(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107353239 B
(45)授权公告日 2019.06.18

(21)申请号 201710684334.9

(22)申请日 2017.08.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107353239 A

(43)申请公布日 2017.11.17

(73)专利权人 北京卓凯生物技术有限公司
地址 100094 北京市海淀区永捷北路9号1幢4F401室

(72)发明人 谢作磊

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
代理人 关畅 吴爱琴

(51)Int.Cl.
C07D 207/38(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
A61K 31/4015(2006.01)
A61K 31/4025(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 101838260 A,2010.09.22,
CN 104995176 A,2015.10.21,

审查员 王茜

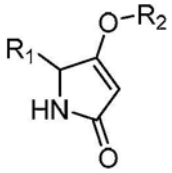
权利要求书2页 说明书38页 附图4页

(54)发明名称

4-氧-烷基化特特拉姆酸类化合物及其制备方法

(57)摘要

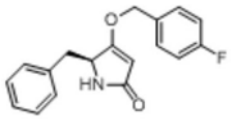
本发明涉及一类新型化合物及其制备方法。结构通式如式I所示。经动物实验验证,本发明化合物具有挽救动物模型的记忆效果,安全性高,不具有致诱变性,口服和静脉注射后均能在血液中停留数个小时,并能进入大脑,可用于制备治疗老年痴呆病,帕金森症,亨廷顿症,血管性痴呆,精神分裂症,孤独症等疾病的药物。



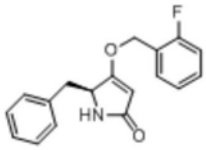
式I

CN 107353239 B

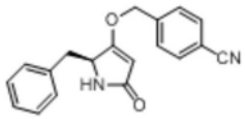
1.如下化合物：



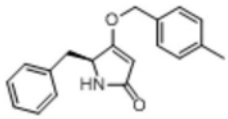
50561



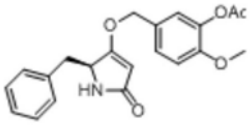
51121



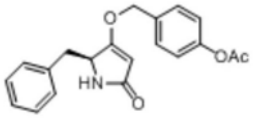
51332



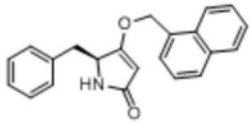
51091



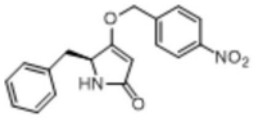
51471



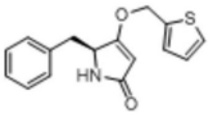
51351



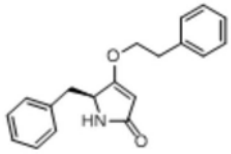
51311



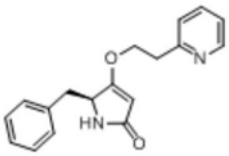
51081



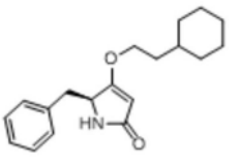
51151



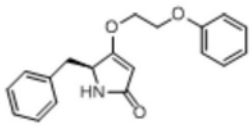
51571



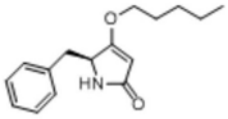
51731



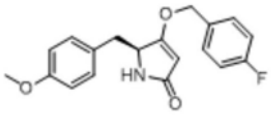
51551



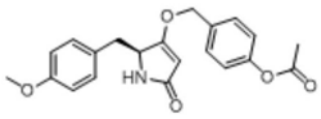
51541



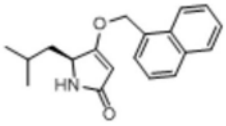
51561



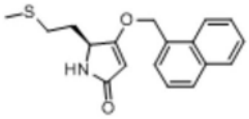
60201



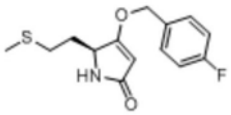
60111



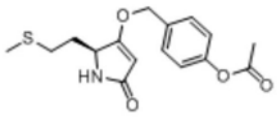
60241



60251



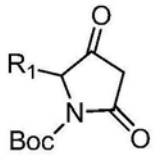
60221



60131

2.制备权利要求1所述化合物的方法，包括下述步骤：

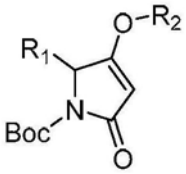
1)使得式II所示化合物与式III所示化合物反应，得到式IV所示化合物；



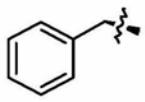
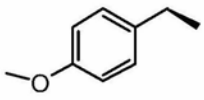
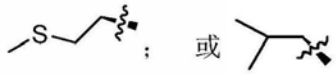
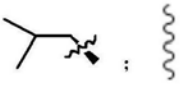
式II，

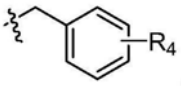
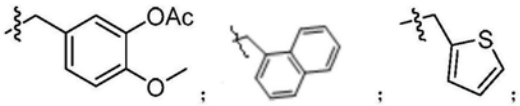


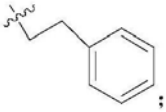
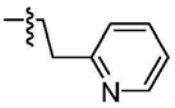
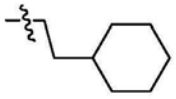
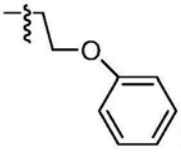
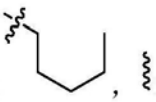
式III，



式IV，

式II、式IV中，R_1选自；；；或；表示连接端；

式III、式IV中，R_2选自，其中R_4为4位取代的氟，2位取代的氟，4位取代的甲基，4位取代的OAc，4位取代的-CN或4位取代的-NO_2；

；；；或，表示连接端；

2)使得式IV所示化合物脱除Boc保护，得到权利要求1中式I所示化合物。

3.根据权利要求2所述的方法，其特征在于：

步骤1)中，式II所示化合物与式III所示化合物的摩尔比为1:1-10；

所述反应在碱性条件下进行；

所述反应的温度为0-100度，时间为0.1-24小时；

所述反应在有机溶剂中进行。

4.根据权利要求3所述的方法，其特征在于：所述有机溶剂为乙腈。

5.根据权利要求2所述的方法，其特征在于：

步骤2)中，所述脱除Boc保护在三氟乙酸作用下进行；

式IV所示化合物与三氟乙酸的摩尔比为1:1-20；

所述脱除Boc保护的反应温度为-10-30度，时间为0.5-24小时；

所述脱除Boc保护在有机溶剂中进行。

6.根据权利要求5所述的方法，其特征在于：所述有机溶剂为二氯甲烷。

4-氧-烷基化特特拉姆酸类化合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药领域，具体涉及4-氧-烷基化特特拉姆酸类化合物及其制备方法。

背景技术

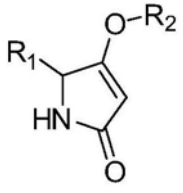
[0002] 学习记忆能力在日常生活中极为重要，而多种疾病导致的学习记忆能力损伤给患者带来了极大的损伤，常见的学习记忆损伤的疾病包含了帕金森症，亨廷顿症，各类痴呆，精神分裂症，孤独症等。阿尔茨海默病(Alzihemer's disease)是一种常见的神经退行性疾病，伴随有记忆衰退，神经元死亡等症状，主要临床标志为老年斑和神经纤维纠结。目前，对该疾病的治疗手段较为匮乏。在十余年前美国FDA批准了2类共计五个治疗性化合物，包括胆碱酯酶抑制剂和NMDA受体拮抗剂，但都只能短暂地改善疾病的症状，而不能阻止疾病的病程。因此，科学界和企业界均积极投身于对疾病机制的理解和相关药物的开发。为了理解疾病和开发药物，人们制作了多种带有人类致病基因的动物模型，并用于治疗药物的开发工作。目前，最主流的假说为淀粉样蛋白假说，即认为Abeta蛋白是造成神经病理病变的主要原因，并据此构建了多个转基因模型。根据这一假说，药厂开发了多种针对Abeta蛋白的疫苗和该蛋白形成过程中多种酶的磷酸化抑制剂，但是到目前为止，这些努力都因无效而告终。

[0003] 我们认为，在患者发病后再减少该毒性蛋白已经为时过晚，应当通过减少该蛋白的毒性入手，开发治疗药物。因此，本发明从改善动物模型的认知功能出发，寻找治疗阿尔兹海默病的药物，并发现一系列新型化合物具有治疗效果好，药理特性好，安全性高等特征。这些化合物不仅具有治疗阿尔兹海默症的潜力，还有治疗帕金森症，亨廷顿症，血管性痴呆，精神分裂症，孤独症等疾病的潜力。

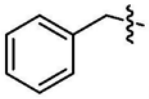
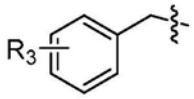
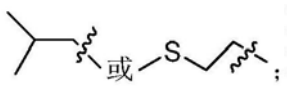
发明内容

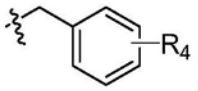
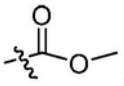
[0004] 本发明的目的是提供4-氧-烷基化特特拉姆酸类化合物及其制备方法。

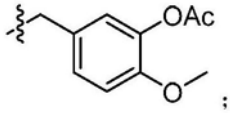
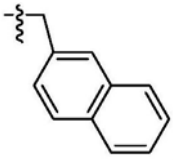
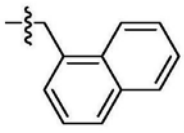
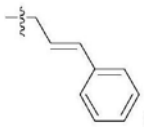
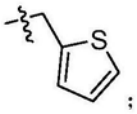
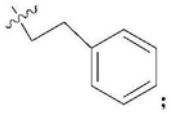
[0005] 本发明所提供的4-氧-烷基化特特拉姆酸类化合物，其结构式如式I所示：

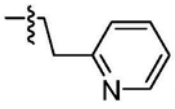
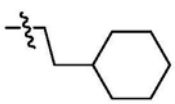
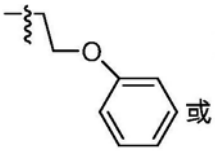
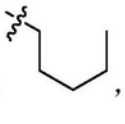
[0006] 

