兔，根据体重进行随机分组，共5组，10只/组。1-5组动物右眼前房一次性注射医用透明质酸钠凝胶，100 μL /眼，诱导动物产生高眼压。造模后5~15分钟，右眼分别滴眼给予溶媒、K-115和供试品(不同浓度的化合物63)，左眼滴眼给予溶媒，给药体积均为50 μL /眼，给药前，给药后2，4，6，8和10小时分别测定动物双眼眼压。实验结果见表4：

表 4 各组动物造模及给药前后双眼眼压(Mean \pm SEM)的变化结果

测量时间点 眼压测量值		给药前	给药后 2 小时	给药后 4 小时	给药后 6 小时	给药后 8 小时	给药后 10 小时
阴性对照	左眼眼压 (mmHg)	9.93	6.40	6.97	9.83	12.03	13.63
	右眼眼压	10.57	8.57	14.00	17.67	16.30	15.87

	(mmHg)						
K-115 4mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	11.80	6.50	8.54	11.40	13.20	13.37
	右眼眼压 (mmHg)	11.77	8.20	11.27	15.07	15.57	16.47
化合物 63 0.25mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	10.53	6.07	6.60	9.10	11.50	12.43
	右眼眼压 (mmHg)	11.43	8.47	8.60	11.20	13.37	13.10
化合物 63 2.0 mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	11.27	6.60	7.04	11.23	12.84	13.10
	右眼眼压 (mmHg)	11.23	8.52	11.56	13.81	12.96	11.96
化合物 63 8.0 mg/mL	左眼眼压 (mmHg)	11.20	5.93	6.43	10.10	11.87	13.19
	右眼眼压 (mmHg)	11.53	7.40	7.97	8.84	8.60	8.78

结论:在急性高眼压模型中, 本发明化合物在不同的测试剂量下都展示了良好的降压效果, 同时具有一定的剂量相关性, 降压幅度和持续作用时间均优于K-115。

实验例4.14天重复滴眼给药在正常眼压新西兰兔的降眼压和眼部毒性试验

实验目的:

采用正常眼压的兔子, 通过14天重复滴眼给药探索化合物63的降眼压作用和潜在的眼部毒性。

实验材料:

雄性新西兰大白兔, 日龄97-127天, 体重2.63.5 kg, 购自邳州东方养殖有限公司。

实验操作一:

雄性新西兰大白兔, 随机分成 7 组, 每组 6 只。将依据动物体重进行随机分组。1-7 组动物双眼滴眼给予溶媒/对照品/供试品, 给药体积均为 50 μ L/眼, 每天 1 次, 连续 14 天, 给药当天记为第 1 天。第 1 天给药前, 给药后 1, 2, 4, 6, 8 和 10 小时分别测定动物眼压, 第 2-14 天, K-115 给药组在每天给药后 1 小时测定眼压, 其余各组在每天给药后 4 小时测定动物眼压。实验结果见表 5、6 和 7:

表 5 各组动物第一天给药前后双眼眼压(Mean \pm SEM)的变化

测量时间点 眼压测量值		给药前	给药后 1 小时	给药后 2 小时	给药后 4 小时	给药后 6 小时	给药后 8 小时	给药后 10 小时
		阴性对照	双眼平均眼压 (mmHg)	9.89	10.31	10.97	11.31	11.94
K-115 4mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	10.83	7.72	9.00	9.67	10.56	10.28	12.81
	眼压变化 (mmHg)	-0.94	2.59	1.97	1.64	1.38	2.69	1.61

化合物 63 0.5mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	10.11	8.83	7.56	7.11	9.61	9.06	9.97
	眼压变化 (mmHg)	-0.22	1.48	3.41	4.2	2.33	3.91	4.45
化合物 63 1.0mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	9.94	7.08	6.67	6.44	8.00	9.22	10.56
	眼压变化 (mmHg)	-0.05	3.23	4.3	4.87	3.94	3.75	3.86
化合物 63 2.0mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	9.67	8.56	7.47	7.47	7.25	8.44	9.67
	眼压变化 (mmHg)	0.22	1.75	3.5	3.84	4.69	4.53	4.75
化合物 63 4.0mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	9.67	10.44	7.81	6.47	6.22	7.33	8.64
	眼压变化 (mmHg)	0.22	-0.13	3.16	4.84	5.72	5.64	5.78
化合物 63 8.0 mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	10.17	7.69	6.39	7.06	7.11	7.22	7.97
	眼压变化 (mmHg)	-0.28	2.62	4.58	4.25	4.83	5.75	6.45

表 6 各组动物第 2-7 天重复给药前后双眼眼压(Mean±SEM)的变化

测量时间点 眼压测量值		第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
		阴性对照	双眼平均眼压 (mmHg)	11.08	10.39	10.61	10.97
K-115 4mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	6.83	6.81	6.92	6.67	6.75	7.39
	眼压变化 (mmHg)	4.25	3.58	3.69	4.3	2.56	2.67
化合物 63 0.5mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	7.94	7.31	7.78	7.19	6.61	6.00
	眼压变化 (mmHg)	3.14	3.08	2.83	3.78	2.7	4.06
化合物 63 1.0mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	7.64	7.50	7.33	7.44	6.92	7.00
	眼压变化 (mmHg)	3.44	2.89	3.28	3.53	2.39	3.06
化合物 63 2.0mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	7.03	7.25	6.86	6.47	5.92	5.78
	眼压变化 (mmHg)	4.05	3.14	3.75	4.5	3.39	4.28
化合物 63 4.0mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	6.53	5.58	5.53	6.61	5.47	5.56

	眼压变化 (mmHg)	4.55	4.81	5.08	4.36	3.84	4.5
化合物 63 8.0 mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	6.33	5.78	5.97	6.42	5.56	5.28
	眼压变化 (mmHg)	4.75	4.61	4.64	4.55	3.75	4.78

表 7 各组动物第 8-14 天重复给药前后双眼眼压(Mean±SEM)的变化

测量时间点 眼压测量值		第 8 天	第 9 天	第 10 天	第 11 天	第 12 天	第 13 天	第 14 天
		阴性对照	双眼平均眼压 (mmHg)	11.31	9.44	9.75	9.69	9.53
K-115 4mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	7.53	7.78	7.94	7.94	7.89	8.25	8.50
	眼压变化 (mmHg)	3.78	1.66	1.81	1.75	1.64	3.14	2.47
化合物 63 0.5mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	7.11	6.19	6.75	6.44	6.25	8.08	7.25
	眼压变化 (mmHg)	4.2	3.25	3	3.25	3.28	3.31	3.72
化合物 63 1.0mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	7.28	6.94	7.31	7.50	6.89	8.06	7.44
	眼压变化 (mmHg)	4.03	2.5	2.44	2.19	2.64	3.33	3.53
化合物 63 2.0mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	6.78	5.72	5.94	6.03	6.03	7.11	7.06
	眼压变化 (mmHg)	4.53	3.72	3.81	3.66	3.5	4.28	3.91
化合物 63 4.0mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	6.78	5.47	5.08	5.83	5.89	7.03	6.33
	眼压变化 (mmHg)	4.53	3.97	4.67	3.86	3.64	4.36	4.64
化合物 63 8.0 mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	5.72	5.19	5.56	5.53	5.56	6.67	6.94
	眼压变化 (mmHg)	5.59	4.25	4.19	4.16	3.97	4.72	4.03

结论: 化合物 63 单次给药在所有的测试剂量 (0.5-8.0 mg/mL) 下都展示了更加优异的药效 (最高降压效果和作用时间), 显著优于 K-115。在 14 天连续给药的情况下, 化合物 63 在 0.5mg/mL 剂量下可以持续的维持显著的降压效果, 在峰值 (Cmax) 降压效果的评价中依然显著优于 K-115。

实验操作二:

42 只雄性新西兰大白兔, 随机分成 7 组, 每组 6 只。依据动物体重进行随机分组。1-7 组动物左眼滴眼给生理盐水, 右眼分别滴眼给予溶媒/对照品/供试品, 给药体积均为 50 μ L/眼, 每天 1 次, 连续 14 天, 给药

当天记为第 1 天。第 1 天给药前，第 1 天给药后 1，2，4，6，8 和 10 小时分别测定动物眼压（表 8）。试验开始前（第 2 天/第 1 天）、给药期间每天给药前（第 1-14 天）、末次（第 14 天）给药后 1、2、4、24、48 和 72 小时，用手持裂隙灯对动物双眼进行眼刺激反应检查和荧光素钠检查（参考评分标准进行评分）。