式I，

[0007] 上述式I中，R_1可选自；，其中，R_3可为C1-C6的烷氧基，具体可为甲氧基；表示连接端。

[0008] R_2可选自，其中R_4可为2、3或4位单取代的卤素，具体可为2、3或4位单取代的氟，2、3或4位单取代的C1-C6的烷基或烷氧基，具体可为2或4位取代的甲基或4位取代的甲氧基，酯基，具体可为4位取代的-OAc，4位取代的，4位取代的-CN，4位取代的$-NO_2$，双取代的烷氧基，具体可为2,3位双取代的甲氧基或2,5位双取代的甲氧基；

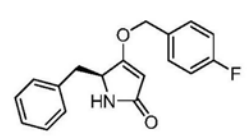
；；；；；；

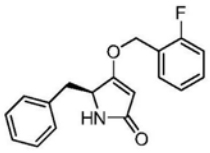
；；或，表示连接端。

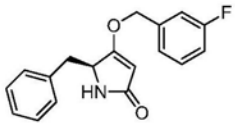
[0009] 上述式I所示化合物的盐也属于本发明的保护范围。

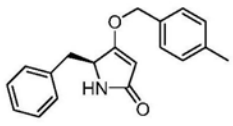
[0010] 具体地，本发明所提供的式I所示4-氧-烷基化特特拉姆酸类化合物为下述化合物中的一种：

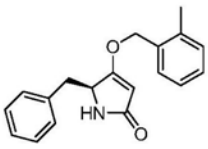
[0011]

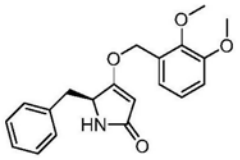

50561

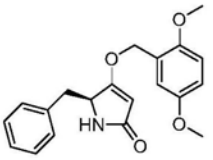

51121

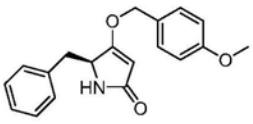

51131

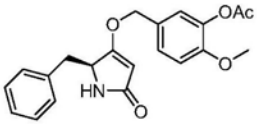

51091

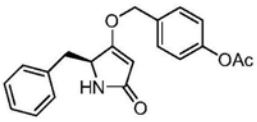

51101

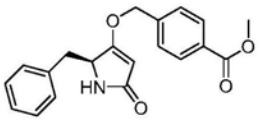

51071

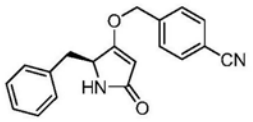

51341

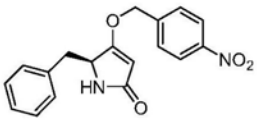

51221

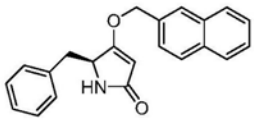

51471

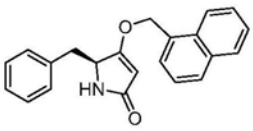

51351

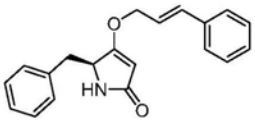

51321

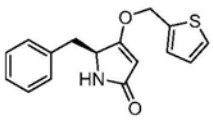

51332

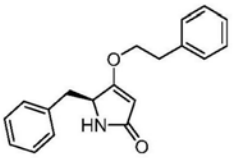

51081

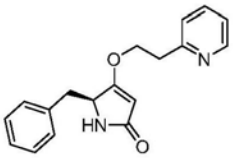

51111

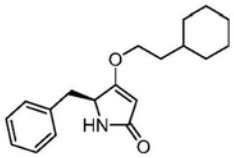

51311

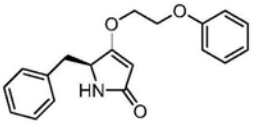

51301

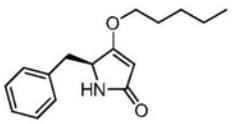

51151

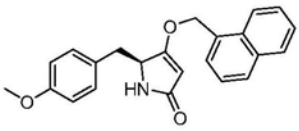

51571

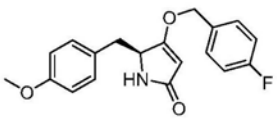

51731

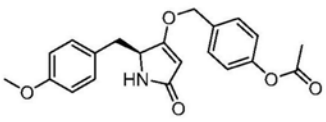

51551

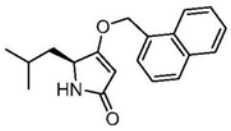

51541

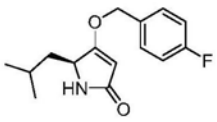

51561

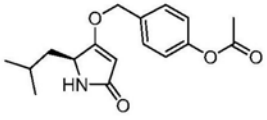

60231

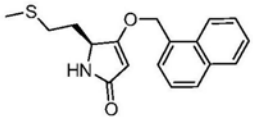

60201

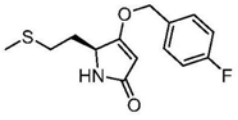

60111

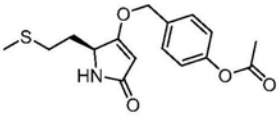

60241


60211


60121


60251

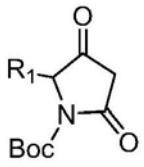

60221

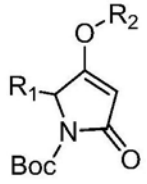

60131

[0012] 上述式I所示4-氧-烷基化特特拉姆酸类化合物是按照包括下述步骤的方法制备

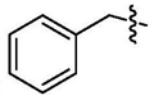
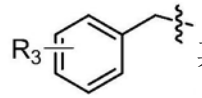
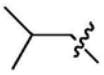
得到的：

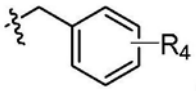
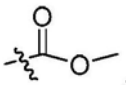
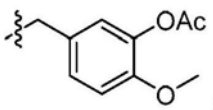
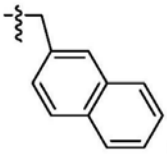
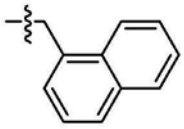
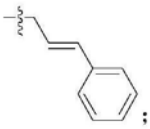
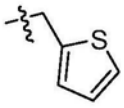
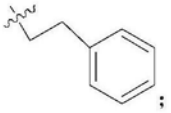
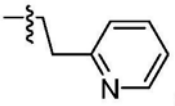
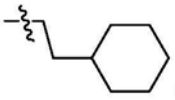
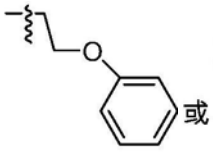
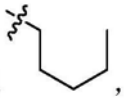
[0013] 1)使得式II所示化合物与式III所示化合物反应，得到式IV所示化合物；

[0014] 



式II， 式III， 式IV，

[0015] 上述式II、式IV中，R_1可选自；其中，R_3可为C1-C6的烷氧基，具体可为甲氧基；或；Boc代表叔丁氧羰基；

[0016] 式III、式IV中，R_2可选自，其中R_4可为2、3或4位单取代的卤素，具体可为2、3或4位单取代的氟，2、3或4位单取代的C1-C6的烷基或烷氧基，具体可为2或4位取代的甲基或4位取代的甲氧基，酯基，具体可为4位取代的-OAc，4位取代的，4位取代的-CN，4位取代的$-NO_2$，双取代的烷氧基，具体可为2,3位双取代的甲氧基或2,5位双取代的甲氧基；；；；；；；；；或，表示连接端；

[0017] 2)使得式IV所示化合物脱除Boc保护，得到式I所示化合物。

[0018] 上述方法步骤1)中，式II所示化合物与式III所示化合物的摩尔比可为1:1-10。

[0019] 所述反应在碱性条件下进行，所述碱具体可为碳酸钾。

[0020] 所述反应的温度可为0-100度，时间可为0.1-24小时。

[0021] 所述反应在有机溶剂中进行，所述有机溶剂具体可为乙腈。

[0022] 上述方法步骤2)中，所述脱除Boc保护在三氟乙酸作用下进行。

[0023] 式IV所示化合物与三氟乙酸的摩尔比可为1:1-20，具体可为1:3。

[0024] 所述脱除Boc保护的反应温度为-10-30度，具体可为室温，时间为0.5-24小时，具体可为5小时。

[0025] 所述脱除Boc保护在有机溶剂中进行，所述有机溶剂具体可为二氯甲烷。

[0026] 上述式I所示4-氧-烷基化特特拉姆酸类化合物或其盐可用于制备治疗老年痴呆病、帕金森症、亨廷顿症、血管性痴呆、精神分裂症、孤独症等疾病的药物。

[0027] 经动物实验验证，本发明的化合物具有挽救动物模型的记忆效果，安全性高，不具

有致诱变性，口服和静脉注射后均能在血液中停留数个小时，并能进入大脑。

附图说明

[0028] 图1为化合物51311,50561,51351,51151,51121,51332,51081,51091,51221,51101,51071,51131,51321,51341,51111,51301对老年痴呆果蝇记忆力改善作用图。

[0029] 图2为化合物60111,60241,60201,51471,51541,60221,60131,51551,51571,60251,51731,51561,60121,60231,60211对老年痴呆果蝇记忆力改善作用图。

[0030] 图3为化合物50561,51311,51351,51151,51121改善老年痴呆果蝇记忆力的量效关系图。

[0031] 图4为化合物50561(10mg/kg)改善AD小鼠空间学习记忆。

[0032] 图5为化合物50561(1,0.1mg/kg)不改善AD小鼠空间学习记忆。A为小鼠给药操作示意图；B为小鼠水迷宫测试潜伏期；C-D为训练前后小鼠在目标象限的停留时间百分比；E为训练前后小鼠穿越平台的次数；F训练前后小鼠游泳速度的变化。

[0033] 图6为利用膜片钳技术在HEK-293的hERG稳定细胞株上所记录到的50561对hERG钾通道的浓度-效应关系曲线。

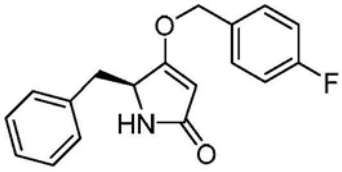
[0034] 图7为静脉注射50561后的血浆及大脑药物浓度时间曲线图。

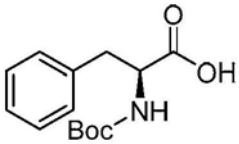
[0035] 图8为口服50561后的血浆及大脑药物浓度时间曲线图。

具体实施方式

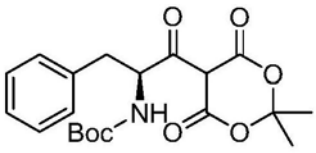
[0036] 下面通过具体实施例对本发明进行说明，但本发明并不局限于此。

[0037] 下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明，均为常规方法；下述实施例中所用的试剂、生物材料等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

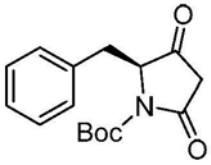
[0038] 实施例1、(50561)化合物的制备

[0039] 1.1、(中间体1)的制备

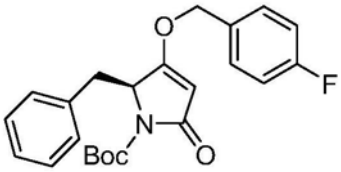
[0040] 将L-苯丙氨酸(20g,121.07mmol)溶于500mL四氢呋喃和水的混合溶液中(v/v 1:1)，冰浴下搅拌10分钟，分批加入氢氧化钠(10.7g,266.4mmol)和二碳酸二叔丁酯(29.1g,133.2mmol)，加入完毕后室温下搅拌10小时，TLC监测显示反应完全。减压蒸去四氢呋喃，并加入500mL二氯甲烷，搅拌下滴加2N盐酸水溶液至水层pH值为5左右，分取有机层并用200mL饱和食盐水洗1次，无水硫酸镁干燥，过滤并减压蒸干溶剂得粗产品，产率99％，无需进行进一步纯化即可进行下一步反应。

[0041] 1.2、(中间体2)的制备

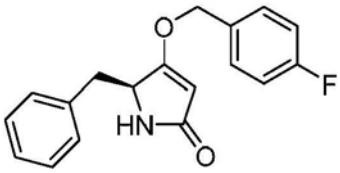
[0042] 将中间体1(25g,94.2mmol)溶于500mL无水二氯甲烷中,依次加入米氏酸(14.9g,103.7mmol),4-二甲氨基吡啶(17.3g,141.3mmol),冰浴下搅拌10分钟,滴加二环已基碳二亚胺(21.4g,103.7mmol)的二氯甲烷溶液(100mL),滴加完毕后,反应液继续在冰浴下搅拌10小时,TLC监测反应完毕。过滤,滤液用5%的硫酸氢钾水溶液洗6次,每次200mL,饱和食盐水洗1次,无水硫酸钠干燥,减压蒸干溶剂得淡黄色固体,加入500mL石油醚搅拌后过滤得目标产物为白色固体(30g,产率77%),无需进行进一步纯化即可进行下一步反应。

[0043] 1.3、 (中间体3)的制备

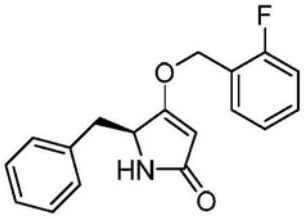
[0044] 将中间体2(25g,63.9mmol)溶于400mL乙酸乙酯中,回流反应5小时。冷却至室温,减压蒸干乙酸乙酯得白色固体即为目标产物(17.6g,95%),产物无需进行进一步纯化。

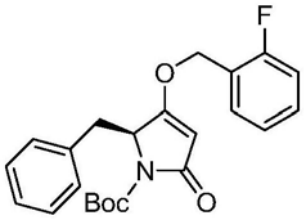
[0045] 1.4、 (01311,中间体15)的制备

[0046] 将中间体3(289mg,1.0mmol)溶于5mL乙腈中,室温下依次加入K_2CO_3(207mg,1.5mmol),4-氟苄溴(227mg,1.2mmol),回流反应5小时。冷却至室温,过滤除去固体,蒸干滤液,柱层析纯化得中间体15为无色油状物(158mg,产率40%)。分子量:397.45.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.34(dd,J=8.2,5.4Hz,2H),7.19(m,3H),7.10(t,J=8.5Hz,2H),6.98(m,2H),4.91(s,1H),4.84(m,2H),4.71(dd,J=5.3,3.0Hz,1H),3.43(dd,J=14.0,5.2Hz,1H),3.14(dd,J=14.0,2.8Hz,1H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.79,168.75,163.06(d,J=248.3Hz),149.47,134.24,130.21(d,J=8.4Hz),130.05(d,J=3.3Hz),129.59,128.35,127.11,115.93(d,J=21.7Hz),96.18,82.78,72.65,60.38,35.55,28.30.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-112.20.

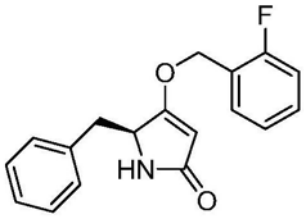
[0047] 1.5、 (50561)化合物的制备

[0048] 将中间体15(397mg,1.0mmol)溶于10mL二氯甲烷中,冰浴下加入三氟乙酸(223μL,3.0mmol),反应液在室温下搅拌反应5小时。反应完毕后,加入90mL二氯甲烷稀释反应液,10%$NaHCO_3$水溶液洗1洗,饱和食盐水洗1次,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干溶剂,柱层析分离纯化得实施例1:白色固体360mg,产率为82%。分子量:297.33.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37(dd,J=8.4,5.3Hz,2H),7.27(m,3H),7.18(m,2H),7.11(t,J=8.5Hz,2H),5.77(s,1H),5.06(s,1H),4.95(m,2H),4.27(dd,J=9.2,3.6Hz,1H),3.21(dd,J=13.7,3.7Hz,1H),2.67(dd,J=13.7,9.0Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.94,173.55,163.04(d,J=247.8Hz),136.55,130.64(d,J=3.5Hz),130.06(d,J=8.4Hz),129.27,128.79,127.17,115.91(d,J=21.7Hz),95.23,72.60,58.86,38.77.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-112.58.

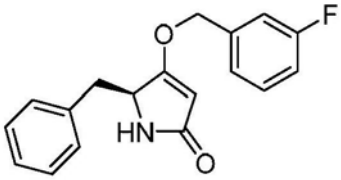
[0049] 实施例2、(51121)化合物的制备

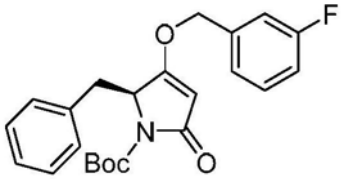
[0050] 2.1、(50951,中间体16)的制备

[0051] 采用中间体15相同的合成方法,以2-氟苄溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体16为无色油状物(259mg,产率65%)。分子量:397.45。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38(m,2H),7.18(m,5H),6.99(m,2H),4.95(m,3H),4.70(s,1H),3.43(dd,J=13.9,4.7Hz,1H),3.13(d,J=13.9Hz,1H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.67,168.62,160.93(d,J=249.0Hz),149.46,134.13,131.27(d,J=8.3Hz),130.75(d,J=3.2Hz),129.62,129.62,127.03,124.54(d,J=3.7Hz),121.43(d,J=14.4Hz),115.83(d,J=21.1Hz),96.09,82.65,67.12(d,J=4.2Hz),60.34,35.44,28.27.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-117.44.

[0052] 2.2、(51121)化合物的制备

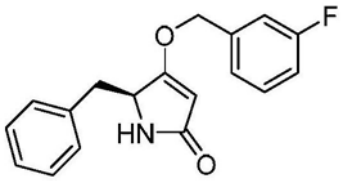
[0053] 以中间体16(402mg,1.01mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例2:白色固体258mg,产率为86%。分子量:297.33.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39(m,1H),7.19(m,7H),6.39(brs,1H),5.08(s,1H),5.02(m,2H),4.28(dd,J=8.4,3.8Hz,1H),3.16(dd,J=13.7,4.1Hz,1H),2.72(dd,J=13.6,8.1Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.72,173.78,160.85(d,J=248.7Hz),136.26,130.91(d,J=8.3Hz),130.42(d,J=3.5Hz),129.34,128.54,126.95,124.45(d,J=3.7Hz),122.00(d,J=14.4Hz),115.74(d,J=21.2Hz),95.20,66.95(d,J=4.1Hz),58.68,38.35.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-117.70.

[0054] 实施例3、(51131)化合物的制备

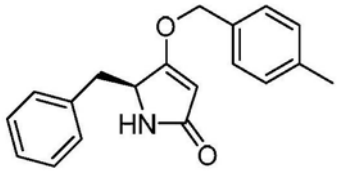
[0055] 3.1、(50941,中间体17)的制备

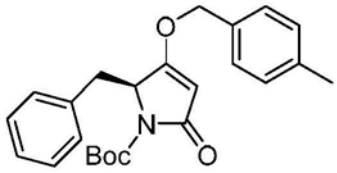
[0056] 采用中间体15相同的合成方法,以3-氟苄溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体17为无色油状物(158mg,产率40%)。分子量:397.45。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37(m,1H),7.21

(m,3H),7.04(m,5H),4.91(s,1H),4.88(m,2H),4.74(m,1H),3.43(dd,J＝14.0,5.4Hz,1H),3.18(dd,J＝14.1,3.0Hz,1H),1.60(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.76,168.59,163.00(d,J＝247.3Hz),149.50,136.62(d,J＝7.5Hz),134.31,130.58(d,J＝8.3Hz),129.61,128.41,127.17,123.40(d,J＝3.0Hz),115.97(d,J＝21.0Hz),114.84(d,J＝22.2Hz),96.40,82.83,72.42(d,J＝2.0Hz),60.42,35.69,28.33.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-111.95.