表 8 各组动物第一天给药前后双眼眼压(Mean±SEM)的变化

眼压测量值		测量时间点						
		给药前	给药后 1 小时	给药后 2 小时	给药后 4 小时	给药后 6 小时	给药后 8 小时	给药后 10 小时
阴性对照	双眼平均眼压 (mmHg)	9.33	8.89	9.56	9.89	10.78	10.39	12.17
K-115 4mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	10.17	5.50	7.06	9.00	9.17	10.61	12.33
	眼压变化 (mmHg)	0.83	-3.39	-2.50	-0.89	-1.61	0.23	0.17
化合物 63 0.25mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	9.84	6.22	6.17	6.67	8.06	9.72	10.95
	眼压变化 (mmHg)	0.50	-2.67	-3.39	-3.22	-2.72	-0.66	-1.22
化合物 63 0.5mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	9.22	5.39	5.50	6.95	8.94	9.89	11.56
	眼压变化 (mmHg)	-0.11	-3.50	-4.05	-2.94	-1.84	-0.50	-0.61
化合物 63 1.0mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	9.17	5.56	5.39	6.67	7.33	10.50	10.89
	眼压变化 (mmHg)	-0.17	-3.33	-4.17	-3.22	-3.45	0.11	-1.28
化合物 63 2.0mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	9.72	8.11	5.84	6.06	7.11	9.00	10.05
	眼压变化 (mmHg)	0.39	-0.78	-3.72	-3.83	-3.67	-1.39	-2.11
化合物 63 4.0 mg/mL	双眼平均眼压 (mmHg)	10.00	6.61	5.84	5.72	6.61	8.39	10.67
	眼压变化 (mmHg)	0.67	-2.28	-3.72	-4.17	-4.17	-2.00	-1.50

结论：化合物 63 单次给药在所有的测试剂量（0.25-4.0 mg/mL）下都展示了更加优异的药效（最高降压效果和作用时间），显著优于 K-115。

试验开始前（第 2 天/第 1 天）、给药期间每天第一次给药前（第 1-14 天）以及末次药后 1、2、4、24、48 和 72 小时，用手持裂隙灯对动物双眼进行眼刺激反应检查，评分分值标准如下：

眼刺激反应	分值
角膜	

眼刺激反应	分值
无混浊	0
散在或弥漫性混浊，虹膜清晰可见	1
半透明区易分辨，虹膜模糊不清	2
出现灰白色半透明区，虹膜细节不清，瞳孔大小勉强可见	3
角膜不透明，虹膜无法辨认	4
虹 膜	
正常	0
皱褶明显加深、充血、肿胀，角膜周围轻度充血，瞳孔对光仍有反应	1
出血/肉眼可见坏死/对光无反应（或其中一种）	2
结 膜	
充血（指睑结膜和球结膜）	
血管正常	0
血管充血呈鲜红色	1
血管充血呈深红色，血管不易分辨	2
弥漫性充血呈紫红色	3
水 肿	
无水肿	0
轻微水肿（含眼睑）	1
明显水肿伴部分眼睑外翻	2
水肿至眼睑近半闭合	3
水肿至眼睑超过半闭合	4
分泌物	
无分泌物	0
少量分泌物	1
分泌物使眼睑和睫毛潮湿或粘着	2
分泌物使整个眼区潮湿或粘着	3
最大总积分	16

眼刺激反应评价：将角膜、虹膜、结膜、水肿和分泌物的最大积分相加，得到每只动物眼每个时间点眼刺激症状的总积分。对于眼刺激症状评分分值，计算每个观察时间点、每组动物的积分均值，按下表判定每

个时间点、每组动物眼刺激程度。

眼刺激性评价标准

分值	评价
0-3	无刺激性
4-8	轻度刺激性
9-12	中度刺激性
13-16	重度刺激性

荧光素钠检查：每次眼刺激反应检查结束后，用手持裂隙灯进行荧光素钠检查，评分分值标准如下：

荧光染色	
用荧光素帮助诊断角膜上皮损伤。荧光染色区域可以参照角膜混浊程度的分级分为 0~4 级：	
没有荧光染色。	0
局部小面积轻度荧光染色。弥散光观察，角膜以下眼部结构清晰可见（瞳孔边缘清晰，观察不受荧光染色影响）。	1
局部小面积中度荧光染色。弥散光观察，尽管角膜以下眼部某些细节丢失，但结构清晰可见。	2
染色区域比较大的明显荧光染色。弥散光观察，角膜以下眼部结构刚刚能够辨识。	3
严重荧光染色。弥散光观察，角膜以下眼部结构不能够辨识	4

实验结果如下：

根据眼刺激性评价标准进行评价，各组各时间点眼刺激反应总评分小于 3，按标准分类均为无刺激性。

试验期间，各组动物生理盐水处理眼别、溶媒、K-115 和化合物 63 处理眼的荧光素钠检查评分均低于 1。每组动物在各个处理和个体时间点，均出现有角膜荧光染色评分为 1 的染色，考虑为生理性染色。各组各时间点均未出现角膜上皮损伤。

结论：在本试验条件下，K-115 在 4 mg/mL 浓度下，连续 14 天滴眼，50 微升/眼/天，无刺激性。化合物 63 在 0.25~4 mg/mL 浓度范围内，连续 14 天滴眼，50 微升/眼/天，无刺激性。

实验例 5. 毒代动力学实验

实验目的：

检测连续 14 天给药后化合物在血浆中产生活性药物成分的速度和活性药物成分暴露量。

实验材料：

雄性新西兰大白兔，月龄 3-6 月，体重 2.0-5.0 kg，购自邳州东方养殖有限公司。

实验操作：

连续给药14天后，在第14-15天，选择化合物63 (8.0mg/mL) 给药组按采集0小时（给药前）和给药后0.5, 1, 2, 4, 8, 和24小时血样。从毒代实验动物耳中动脉，或后肢隐静脉（或其它合适位点）采集大约0.8 mL全血，置于以乙二胺四乙酸二钾(K₂EDTA)作为抗凝剂的贴有标签的采血管中。采血后60分钟内在3000转/分和2°C至8°C条件下离心10分钟获得血浆。所有样品运用液相色谱偶联质谱质谱联用技术对给药化合物在实验动物血浆中含量进行定量检测。

表 9 连续给药 14 天后新西兰兔血浆中活性化合物的测试结果

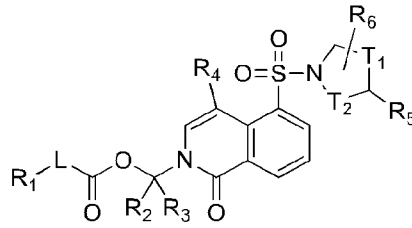
化合物编号	时间 (小时)	浓度. (ng/mL)	
		第一组	第二组
化合物 63	0.00	BQL	BQL
	0.50	3.63	3.44
	1.00	2.87	2.20
	2.00	1.80	1.66
	4.00	0.934	0.818
	8.00	BQL	BQL
	24.0	BQL	BQL

注：BQL表示低于检测限。

结论：化合物 63 在 8mg/mL 的高剂量下，给药 4 小时后，其代谢产物浓度为 0.934 ng/mL；给药 8 小时后，其代谢产物浓度低于检测限，系统安全性高。

权 利 要 求

1. 式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



(I)

其中,

T₁ 选自 -(CH₂)_n-;

T₂ 选自 -(CH₂)_m- 和 -C(R₇)(R₈)-;

R₁ 选自 C₁₋₁₆ 烷基、苯基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基, 所述 C₁₋₁₆ 烷基、苯基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R₂ 和 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₃ 烷基;

R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代 C₁₋₃ 烷基;

R₅ 选自 NR₉R₁₀;

R₆ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₃ 烷基;

R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代的 C₁₋₃ 烷基;

或者, R₇、R₈ 和与它们相连的原子共同构成任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代的 C₃₋₅ 环烷基;

R₉ 和 R₁₀ 分别独立地选自 H 和任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代 C₁₋₃ 烷基;

L 选自单键、-O-和-NR₁₁-;

R₁₁ 自 H 和 C₁₋₃ 烷基;

n 选自 0、1 和 2;

m 选自 0、1、2 和 3;

R_a 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_b、R_c、R_d 和 R_e 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₃ 烷基;