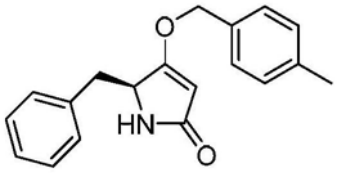
[0057] 3.2、 (51131)化合物的制备

[0058] 以中间体17(308mg,0.77mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例3:白色固体229mg,产率为100%。分子量:297.33.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.20(m,9H),5.76(s,1H),5.05(s,1H),4.98(m,2H),4.30(dd,J＝9.2,3.7Hz,1H),3.23(dd,J＝13.7,3.7Hz,1H),2.69(dd,J＝13.6,9.0Hz,1H).^{13}CNMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.82,173.41,163.06(d,J＝246.9Hz),137.24(d,J＝7.5Hz),136.52,130.54(d,J＝8.2Hz),129.28,128.83,127.22,123.31(d,J＝3.0Hz),115.83(d,J＝21.1Hz),114.74(d,J＝22.2Hz),95.45,72.36(d,J＝2.0Hz),58.84,38.80.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-112.12.

[0059] 实施例4、 (51091)化合物的制备

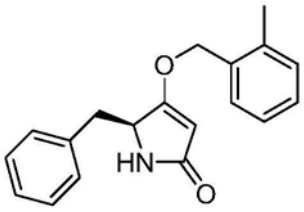
[0060] 4.1、 (51031,中间体18)的制备

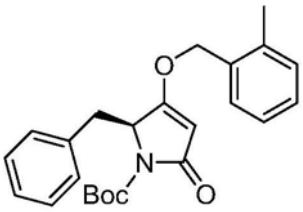
[0061] 采用中间体15相同的合成方法,以4-甲基苄溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体18为无色油状物(176mg,产率45%)。分子量:393.48。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.22(m,7H),6.98(m,2H),4.91(s,1H),4.86(m,2H),4.70(dd,J＝5.2,3.1Hz,1H),3.44(dd,J＝14.0,5.2Hz,1H),3.13(dd,J＝14.0,3.0Hz,1H),2.39(s,3H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.00,168.91,149.61,139.15,134.33,131.24,129.72,129.64,128.44,128.36,127.12,96.15,82.72,73.46,60.47,35.52,28.37,21.38.

[0062] 4.2、 (51091)化合物的制备

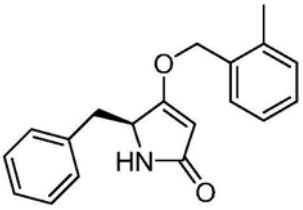
[0063] 以中间体18(176mg,0.45mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例4:白色固体96mg,产率为73%。分子量:293.37。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.24(m,9H),5.50(s,1H),5.06(s,1H),4.95(m,2H),4.25(dd,J＝9.5,3.4Hz,1H),3.23(dd,J＝13.6,3.5Hz,1H),2.63(dd,J＝13.6,9.4Hz,1H),2.39(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.20,

173.64,138.95,136.76,131.79,129.60,129.27,128.84,128.29,127.17,95.03,73.37,58.95,38.88,21.39.

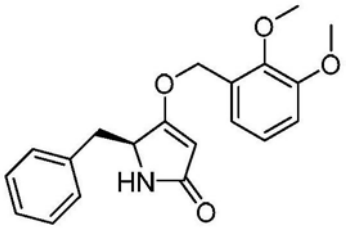
[0064] 实施例5、(51101)化合物的制备

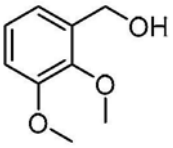
[0065] 5.1、(51041,中间体19)的制备

[0066] 采用中间体15相同的合成方法,以2-甲基苄溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体19为无色油状物(205mg,产率52%)。分子量:393.48。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.23(m,7H),6.97(m,2H),4.97(s,1H),4.92(m,2H),4.72(m,1H),3.45(dd,J=14.0,5.1Hz,1H),3.13(dd,J=14.0,2.5Hz,1H),2.38(s,3H),1.60(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.02,168.84,149.61,137.07,134.29,132.32,130.82,129.70,129.45,128.37,127.13,126.41,96.09,82.75,71.88,60.45,35.54,28.37,19.05.

[0067] 5.2、(51101)化合物的制备

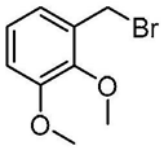
[0068] 以中间体19(205mg,0.52mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例5:白色固体114mg,产率为75%。分子量:293.37。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.27(m,9H),5.78(s,1H),5.11(s,1H),4.99(m,2H),4.26(dd,J=9.4,3.4Hz,1H),3.21(dd,J=13.6,3.5Hz,1H),2.64(dd,J=13.6,9.3Hz,1H),2.38(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.17,173.67,137.19,136.66,132.75,130.76,129.40,129.31,129.26,128.77,127.12,126.31,94.91,71.92,58.93,38.80,19.00.

[0069] 实施例6、(51071)化合物的制备

[0070] 6.1、的制备

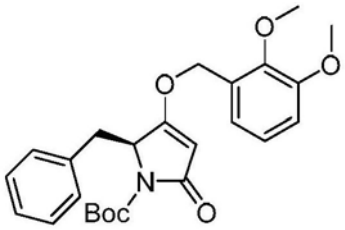
[0071] 将2,3-二甲氧基苯甲醛(1.66g,10mmol)溶于50mL无水四氢呋喃中,冰浴下搅拌10分钟,分批加入四氢锂铝(0.19g,5mmol),冰浴下搅拌反应30分钟,饱和氯化铵水溶液淬灭

反应，乙酸乙酯萃取3次(100mL×3)，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸干溶剂即得目标产物(1.6g，产率95%)，无需进行进一步纯化即可进行下一步反应。

[0072] 6.2、

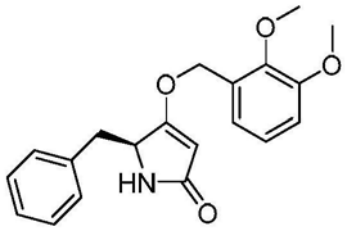
的制备

[0073] 将2,3-二甲氧基苯甲醇(1.6g，9.5mmol)溶于50mL无水二氯甲烷中，冰浴下搅拌10分钟，缓慢滴加三溴化磷(0.87g，3.2mmol)，滴加完毕后冰浴下继续反应1小时。加入200mL二氯甲烷稀释反应液后，水洗(50mL×3)，饱和食盐水洗(100mL×1)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸干溶剂后的粗产品，经柱层析纯化得2,3-二甲氧基苄溴(2.1g，产率96%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.03(m,1H)，6.96(dd,J＝7.8,1.7Hz,1H)，6.88(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H)，4.57(s,2H)，3.97(s,3H)，3.87(s,3H)．^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ152.89,147.55,131.95,124.22,122.61,113.13,60.90,55.91,28.24.

[0074] 6.3、

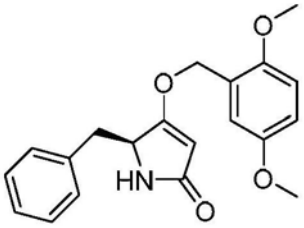
(51011，中间体20)的制备

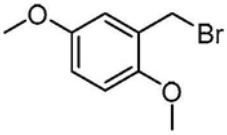
[0075] 采用中间体15相同的合成方法，以2,3-二甲氧基苄溴替代4-氟苄溴，制备得到中间体20为无色油状物(191mg，产率43%)。分子量：439.51。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.05(m,8H)，4.97(s,1H)，4.94(m,2H)，4.69(dd,J＝4.6,2.8Hz,1H)，3.88(s,6H)，3.43(dd,J＝13.9,5.2Hz,1H)，3.13(dd,J＝13.9,2.5Hz,1H)，1.59(s,9H)．^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.97,168.82,152.75,149.54,147.56,134.19,129.71,128.24,127.87,126.98,124.24,121.65,113.56,95.94,82.53,68.68,61.15,60.36,55.88,35.41,28.27.

[0076] 6.4、

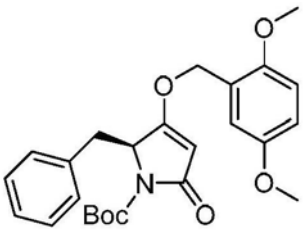
(51071)化合物的制备

[0077] 以中间体20(191mg，0.43mmol)为原料，采用实施例1相同的合成方法，制备得到实施例6：白色固体114mg，产率为78%。分子量：339.39．^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.23(m,5H)，7.11(m,1H)，6.97(m,2H)，5.70(brs,1H)，5.12(s,1H)，5.03(m,2H)，4.25(dd,J＝9.3,3.5Hz,1H)，3.90(s,6H)，3.21(dd,J＝13.6,3.6Hz,1H)，2.66(dd,J＝13.7,9.3Hz,1H)．^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.23,173.77,152.84,147.57,136.69,129.30,128.76,128.59,127.10,124.31,121.49,113.36,94.92,68.62,61.29,58.89,55.95,38.81.

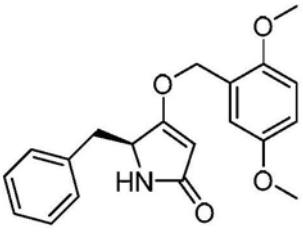
[0078] 实施例7、(51341)化合物的制备

[0079] 7.1、的制备

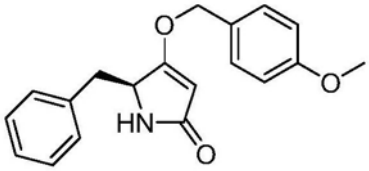
[0080] 将2,5-二甲氧基苯甲醇(1.68g,10mmol)溶于50mL无水二氯甲烷中,冰浴下搅拌10分钟,缓慢滴加三溴化磷(1.0g,3.7mmol),滴加完毕后冰浴下继续反应1小时。加入200mL二氯甲烷稀释反应液后,水洗(50mL×3),饱和食盐水洗(100mL×1),无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干溶剂后的粗产品,经柱层析纯化得2,5-二甲氧基苄溴(2.2g,产率96%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.91(m,1H),6.82(m,2H),4.54(s,2H),3.85(s,3H),3.77(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ153.43,151.69,126.93,116.41,115.07,112.20,56.24,55.81,29.07.

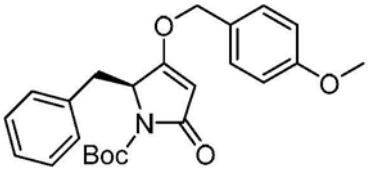
[0081] 7.2、(51201,中间体21)的制备

[0082] 采用中间体15相同的合成方法,以2,5-二甲氧基苄溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体21为无色油状物(247mg,产率56%)。分子量:439.51。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.19(m,3H),7.02(m,2H),6.88(m,3H),4.95(s,1H),4.93(s,2H),4.70(dd,J=5.4,2.8Hz,1H),3.82(s,3H),3.78(s,3H),3.44(dd,J=13.9,5.2Hz,1H),3.14(dd,J=13.9,2.8Hz,1H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.01,168.92,153.59,151.54,149.56,134.21,129.73,128.22,127.00,123.41,116.14,114.59,111.60,95.99,82.52,68.53,60.37,55.92,55.85,35.41,28.29.

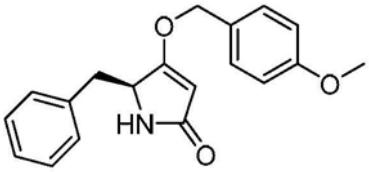
[0083] 7.3、(51341)化合物的制备

[0084] 以中间体21(247mg,0.56mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例7:白色固体130mg,产率为68%。分子量:339.39.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.24(m,5H),6.96(d,J=2.5Hz,1H),6.88(m,2H),5.67(s,1H),5.08(s,1H),5.02(m,2H),4.26(dd,J=9.1,3.6Hz,1H),3.83(s,3H),3.79(s,3H),3.22(dd,J=13.7,3.6Hz,1H),2.67(dd,J=13.6,9.1Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.24,173.87,153.67,151.47,136.68,129.33,128.74,127.09,124.15,115.67,114.23,111.63,94.96,68.30,58.85,56.05,55.90,38.78.

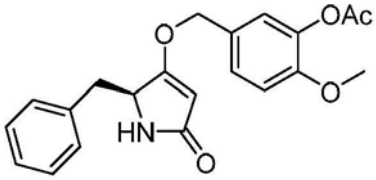
[0085] 实施例8、(51221)化合物的制备

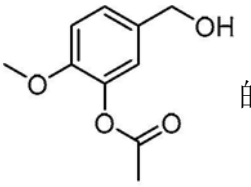
[0086] 8.1、(50971,中间体22)的制备

[0087] 采用中间体15相同的合成方法,以4-甲氧基苄溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体22为无色油状物(143mg,产率35%)。分子量:409.48.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.30(m,2H),7.20(m,3H),6.97(m,4H),4.91(s,1H),4.83(m,2H),4.69(dd,J=5.1,3.1Hz,1H),3.84(s,3H),3.43(dd,J=14.0,5.2Hz,1H),3.12(dd,J=14.1,3.0Hz,1H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.97,168.94,160.32,149.60,134.32,130.20,129.71,128.34,127.10,126.28,114.34,96.04,82.70,73.35,60.46,55.47,35.49,28.35.

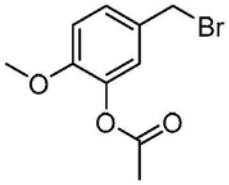
[0088] 8.2、(51221)化合物的制备

[0089] 以中间体22(167mg,0.41mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例8:白色固体77mg,产率为61%。分子量:309.37.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.29(m,5H),7.18(d,J=7.2Hz,2H),6.94(d,J=8.7Hz,2H),5.66(s,1H),5.06(s,1H),4.92(m,2H),4.24(dd,J=9.3,3.5Hz,1H),3.83(s,3H),3.21(dd,J=13.6,3.6Hz,1H),2.64(dd,J=13.6,9.2Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.16,173.75,160.18,136.69,130.00,129.29,128.77,127.12,126.85,114.29,94.96,73.22,58.92,55.46,38.78.

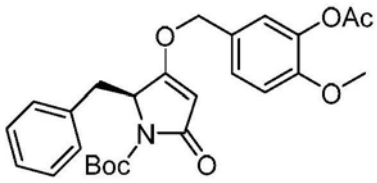
[0090] 实施例9、(51471)化合物的制备

[0091] 9.1、的制备

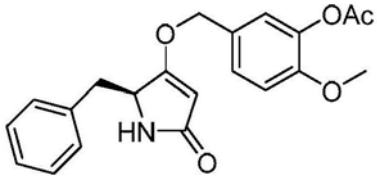
[0092] 将3-乙酰氧基-4-甲氧基苯甲醛(1.94g,10mmol)溶于50mL无水四氢呋喃中,冰浴下搅拌10分钟,分批加入四氢锂铝(0.19g,5mmol),冰浴下搅拌反应30分钟,饱和氯化铵水溶液淬灭反应,乙酸乙酯萃取3次(100mL×3),合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干溶剂即得目标产物(1.9g,产率97%),无需进行进一步纯化即可进行下一步反应。

[0093] 9.2、的制备

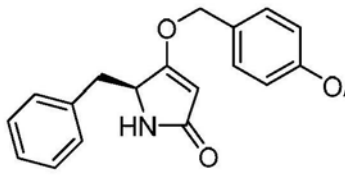
[0094] 将3-乙酰氧基-4-甲氧基苯甲醇(1.9g,9.7mmol)溶于50mL无水二氯甲烷中,冰浴下搅拌10分钟,缓慢滴加三溴化磷(1.0g,3.7mmol),滴加完毕后冰浴下继续反应1小时。加入200mL二氯甲烷稀释反应液后,水洗(50mL×3),饱和食盐水洗(100mL×1),无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干溶剂后的粗产品,经柱层析纯化得3-乙酰氧基-4-甲氧基苄溴(2.4g,产率96%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.23(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),4.46(s,2H),3.82(s,3H),2.31(s,3H).^{13}CNMR(100MHz,$CDCl_3$)δ168.90,151.29,139.72,130.35,127.68,123.79,112.44,56.05,33.14,20.71.

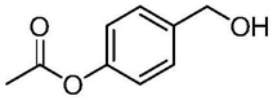
[0095] 9.3、(51371,中间体23)的制备

[0096] 采用中间体15相同的合成方法,以3-乙酰氧基-4-甲氧基苄溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体23为无色油状物(176mg,产率38%)。分子量:467.52。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.20(m,4H),7.06(s,1H),6.98(m,3H),4.91(s,1H),4.81(m,2H),4.70(dd,J=5.3,3.0Hz,1H),3.86(s,3H),3.42(dd,J=14.0,5.3Hz,1H),3.14(dd,J=14.1,3.0Hz,1H),2.34(s,3H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.87,168.92,168.78,151.82,149.55,140.00,134.31,129.68,128.36,127.11,126.68,123.13,112.52,96.12,82.74,72.70,60.44,56.12,35.57,28.34,20.75.

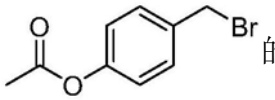
[0097] 9.4(51471)化合物的制备

[0098] 以中间体23(176mg,0.38mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例9:白色固体77mg,产率为56%。分子量:367.40.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.24(m,6H),7.10(d,J=2.1Hz,1H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),5.38(s,1H),5.07(s,1H),4.89(m,2H),4.24(dd,J=9.7,3.5Hz,1H),3.87(s,3H),3.22(dd,J=13.6,3.6Hz,1H),2.62(dd,J=13.6,9.5Hz,1H),2.34(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.07,173.46,169.03,151.74,140.02,136.76,129.26,128.88,127.27,127.22,127.06,123.09,112.53,95.04,72.67,58.95,56.16,38.94,20.80.

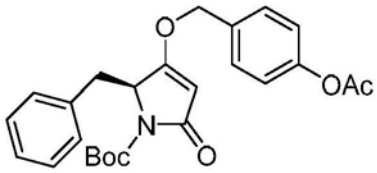
[0099] 实施例10、(51351)化合物的制备

[0100] 10.1、的制备

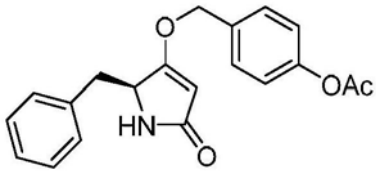
[0101] 将4-乙酰氧基苯甲醛(1.64g,10mmol)溶于50mL无水四氢呋喃中,冰浴下搅拌10分钟,分批加入四氢锂铝(0.19g,5mmol),冰浴下搅拌反应30分钟,饱和氯化铵水溶液淬灭反应,乙酸乙酯萃取3次(100mL×3),合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干溶剂即得目标产物(1.5g,产率90%),无需进行进一步纯化即可进行下一步反应。

[0102] 10.2、的制备

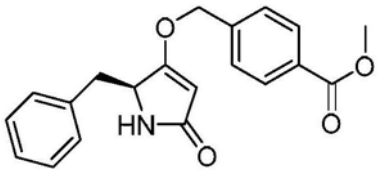
[0103] 将4-乙酰氧基苯甲醛(1.5g,9.0mmol)溶于50mL无水二氯甲烷中,冰浴下搅拌10分钟,缓慢滴加三溴化磷(0.9g,3.3mmol),滴加完毕后冰浴下继续反应1小时。加入200mL二氯甲烷稀释反应液后,水洗(50mL×3),饱和食盐水洗(100mL×1),无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干溶剂后的粗产品,经柱层析纯化得3-乙酰氧基-4-甲氧基苄溴(1.8g,产率87%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40(d,J=8.2Hz,2H),7.07(d,J=8.2Hz,2H),4.48(s,2H),2.30(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ169.36,150.57,135.38,130.28,122.01,32.80,21.21.

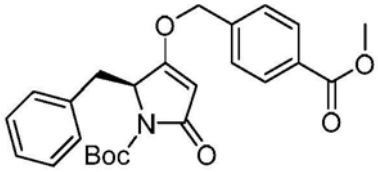
[0104] 10.3、(51211,中间体24)的制备

[0105] 采用中间体15相同的合成方法,以4-乙酰氧基苄溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体24为无色油状物203mg,产率46%)。分子量:437.49.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37(d,J=8.1Hz,2H),7.20(m,3H),7.15(d,J=8.1Hz,2H),6.98(m,2H),4.92(s,1H),4.86(m,2H),4.72(t,J=4.1Hz,1H),3.43(dd,J=14.0,5.3Hz,1H),3.15(dd,J=14.1,3.0Hz,1H),2.32(s,3H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.85,169.36,168.71,151.17,149.53,134.29,131.77,129.64,129.38,128.38,127.13,122.17,96.22,82.77,72.71,60.42,35.58,28.33,21.21.