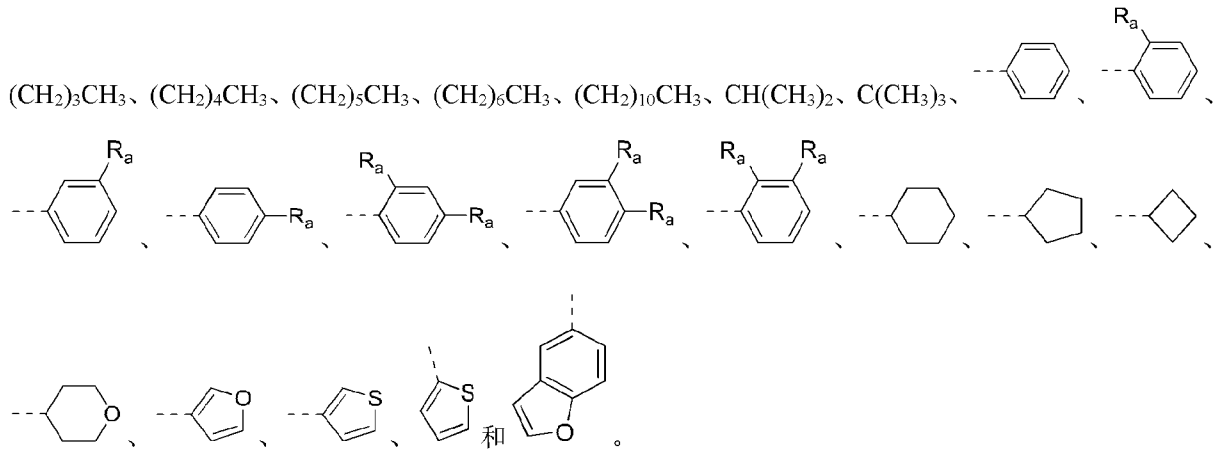
R 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 CH₃;

所述 3-8 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基分别独立地包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S-和 N 的杂原子或杂原子团。

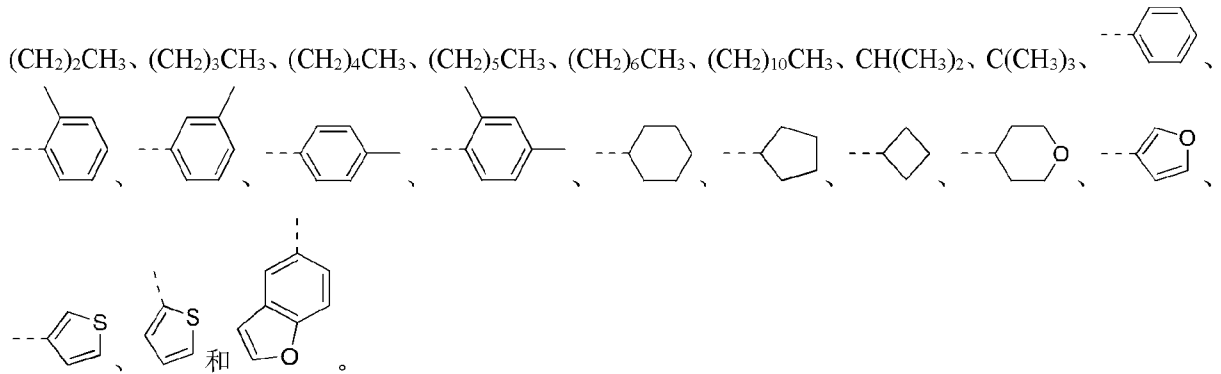
2. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_a 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂CH₃ 和 OCH₃。

3. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中， R_1 选自 C_{1-12} 烷基、苯基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基和苯并呋喃基，所述 C_{1-12} 烷基、苯基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基和苯并呋喃基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。

4. 根据权利要求 3 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中， R_1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、



5. 根据权利要求 2 或 4 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中， R_1 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、



6. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中， R_2 和 R_3 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH_2 。

7. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中， R_4 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 和 CH_2CH_3 。

8. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中， R_9 和 R_{10} 分别独立地选自 H、 CH_3 和 CH_2CH_3 。

9. 根据权利要求 1 或 8 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中， R_5 选自 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ 。

10. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中， R_6 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 和 CH_3 。

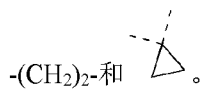
11. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 CH₃。

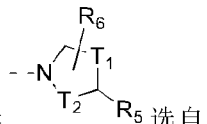
12. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₇、R₈ 和与它们相连的原子共同构成任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代的环丙烷基。

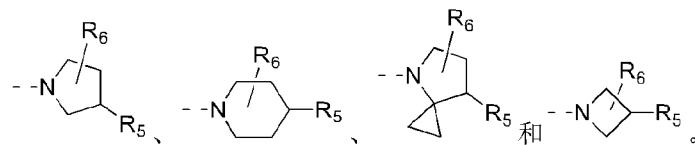
13. 根据权利要求 12 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₇、R₈ 和与它们相连的原子共同构成环丙烷基。

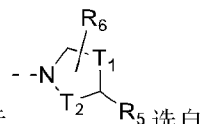
14. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，L 选自单键、-O-、-NH- 和 -N(CH₃)-。

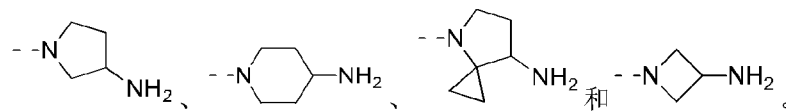
15. 根据权利要求 1、12 或 13 任意一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，T₂ 选自 -CH₂-、



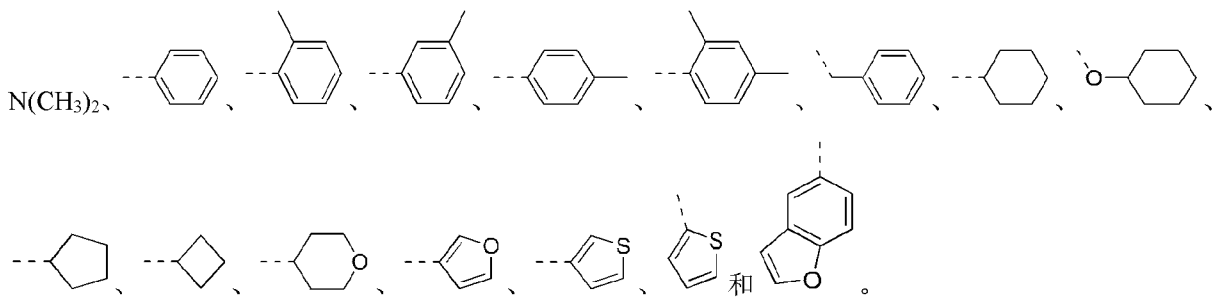
16. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自



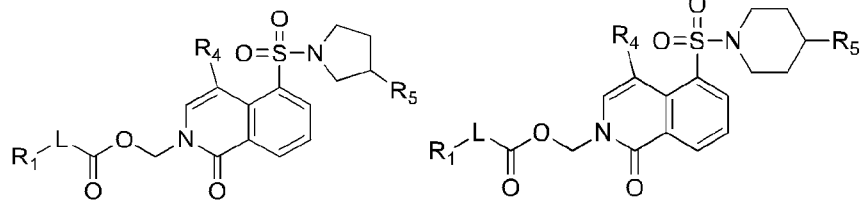
17. 根据权利要求 1 或 16 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自



18. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构单元 R_1-L 选自 CH₃、CH₂CH₃、(CH₂)₂CH₃、(CH₂)₃CH₃、(CH₂)₄CH₃、(CH₂)₅CH₃、(CH₂)₆CH₃、(CH₂)₁₀CH₃、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、OCH₃、OCH₂CH₃、O(CH₂)₂CH₃、O(CH₂)₃CH₃、O(CH₂)₄CH₃、O(CH₂)₅CH₃、O(CH₂)₆CH₃、OCH(CH₃)₂、OC(CH₃)₃、

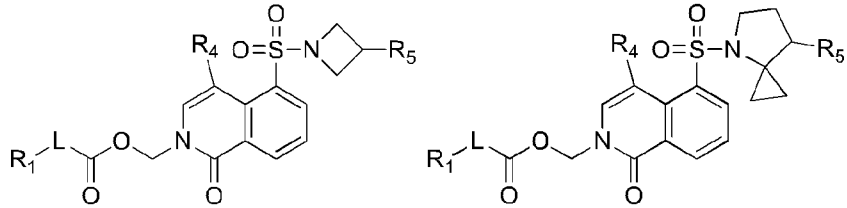


19. 根据权利要求 1、3~5、7、9 或 14 任意一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自



(I-1)

(I-2)



(I-3)

(I-4)