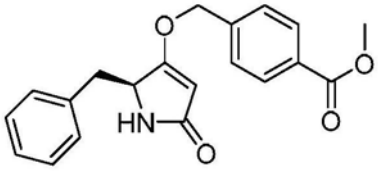
[0106] 10.4、(51351)化合物的制备

[0107] 以中间体24(203mg,0.46mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例10:白色固体113mg,产率为72%。分子量:337.38.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40(d,J=8.5Hz,2H),7.27(m,3H),7.17(m,4H),5.81(s,1H),5.06(s,1H),4.94(m,2H),4.27(dd,J=9.1,3.7Hz,1H),3.21(dd,J=13.7,3.7Hz,1H),2.68(dd,J=13.6,9.0Hz,1H),2.32(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.95,173.56,169.41,151.04,136.54,132.35,129.28,129.27,128.76,127.12,122.10,95.19,72.62,58.84,38.72,21.22.

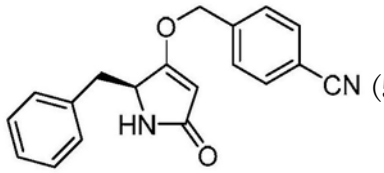
[0108] 实施例11、(51321)化合物的制备

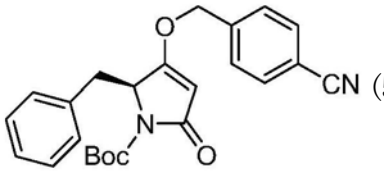
[0109] 11.1、(51181,中间体25)的制备

[0110] 采用中间体15相同的合成方法,以4-溴甲基苯甲酸甲酯替代4-氟苄溴,制备得到中间体25为无色油状物(169mg,产率39%)。分子量:437.49.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.08(d,J=7.7Hz,2H),7.40(d,J=7.8Hz,2H),7.21(m,3H),7.00(m,2H),4.94(m,2H),4.92(s,1H),4.75(dd,J=5.6,3.1Hz,1H),3.93(s,3H),3.42(dd,J=14.0,5.4Hz,1H),3.19(dd,J=13.9,3.1Hz,1H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.83,168.56,166.58,149.50,139.07,134.36,130.73,130.18,129.61,128.44,127.57,127.18,96.43,82.88,72.54,60.44,52.39,35.77,28.34.

[0111] 11.2、(51321)化合物的制备

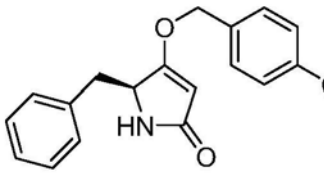
[0112] 以中间体25(169mg,0.39mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例11:白色固体93mg,产率为72%。分子量:337.38.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09(d,J=8.0Hz,2H),7.45(d,J=8.0Hz,2H),7.25(m,5H),5.72(s,1H),5.04(m,3H),4.31(dd,J=9.2,3.7Hz,1H),3.94(s,3H),3.24(dd,J=13.6,3.8Hz,1H),2.70(dd,J=13.6,9.1Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.85,173.33,166.65,139.68,136.52,130.59,130.16,129.26,128.84,127.49,127.22,95.48,72.48,58.84,52.39,38.85.

[0113] 实施例12、(51332)化合物的制备

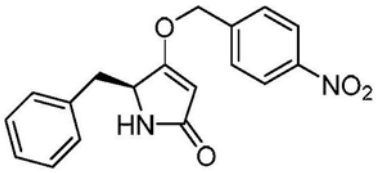
[0114] 12.1、(51191,中间体26)的制备

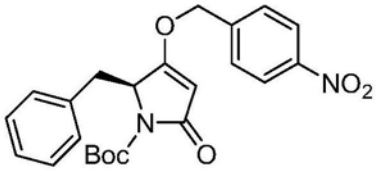
[0115] 采用中间体15相同的合成方法,以4-氰基苄溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体26为无色油状物(236mg,产率58%)。分子量:404.47。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.69(d,J=8.0Hz,2H),7.41(d,J=8.0Hz,2H),7.20(m,3H),6.99(m,2H),4.35(m,2H),4.91(s,1H),4.76(dd,J=5.7,3.1Hz,1H),3.40(dd,J=14.0,5.6Hz,1H),3.21(dd,J=14.1,3.1Hz,1H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.63,168.34,149.40,139.35,134.36,132.67,129.51,128.45,128.01,127.18,118.33,112.79,96.59,82.98,71.95,60.38,35.86,

28.31.

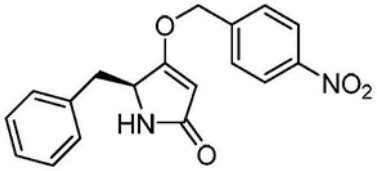
[0116] 12.2、(51332)化合物的制备

[0117] 以中间体26(236mg,0.58mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例12:白色固体88mg,产率为49%。分子量:304.35.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.72(d,J=7.9Hz,2H),7.48(d,J=7.9Hz,2H),7.30(m,3H),7.20(d,J=7.2Hz,2H),5.54(s,1H),5.04(m,3H),4.32(dd,J=9.5,3.7Hz,1H),3.24(dd,J=13.7,3.8Hz,1H),2.69(dd,J=13.6,9.3Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.58,172.96,139.94,136.47,132.74,129.21,128.95,128.03,127.35,118.44,112.82,95.73,71.99,58.82,38.96.

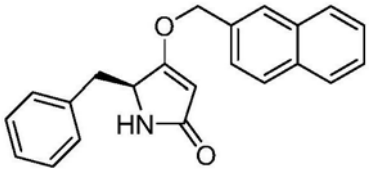
[0118] 实施例13、(51081)化合物的制备

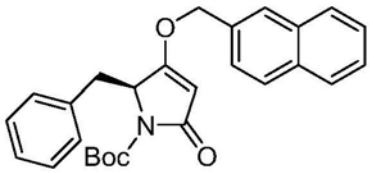
[0119] 13.1、(51021,中间体27)的制备

[0120] 采用中间体15相同的合成方法,以4-硝基苄溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体27为无色油状物(211mg,产率50%)。分子量:424.45。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.26(d,J=8.5Hz,2H),7.46(d,J=8.4Hz,2H),7.22(m,3H),7.02(m,2H),5.00(m,2H),4.95(s,1H),4.79(dd,J=5.4,3.2Hz,1H),3.41(dd,J=14.0,5.7Hz,1H),3.24(dd,J=14.0,3.0Hz,1H),1.60(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.66,168.29,149.50,148.24,141.24,134.48,129.57,128.56,128.12,127.29,124.17,96.73,83.11,71.69,60.47,36.02,28.38.

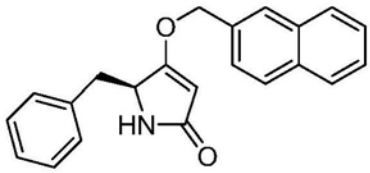
[0121] 13.2、(51081)化合物的制备

[0122] 以中间体27(211mg,0.50mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例13:白色固体110mg,产率为68%。分子量:324.34.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.26(m,5H),5.84(s,1H),5.09(m,2H),5.08(s,1H),4.35(dd,J=9.0,3.9Hz,1H),3.24(dd,J=13.7,4.0Hz,1H),2.74(dd,J=13.7,8.9Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.53,173.05,148.14,141.85,136.37,129.24,128.88,128.10,127.29,124.12,95.82,71.66,58.78,38.85.

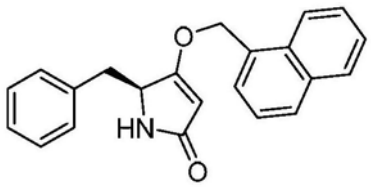
[0123] 实施例14、(51111)化合物的制备

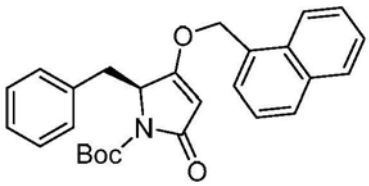
[0124] 14.1、(51051,中间体28)的制备

[0125] 采用中间体15相同的合成方法,以2-溴甲基萘替代4-氟苄溴,制备得到中间体28为无色油状物(70mg,产率16%)。分子量:429.52。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.89(m,3H),7.81(s,1H),7.55(m,2H),7.46(d,J=8.4Hz,1H),7.19(s,3H),7.02(d,J=4.3Hz,2H),5.06(m,2H),4.99(s,1H),4.76(s,1H),3.45(dd,J=13.9,5.2Hz,1H),3.19(dd,J=13.7,2.2Hz,1H),1.61(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.03,168.81,149.56,134.35,133.47,133.18,131.58,129.69,128.89,128.36,128.14,127.90,127.57,127.12,126.85,126.76,125.41,96.26,82.75,73.59,60.48,35.65,28.34.

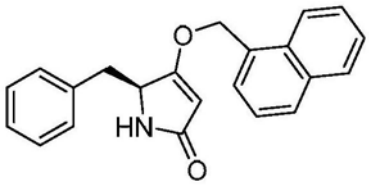
[0126] 14.2、(51111)化合物的制备

[0127] 以中间体28(140mg,0.33mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例14:白色固体94mg,产率为88%。分子量:329.40。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.87(m,4H),7.53(m,3H),7.25(m,5H),5.55(s,1H),5.14(m,2H),5.13(s,1H),4.30(dd,J=9.4,3.5Hz,1H),3.25(dd,J=13.6,3.6Hz,1H),2.67(dd,J=13.6,9.3Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.17,173.55,136.70,133.47,133.24,132.15,129.29,128.88,128.85,128.15,127.93,127.47,127.20,126.78,126.74,125.43,95.24,73.55,58.95,38.93.