其中，

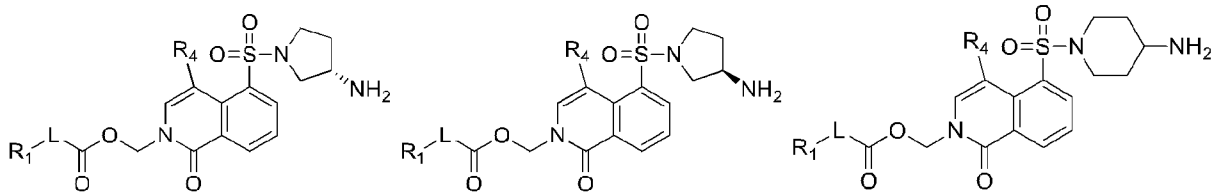
R₁ 如权利要求 1、3、4 或 5 所定义；

R₄ 如权利要求 1 或 7 所定义；

R₅ 如权利要求 1 或 9 所定义；

L 如权利要求 1 或 14 所定义。

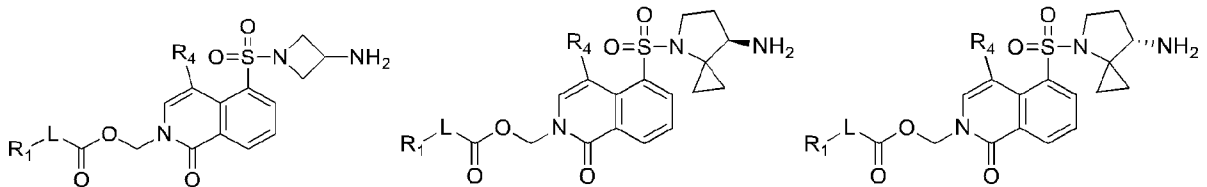
20. 根据权利要求 19 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自



(I-1a)

(I-1b)

(I-2)



(I-3)

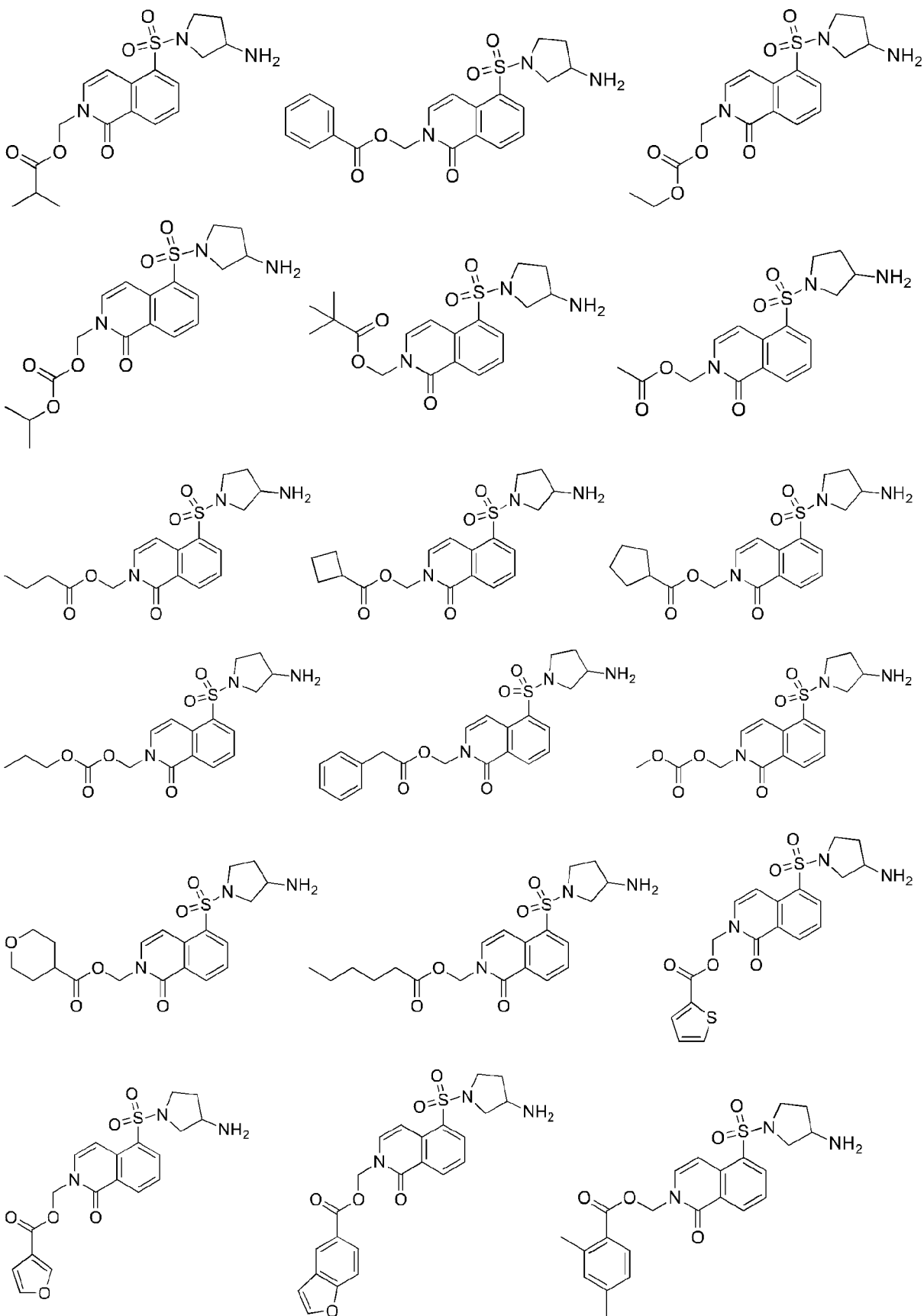
(I-4a)

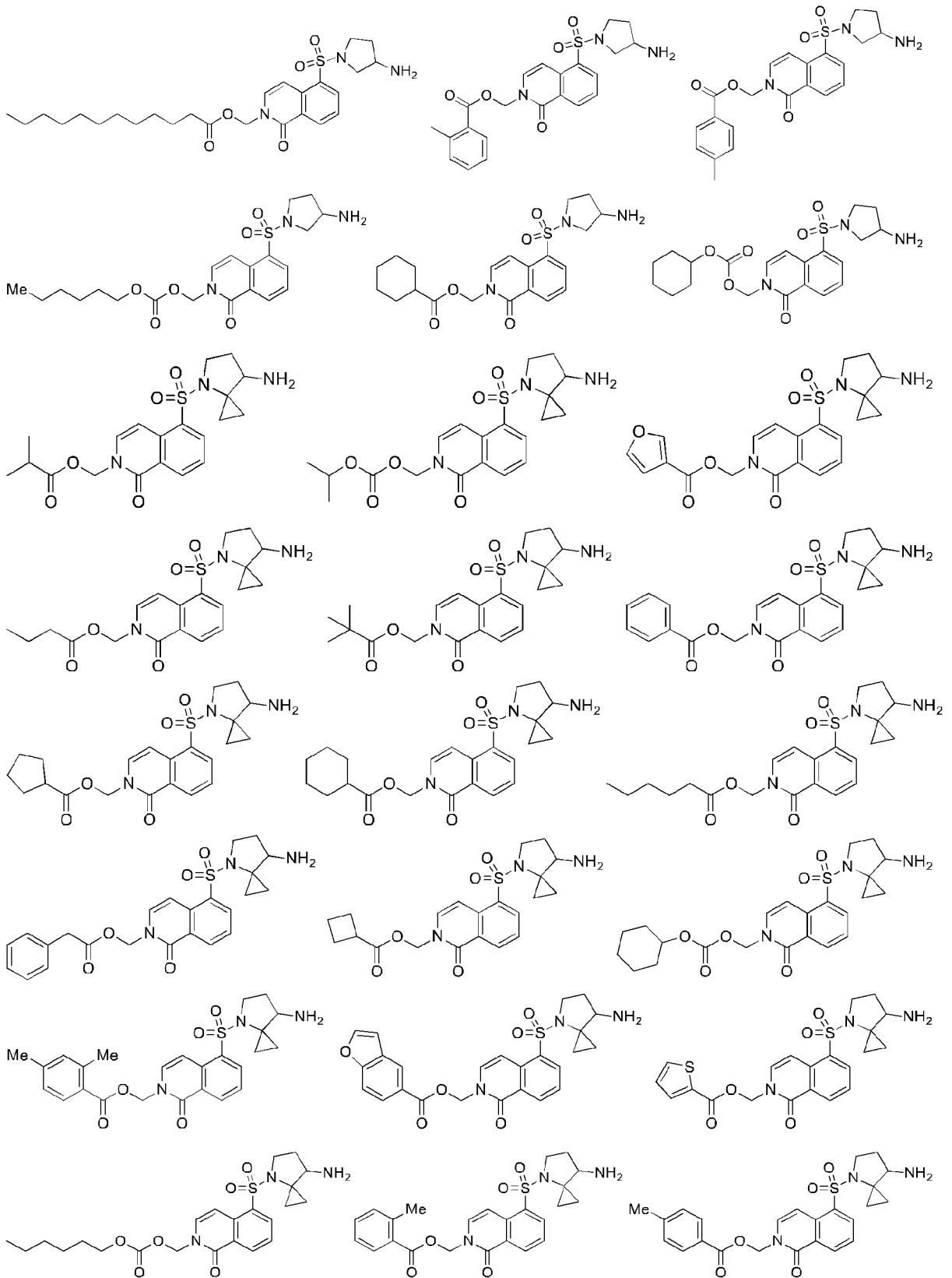
(I-4b)