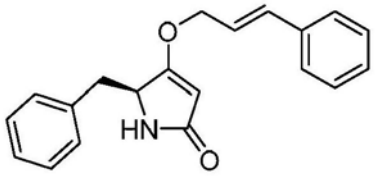
[0128] 实施例15、(51311)化合物的制备

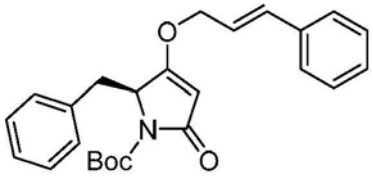
[0129] 15.1、(51171,中间体29)的制备

[0130] 采用中间体15相同的合成方法,以1-溴甲基萘替代4-氟苄溴,制备得到中间体29为无色油状物(206mg,产率48%)。分子量:429.52。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.96(m,3H),7.61(m,2H),7.50(m,2H),7.17(m,3H),6.94(m,2H),5.33(m,2H),5.08(s,1H),4.73(dd,J=5.1,3.0Hz,1H),3.43(dd,J=14.0,5.2Hz,1H),3.08(dd,J=14.0,3.0Hz,1H).1.60(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.91,168.79,149.47,134.17,133.84,131.45,130.16,129.73,129.65,128.98,128.24,127.88,127.01,126.97,126.34,125.28,123.31,96.21,82.64,71.79,60.41,35.38,28.28.

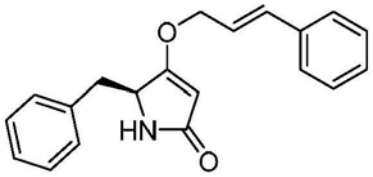
[0131] 15.2、 (51311)化合物的制备

[0132] 以中间体29(206mg,0.48mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例15:白色固体122mg,产率为77%。分子量:329.40。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.95(m,3H),7.53(m,4H),7.20(m,5H),5.71(s,1H),5.41(m,2H),5.23(s,1H),4.26(dd,J=9.2,3.5Hz,1H),3.18(dd,J=13.6,3.5Hz,1H),2.62(dd,J=13.6,9.3Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.14,173.63,136.63,133.92,131.64,130.26,130.12,129.28,129.01,128.75,127.83,127.12,126.96,126.33,125.33,123.47,95.16,71.94,58.96,38.75.

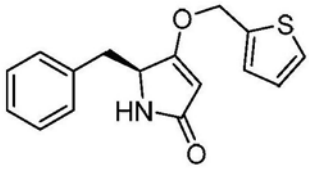
[0133] 实施例16、 (51301)化合物的制备

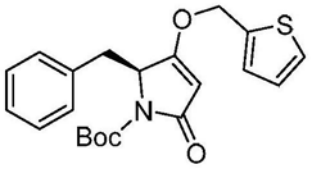
[0134] 16.1、 (51161,中间体30)的制备

[0135] 采用中间体15相同的合成方法,以肉桂基溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体30为无色油状物(124mg,产率31%)。分子量:405.49.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38(m,5H),7.20(m,3H),7.04(m,2H),6.70(d,J=15.9Hz,1H),6.31(dt,J=15.9,6.3Hz,1H),4.89(s,1H),4.71(dd,J=5.2,3.1Hz,1H),4.57(m,2H),3.46(dd,J=14.0,5.2Hz,1H),3.17(dd,J=14.0,3.1Hz,1H).1.61(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.85,168.79,149.51,135.58,135.53,134.23,129.66,128.75,128.60,128.26,127.04,126.76,121.26,95.89,82.65,72.00,60.36,35.51,28.28.

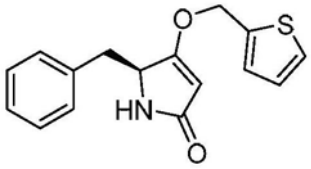
[0136] 16.2、 (51301)化合物的制备

[0137] 以中间体30(124mg,0.3mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例16:白色固体70mg,产率为75%。分子量:305.38.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.31(m,10H),6.72(d,J=16.0Hz,1H),6.34(dd,J=15.4,7.0Hz,1H),5.79(s,1H),5.04(s,1H),4.62(m,2H),4.26(d,J=8.9Hz,1H),3.22(d,J=13.7Hz,1H),2.68(dd,J=13.6,8.9Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.05,173.76,136.60,135.84,135.26,129.32,128.81,128.75,128.56,127.12,126.82,121.91,94.88,72.02,58.88,38.76.

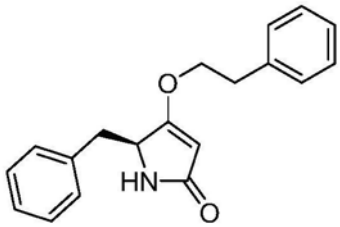
[0138] 实施例17、 (51151)化合物的制备

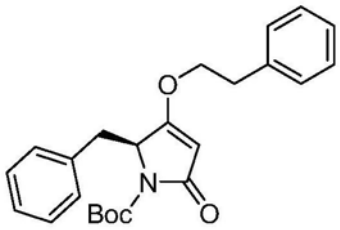
[0139] 17.1、(51061,中间体31)的制备

[0140] 采用中间体15相同的合成方法,以2-溴甲基噻吩替代4-氟苄溴,制备得到中间体31为无色油状物(124mg,产率32%)。分子量:386.48.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,J=4.9Hz,1H),7.17(m,4H),7.06(m,1H),6.99(m,2H),5.05(m,2H),4.94(s,1H),4.70(m,1H),3.45(dd,J=14.0,4.9Hz,1H),3.11(dd,J=14.0,2.5Hz,1H),1.60(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.36,168.69,149.54,135.87,134.18,129.72,129.02,128.36,127.84,127.26,127.11,96.24,82.78,67.64,60.42,35.39,28.35.

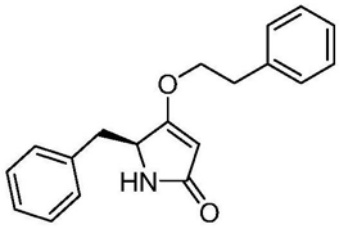
[0141] 17.2、(51151)化合物的制备

[0142] 以中间体31(124mg,0.32mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例17:白色固体71mg,产率为77%。分子量:285.36.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40(d,J=5.0Hz,1H),7.26(m,3H),7.17(m,3H),7.05(t,J=3.9Hz,1H),5.71(s,1H),5.14(m,2H),5.09(s,1H),4.25(d,J=6.5Hz,1H),3.20(dd,J=13.6,2.6Hz,1H),2.65(dd,J=13.5,9.2Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.53,173.48,136.60,136.55,129.32,128.78,128.61,127.53,127.17,127.15,95.24,67.71,58.86,38.67.

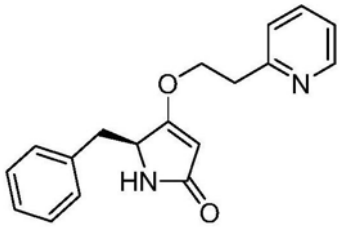
[0143] 实施例18、(51571)化合物的制备

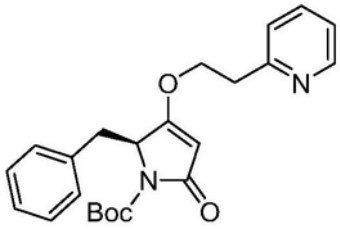
[0144] 18.1、(51521,中间体32)的制备

[0145] 采用中间体15相同的合成方法,以β-溴苯乙烷替代4-氟苄溴,制备得到中间体32为无色油状物(339mg,产率86%)。分子量:393.48。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.36(m,2H),7.26(m,3H),7.10(m,3H),6.68(m,2H),4.76(s,1H),4.64(dd,J=5.2,3.0Hz,1H),4.13(m,1H),3.95(m,1H),3.38(dd,J=13.9,5.2Hz,1H),3.07(t,J=6.5Hz,2H),3.00(dd,J=13.9,3.0Hz,1H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.03,168.83,149.50,137.26,134.08,129.54,129.07,128.76,128.20,127.09,126.90,95.44,82.59,72.06,60.27,35.38,35.15,28.30.

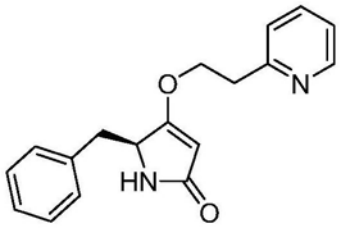
[0146] 18.2、(51571)化合物的制备

[0147] 以中间体32(339mg,0.86mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例18:白色固体207mg,产率为82%。分子量:293.37.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.33(m,2H),7.21(m,6H),7.03(d,J=6.9Hz,2H),6.42(s,1H),4.88(s,1H),4.19(dd,J=8.2,3.8Hz,1H),4.08(m,2H),3.06(m,3H),2.62(dd,J=13.7,8.1Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.39,137.32,136.21,129.33,129.02,128.73,128.53,126.96,126.91,94.40,71.89,58.79,38.18,35.10.

[0148] 实施例19、(51731)化合物的制备

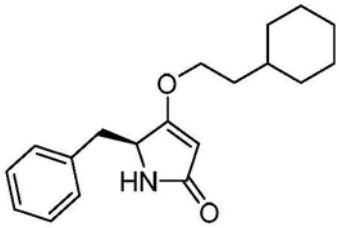
[0149] 19.1、(51711,中间体33)的制备

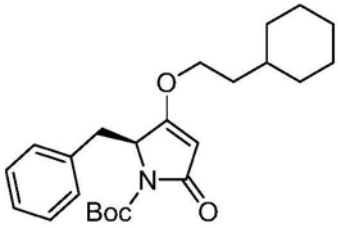
[0150] 采用中间体15相同的合成方法,以2-(2-溴乙基)吡啶替代4-氟苄溴,制备得到中间体33为无色油状物(201mg,产率51%)。分子量:394.47。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.60(d,J=4.0Hz,1H),7.65(td,J=7.6,1.9Hz,1H),7.15(m,5H),6.72(dd,J=6.9,2.6Hz,2H),4.82(s,1H),4.60(dd,J=5.4,2.9Hz,1H),4.29(m,2H),3.34(dd,J=13.8,5.3Hz,1H),3.23(m,2H),2.96(dd,J=13.9,2.9Hz,1H),1.57(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.02,168.88,157.27,149.74,149.54,136.68,134.07,129.53,128.25,126.98,123.92,122.15,95.63,82.61,70.52,60.23,37.26,35.38,28.31.