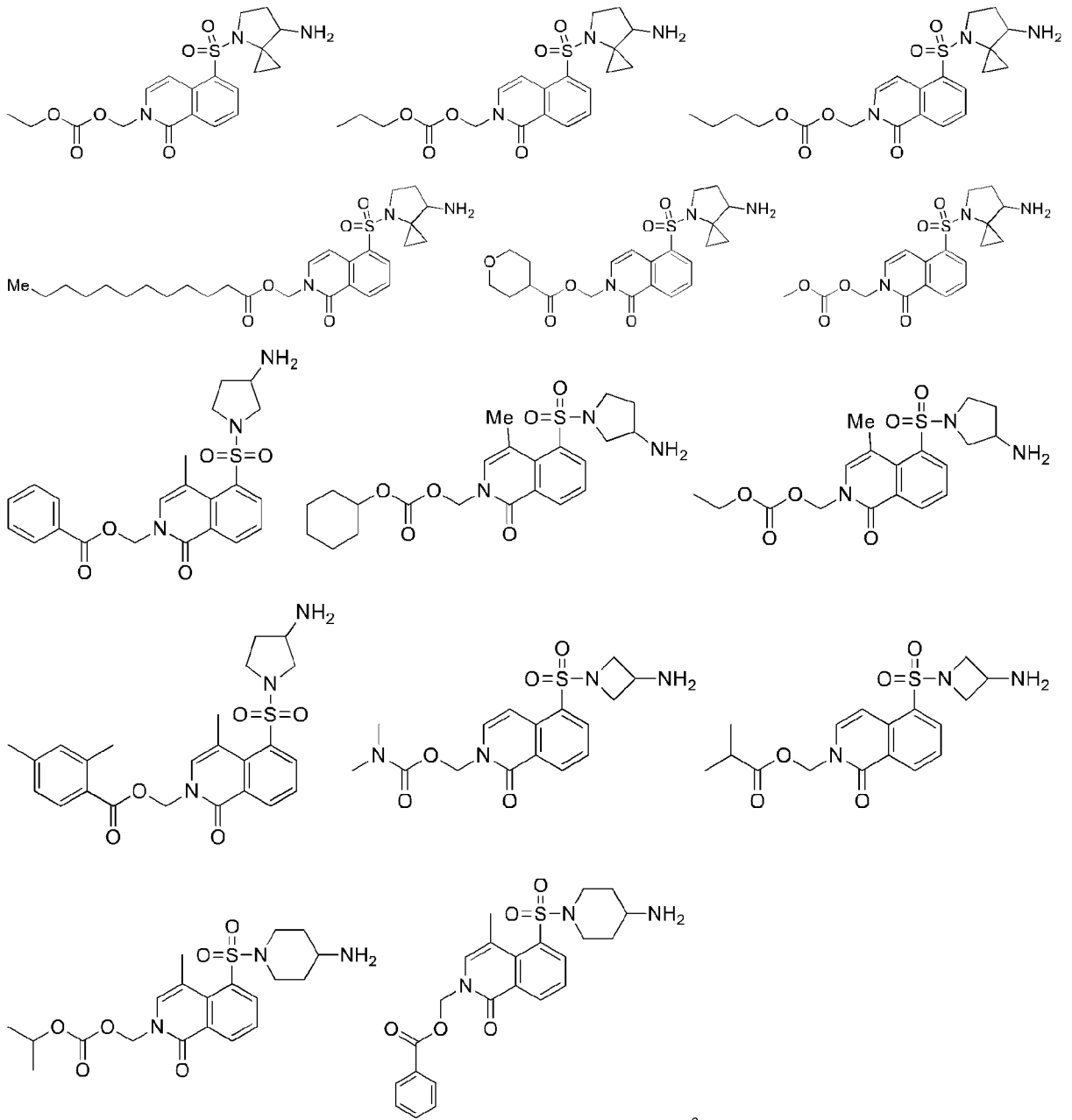
其中，

R₁、R₄ 和 L 如权利要求 19 所定义。

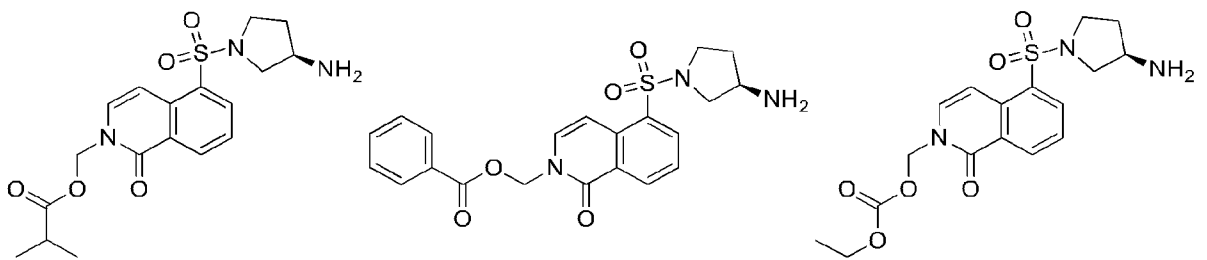
21. 下式所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，

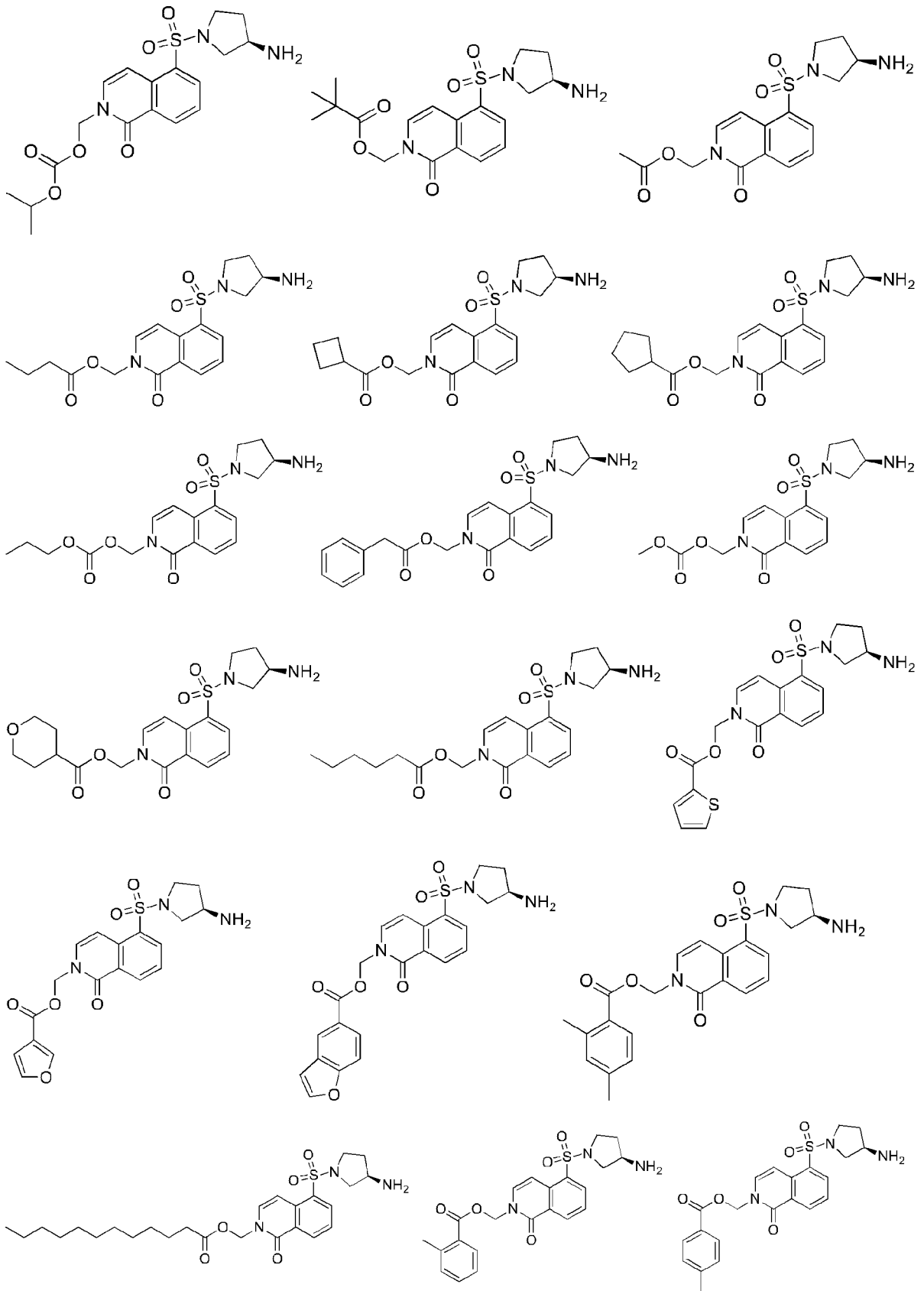


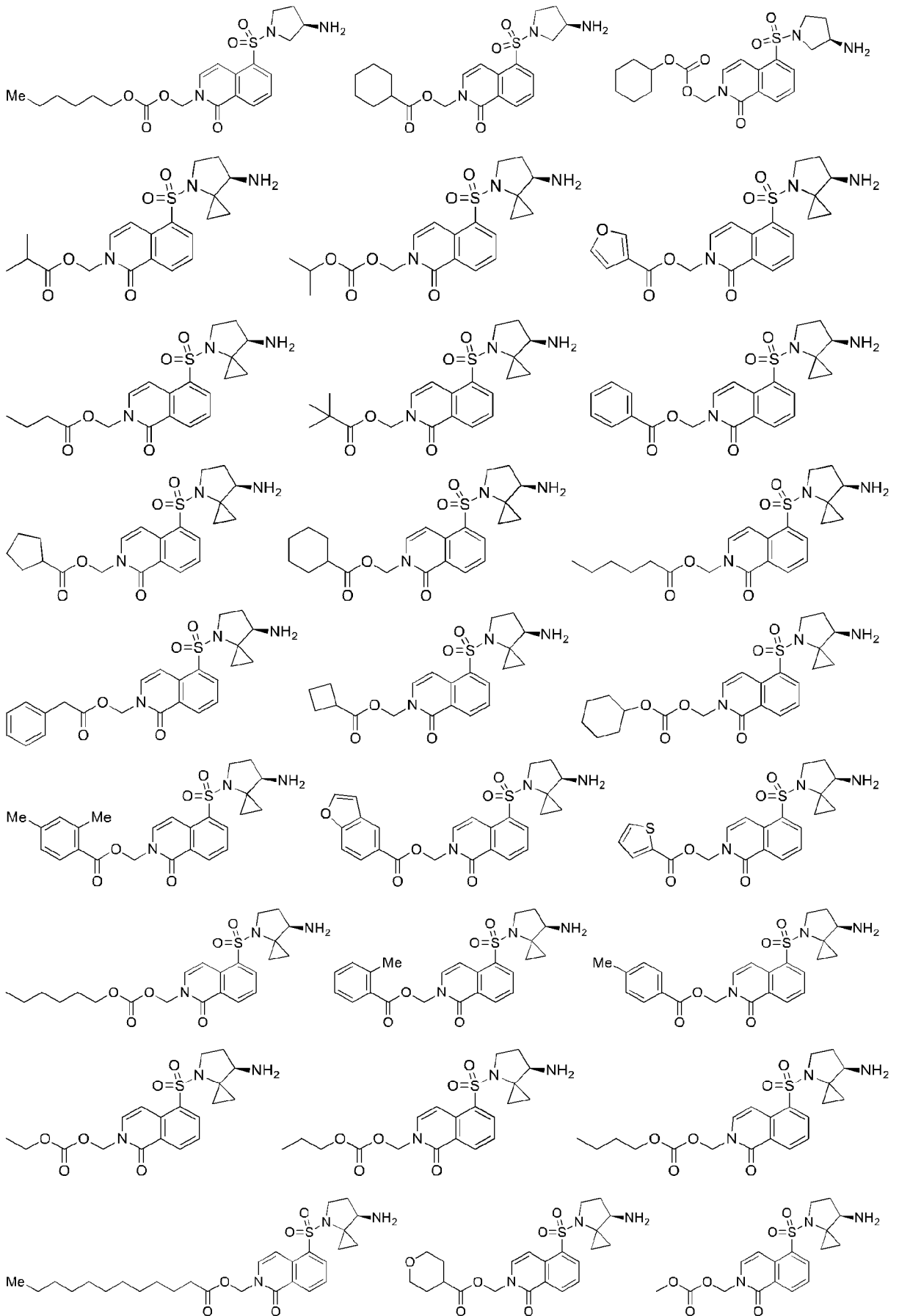


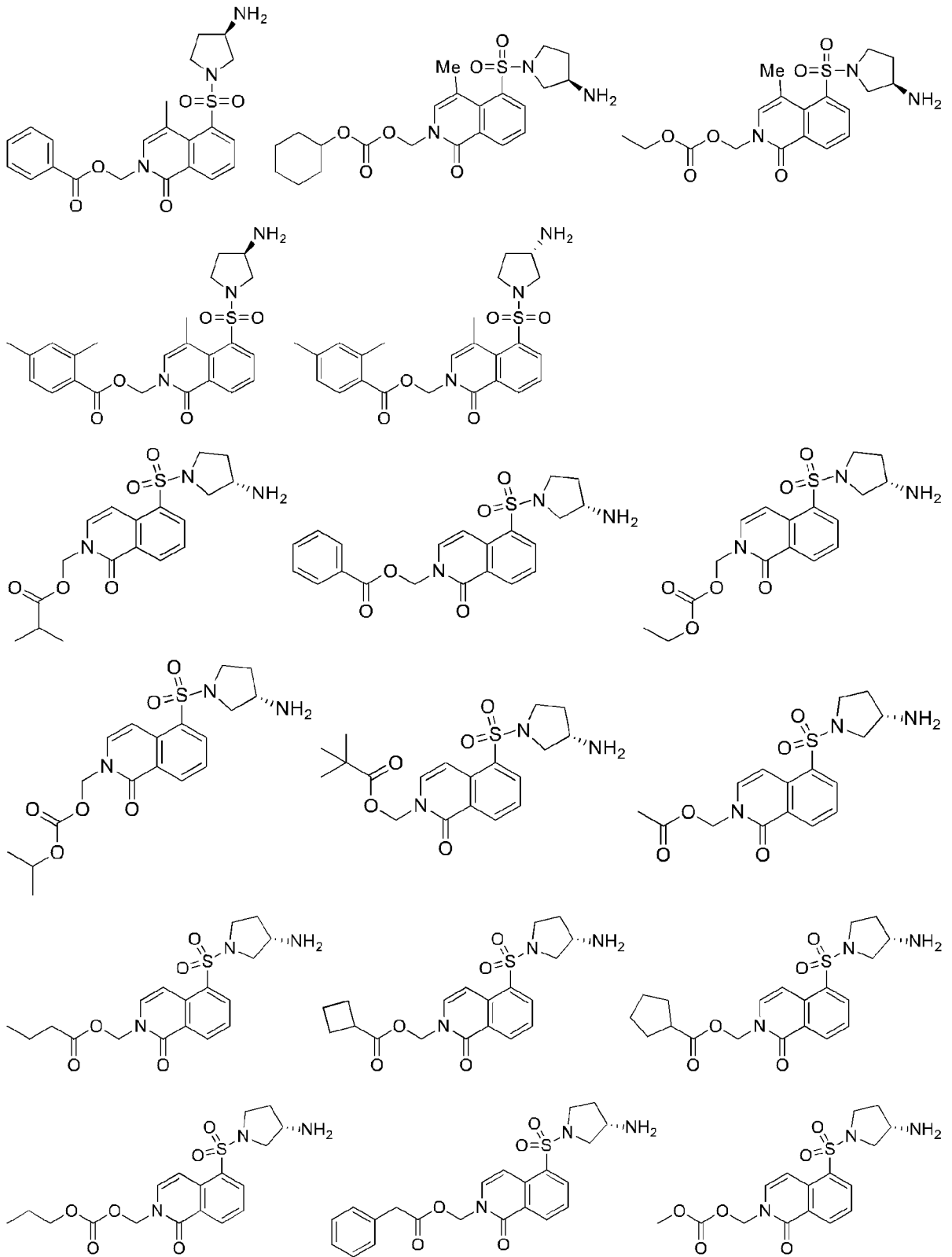


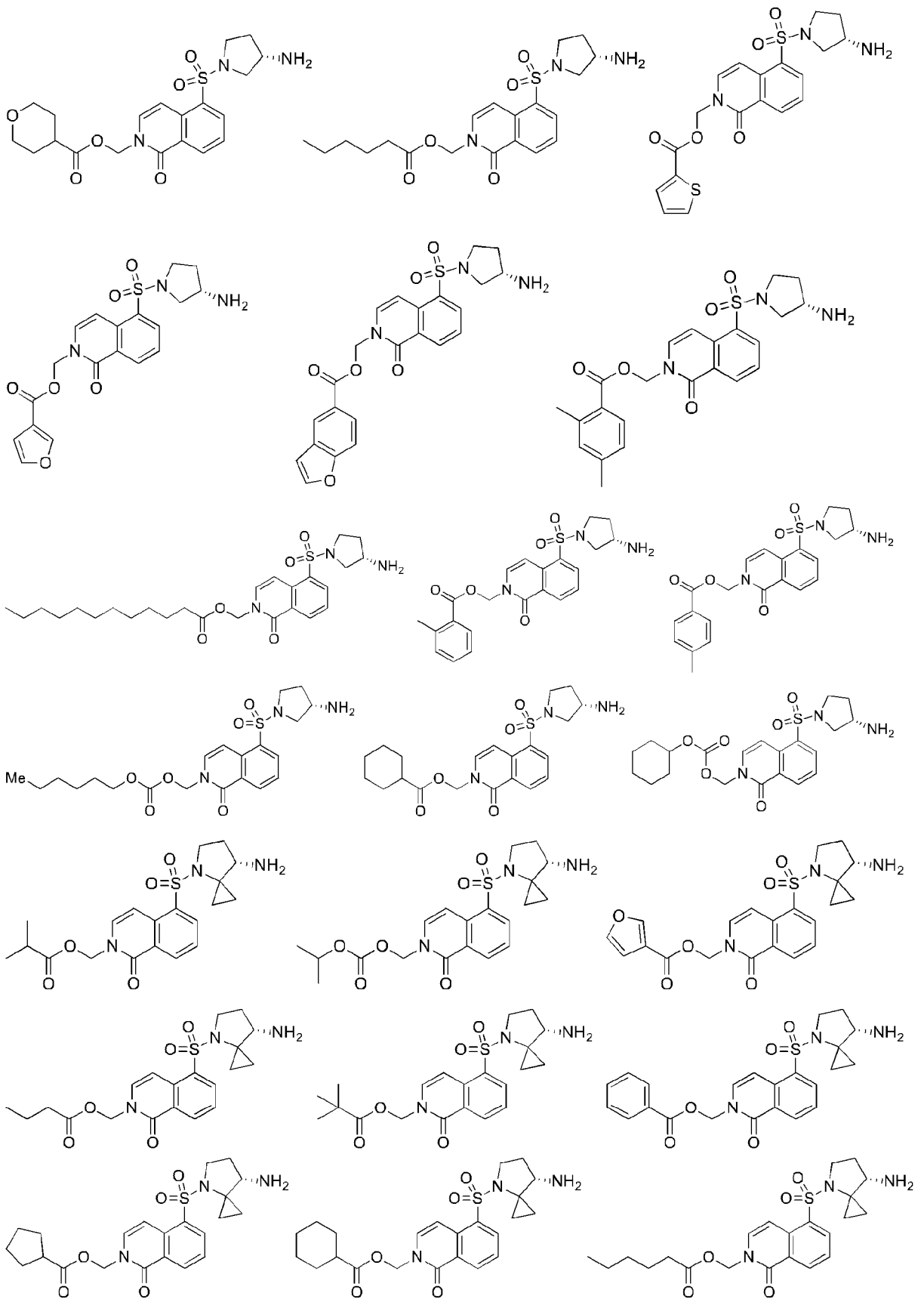
22. 根据权利要求 21 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自

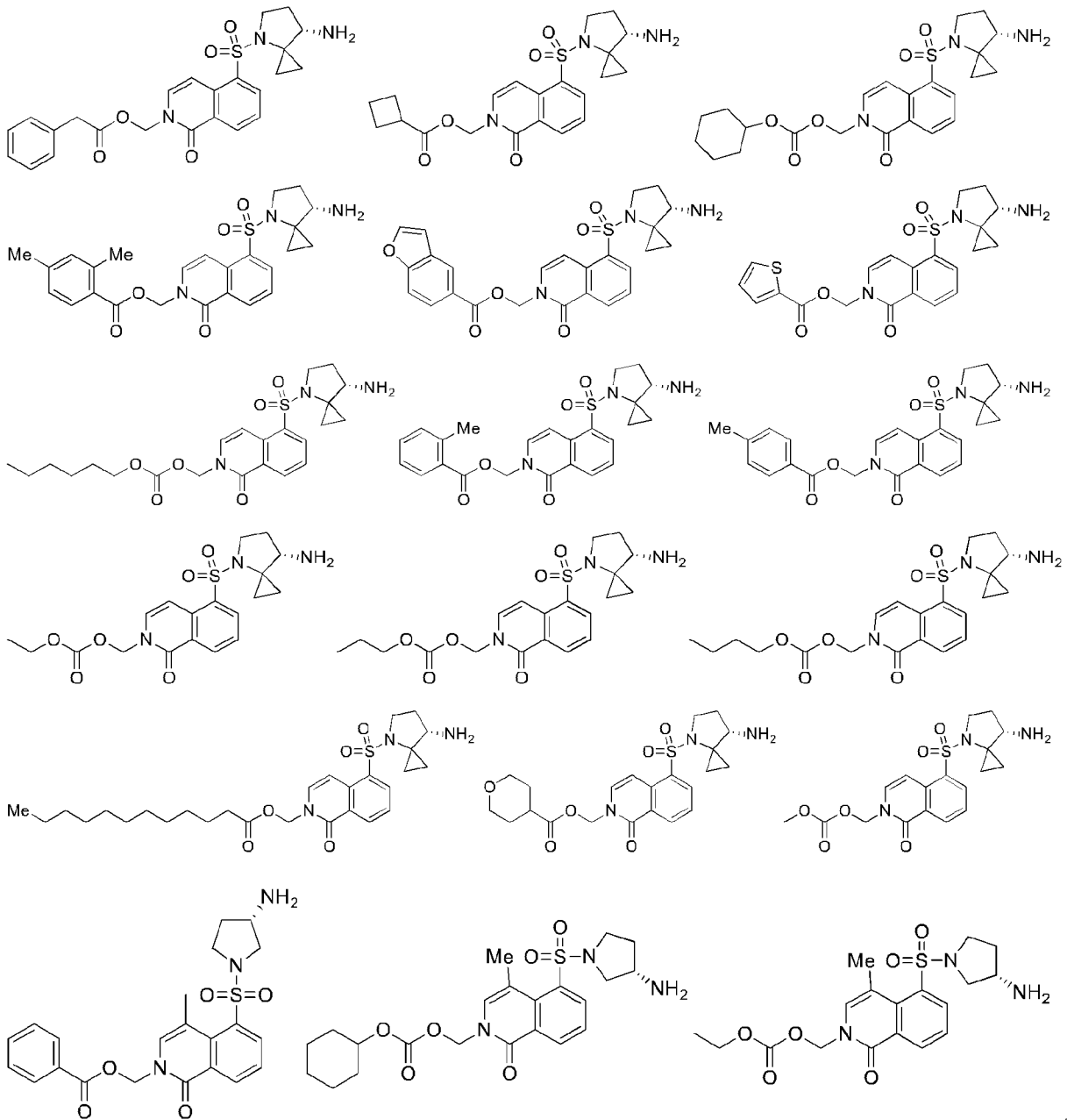












23. 一种药物组合物，包括作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求 1~22 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

24. 根据权利要求 1~22 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐或者权利要求 23 所述的组合物在制备 ROCK 蛋白激酶抑制剂相关药物上的应用。

25. 根据权利要求 24 所述的应用，其特征在于，所述 ROCK 蛋白激酶抑制剂相关药物是用于治疗青光眼或高眼压症的药物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/097503

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/551(2006.01)i; A61P 7/02(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 9/08(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i		
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) 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) CNABS; DWPI; SIPOABS; CJFD; CNKI; CNTXT; USTXT; WOTXT; EPTXT; STN-REGISTRY; STN-CAPLUS; PATENTICS; 超星读秀; ISI-Web of Science; 中山大学中山眼科中心, 刘奕志, 王延东, 吴凌云, 尤旭, 肖哲明, 陈曙辉, 南京明德新药研发股份有限公司, 青光眼, 眼压, 异唑啉, 磺酰胺, 磺胺, 前药, 酯, RHO, ROCK, RHO associated kinase, glaucoma, eye pressure, isoquinoline, sulfonamide, sulfonic acid amides, prodrug, +ester		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 101622243 A (ASAHI KASEI PHARMA CORP) 06 January 2010 (2010-01-06) description page 228 lines 22-24, page 328 lines 4-12	1-25
Y	CN 105085478 A (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 25 November 2015 (2015-11-25) claim 1, description paragraphs [0076]-[0174]	1-25
Y	CN 101253166 A (ASAHI KASEI PHARMA CORP) 27 August 2008 (2008-08-27) claims 1-22	1-25
A	CN 105085525 A (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 25 November 2015 (2015-11-25) claims 1-9	1-25
A	WO 2004106325 A1 (SCHERING AG et al.) 09 December 2004 (2004-12-09) entire document	1-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 04 August 2020		Date of mailing of the international search report 10 September 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/097503

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101622243	A	06 January 2010	US	2009048223	A1	19 February 2009
				EP	2130828	A4	29 December 2010
				AU	2008220104	B2	27 September 2012
				CN	101622243	B	04 December 2013
				US	7964613	B2	21 June 2011
				WO	2008105442	A1	04 September 2008
				JP	5313125	B2	09 October 2013
				EP	2130828	A1	09 December 2009
				AU	2008220104	A1	15 October 2009
				<hr/>			
CN	105085478	A	25 November 2015	CN	105085478	B	12 April 2019
				TW	201620878	A	16 June 2016
				WO	2015165342	A1	05 November 2015
				TW	1650315	B	11 February 2019
<hr/>							
CN	101253166	A	27 August 2008	KR	20080040042	A	07 May 2008
				BR	PI0614974	A2	14 December 2010
				RU	2376300	C1	20 December 2009
				AU	2006285915	B2	24 February 2011
				IN	258563	B	24 January 2014
				EP	1932841	A1	18 June 2008
				US	7618984	B2	17 November 2009
				WO	2007026664	A1	08 March 2007
				CA	2621181	A1	08 March 2007
				CN	101253166	B	10 July 2013
				US	2007179127	A1	02 August 2007
				AU	2006285915	A1	17 April 2008
				MX	299063	B	10 May 2012
				EP	1932841	A4	27 April 2011
				IN	200801251	P2	02 January 2009
				KR	101149954	B1	01 June 2012
				EP	1932841	B1	01 January 2014
MX	2008002838	A1	30 April 2008				
CA	2621181	C	19 April 2011				
JP	5220414	B2	26 June 2013				
<hr/>							
CN	105085525	A	25 November 2015	CN	105085525	B	04 January 2019
				EP	3138843	A4	05 April 2017
				JP	6581111	B2	25 September 2019
				EP	3138843	B1	27 November 2019
				WO	2015165341	A1	05 November 2015
				JP	2017513919	A	01 June 2017
				TW	201620894	A	16 June 2016
				EP	3138843	A1	08 March 2017
				US	9856264	B2	02 January 2018
				TW	676622	B1	11 November 2019
				US	2017037050	A1	09 February 2017
<hr/>							
WO	2004106325	A1	09 December 2004	US	2004266755	A1	30 December 2004

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/097503

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/551(2006.01)i; A61P 7/02(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 9/08(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i</p> <p>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</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS;DWPI;SIPOABS;CJFD;CNKI;CNTXT;USTXT;WOTXT;EPTXT;STN-REGISTRY;STN-CAPLUS;PATENTICS;超星读秀;ISI-Web of Science:中山大学中山眼科中心, 刘奕志, 王延东, 吴凌云, 尤旭, 肖哲明, 陈曙辉, 南京明德新药研发股份有限公司, 青光眼, 眼压, 异喹啉, 磺酰胺, 磺胺, 前药, 酯, RHO, ROCK, RHO associated kinase, glaucoma, eye pressure, isoquinoline, sulfonamide, sulfonic acid amides, prodrug, +ester</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101622243 A (旭化成制药株式会社) 2010年 1月 6日 (2010 - 01 - 06) 说明书第228页第22-24行, 第328页第4-12行</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 105085478 A (南京明德新药研发股份有限公司) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 权利要求1, 说明书第[0076]-[0174]段</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101253166 A (旭化成制药株式会社) 2008年 8月 27日 (2008 - 08 - 27) 权利要求1-22</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105085525 A (南京明德新药研发股份有限公司) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 权利要求1-9</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2004106325 A1 (SCHERING AG 等) 2004年 12月 9日 (2004 - 12 - 09) 全文</td> <td>1-25</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 101622243 A (旭化成制药株式会社) 2010年 1月 6日 (2010 - 01 - 06) 说明书第228页第22-24行, 第328页第4-12行	1-25	Y	CN 105085478 A (南京明德新药研发股份有限公司) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 权利要求1, 说明书第[0076]-[0174]段	1-25	Y	CN 101253166 A (旭化成制药株式会社) 2008年 8月 27日 (2008 - 08 - 27) 权利要求1-22	1-25	A	CN 105085525 A (南京明德新药研发股份有限公司) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 权利要求1-9	1-25	A	WO 2004106325 A1 (SCHERING AG 等) 2004年 12月 9日 (2004 - 12 - 09) 全文	1-25
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	CN 101622243 A (旭化成制药株式会社) 2010年 1月 6日 (2010 - 01 - 06) 说明书第228页第22-24行, 第328页第4-12行	1-25																		
Y	CN 105085478 A (南京明德新药研发股份有限公司) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 权利要求1, 说明书第[0076]-[0174]段	1-25																		
Y	CN 101253166 A (旭化成制药株式会社) 2008年 8月 27日 (2008 - 08 - 27) 权利要求1-22	1-25																		
A	CN 105085525 A (南京明德新药研发股份有限公司) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 权利要求1-9	1-25																		
A	WO 2004106325 A1 (SCHERING AG 等) 2004年 12月 9日 (2004 - 12 - 09) 全文	1-25																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 8月 4日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 9月 10日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>王茜</p> <p>电话号码 (86-512) 88996833</p>																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/097503

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101622243	A	2010年 1月 6日	US	2009048223	A1	2009年 2月 19日
				EP	2130828	A4	2010年 12月 29日
				AU	2008220104	B2	2012年 9月 27日
				CN	101622243	B	2013年 12月 4日
				US	7964613	B2	2011年 6月 21日
				WO	2008105442	A1	2008年 9月 4日
				JP	5313125	B2	2013年 10月 9日
				EP	2130828	A1	2009年 12月 9日
				AU	2008220104	A1	2009年 10月 15日

CN	105085478	A	2015年 11月 25日	CN	105085478	B	2019年 4月 12日
				TW	201620878	A	2016年 6月 16日
				WO	2015165342	A1	2015年 11月 5日
				TW	1650315	B	2019年 2月 11日

CN	101253166	A	2008年 8月 27日	KR	20080040042	A	2008年 5月 7日
				BR	PI0614974	A2	2010年 12月 14日
				RU	2376300	C1	2009年 12月 20日
				AU	2006285915	B2	2011年 2月 24日
				IN	258563	B	2014年 1月 24日
				EP	1932841	A1	2008年 6月 18日
				US	7618984	B2	2009年 11月 17日
				WO	2007026664	A1	2007年 3月 8日
				CA	2621181	A1	2007年 3月 8日
				CN	101253166	B	2013年 7月 10日
				US	2007179127	A1	2007年 8月 2日
				AU	2006285915	A1	2008年 4月 17日
				MX	299063	B	2012年 5月 10日
				EP	1932841	A4	2011年 4月 27日
				IN	200801251	P2	2009年 1月 2日
				KR	101149954	B1	2012年 6月 1日
				EP	1932841	B1	2014年 1月 1日
MX	2008002838	A1	2008年 4月 30日				
CA	2621181	C	2011年 4月 19日				
JP	5220414	B2	2013年 6月 26日				

CN	105085525	A	2015年 11月 25日	CN	105085525	B	2019年 1月 4日
				EP	3138843	A4	2017年 4月 5日
				JP	6581111	B2	2019年 9月 25日
				EP	3138843	B1	2019年 11月 27日
				WO	2015165341	A1	2015年 11月 5日
				JP	2017513919	A	2017年 6月 1日
				TW	201620894	A	2016年 6月 16日
				EP	3138843	A1	2017年 3月 8日
				US	9856264	B2	2018年 1月 2日
				TW	676622	B1	2019年 11月 11日
US	2017037050	A1	2017年 2月 9日				

WO	2004106325	A1	2004年 12月 9日	US	2004266755	A1	2004年 12月 30日