[0151] 19.2、(51731)化合物的制备

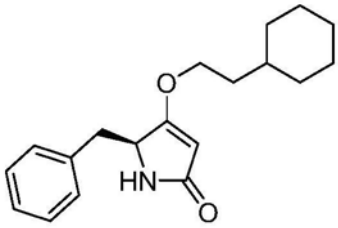
[0152] 以中间体33(200mg,0.51mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例19:白色固体86mg,产率为58%。分子量:294.35.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.59(d,J=4.3Hz,1H),7.65(td,J=7.7,1.9Hz,1H),7.22(m,5H),7.06(m,2H),5.95(s,1H),4.96(s,1H),4.34(m,2H),4.18(dd,J=8.8,3.8Hz,1H),3.26(t,J=6.6Hz,2H),3.05(dd,J=13.7,3.8Hz,1H),2.56(dd,J=13.7,8.6Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.32,174.13,

157.43,149.69,136.70,136.39,129.27,128.66,127.03,123.78,122.06,94.49,70.46,58.73,38.45,37.29.

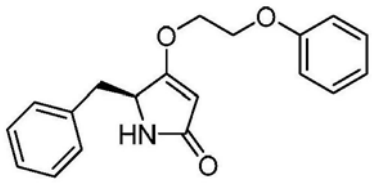
[0153] 实施例20、(51551)化合物的制备

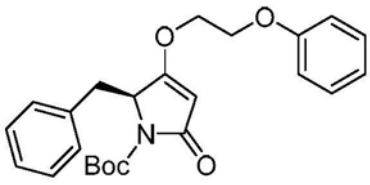
[0154] 20.1、(51501,中间体34)的制备

[0155] 采用中间体15相同的合成方法,以2-环己基乙基溴替代4-氟苄溴,制备得到中间体34为无色油状物(341mg,产率85%)。分子量:399.53。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.20(m,3H),7.00(m,2H),4.78(s,1H),4.66(dd,J=5.4,3.0Hz,1H),3.89(m,2H),3.43(dd,J=14.0,5.3Hz,1H),3.13(dd,J=14.0,3.0Hz,1H),1.68(m,7H),1.59(s,9H),1.45(m,1H),1.25(m,3H),0.96(m,2H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.51,169.09,149.65,134.42,129.65,128.31,127.08,95.28,82.63,69.68,60.38,35.99,35.59,34.34,33.36,33.06,28.37,26.49,26.25,26.20.

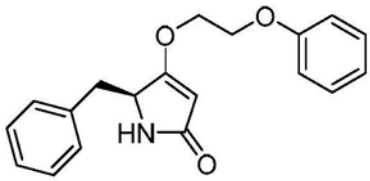
[0156] 20.2、(51551)化合物的制备

[0157] 以中间体34(341mg,0.85mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例20:白色固体216mg,产率为84%。分子量:299.41.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.24(m,5H),5.75(s,1H),4.93(s,1H),4.21(dd,J=9.0,3.6Hz,1H),3.96(m,2H),3.18(dd,J=13.7,3.7Hz,1H),2.65(dd,J=13.6,9.0Hz,1H),1.71(m,7H),1.46(m,1H),1.25(m,3H),0.97(m,2H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.65,174.03,136.69,129.30,128.71,127.08,94.07,69.70,58.79,38.75,35.97,34.51,33.34,33.18,26.52,26.26.

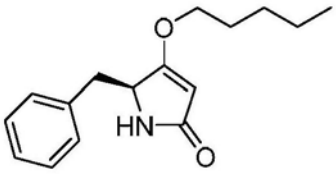
[0158] 实施例21、(51541)化合物的制备

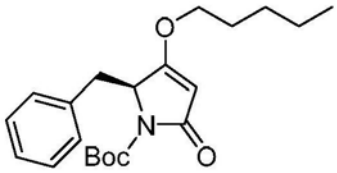
[0159] 21.1、(51491,中间体35)的制备

[0160] 采用中间体15相同的合成方法，以2-苯氧乙基溴替代4-氟苄溴，制备得到中间体35为无色油状物(309mg，产率75％)。分子量：409.48。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.33(t，J＝7.7Hz，2H)，7.15(m，3H)，7.05(m，3H)，6.95(d，J＝8.1Hz，2H)，4.86(s，1H)，4.71(dd，J＝5.1，3.0Hz，1H)，4.30(m，3H)，4.17(m，1H)，3.46(dd，J＝13.9，5.1Hz，1H)，3.16(dd，J＝13.9，2.9Hz，1H)，1.61(s，9H)。^{13}C NMR(100MHz，$CDCl_3$)δ174.93，168.70，158.22，149.57，134.15，129.79，128.34，127.11，121.61，114.57，95.93，82.78，69.94，65.32，60.39，35.41，28.37.

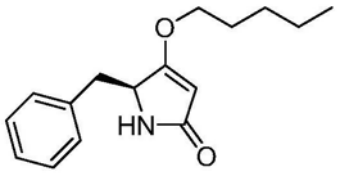
[0161] 21.2、(51541)化合物的制备

[0162] 以中间体35(309mg，0.76mmol)为原料，采用实施例1相同的合成方法，制备得到实施例21：白色固体215mg，产率为92％。分子量：309.37。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.32(t，J＝7.8Hz，2H)，7.21(m，5H)，6.97(m，3H)，6.25(s，1H)，4.99(s，1H)，4.27(m，5H)，3.15(dd，J＝13.7，3.8Hz，1H)，2.73(dd，J＝13.7，8.0Hz，1H)。^{13}C NMR(100MHz，$CDCl_3$)δ175.97，173.75，158.32，136.17，129.69，129.44，128.53，126.98，121.48，114.64，94.90，69.79，65.52，58.59，38.27.

[0163] 实施例22、(51561)化合物的制备

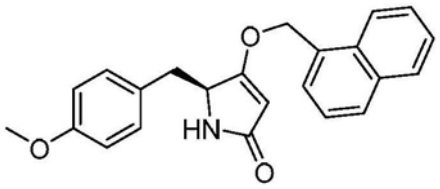
[0164] 22.1、(51511，中间体36)的制备

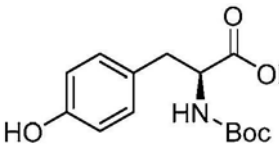
[0165] 采用中间体15相同的合成方法，以1-溴戊烷替代4-氟苄溴，制备得到中间体36为无色油状物(299mg，产率83％)。分子量：359.47。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.19(m，3H)，6.99(m，2H)，4.78(s，1H)，4.66(dd，J＝5.4，3.0Hz，1H)，3.85(m，2H)，3.42(dd，J＝14.0，5.3Hz，1H)，3.14(dd，J＝14.0，3.0Hz，1H)，1.78(m，2H)，1.59(s，9H)，1.40(m，4H)，0.94(t，J＝6.9Hz，3H)。^{13}C NMR(100MHz，$CDCl_3$)δ175.50，169.06，149.62，134.40，129.64，128.30，127.07，95.26，82.60，71.68，60.36，35.61，28.35，28.33，28.07，22.36，14.01.

[0166] 22.2、(51561)化合物的制备

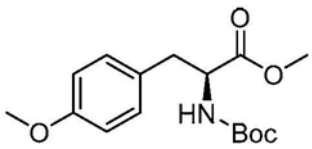
[0167] 以中间体36(299mg，0.83mmol)为原料，采用实施例1相同的合成方法，制备得到实施例22：白色固体210mg，产率为97％。分子量：259.35。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.24(m，5H)，5.74(s，1H)，4.93(s，1H)，4.22(dd，J＝9.2，3.6Hz，1H)，3.93(m，2H)，3.19(dd，J＝13.7，3.6Hz，1H)，2.65(dd，J＝13.6，9.0Hz，1H)，1.78(m，2H)，1.41(m，4H)，0.95(t，J＝6.8Hz，

3H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.67,174.04,136.72,129.29,128.72,127.07,94.05,71.63,58.81,38.79,28.35,28.10,22.42,14.06.

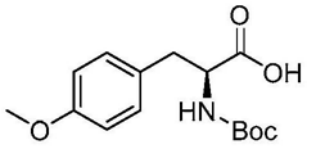
[0168] 实施例23、(60231)化合物的制备

[0169] 23.1、(中间体10)的制备

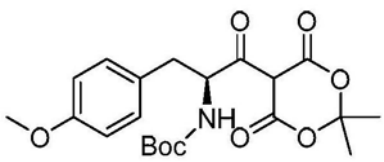
[0170] 将L-酪氨酸(10g,55.2mmol)溶于300mL 1,4-二氧六环和水的混合溶液中(v/v 1:1),室温下依次加入三乙胺(11.2g,110.7mmol)和二碳酸二叔丁酯(13.3g,60.9mmol),室温下搅拌10小时,TLC监测反应完毕。减压蒸去1,4-二氧六环,并加入500mL二氯甲烷,搅拌下滴加2N盐酸水溶液至水层pH值为5左右,分取有机层并用200mL饱和食盐水洗1次,无水硫酸镁干燥,过滤并减压蒸干溶剂得粗产品,产率99%,无需进行进一步纯化即可进行下一步反应。

[0171] 23.2、(中间体11)的制备

[0172] 将中间体10(7.7g,27.4mmol)溶于100mL N,N-二甲基甲酰胺中,冰浴下搅拌10分钟,依次加入碳酸钾(8.3g,60.1mmol)和碘甲烷(7.8g,55.0mmol),冰浴下搅拌30分钟,室温搅拌过夜。将反应液倒入300mL乙酸乙酯中,水洗2次(300mL*2),饱和食盐水洗1次(100mL*1),无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干溶剂得粗产品,柱层析分离纯化得目标产物,产率89%。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.03(d,J=8.6Hz,2H),6.82(d,J=8.7Hz,2H),4.96(d,J=8.3Hz,1H),4.54(m,1H),3.78(s,3H),3.71(s,3H),3.02(m,2H),1.42(m,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ172.56,158.75,155.22,130.40,128.03,114.08,80.02,55.35,54.65,52.33,37.58,28.43.

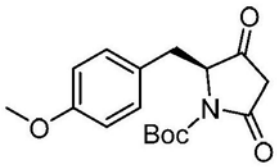
[0173] 23.3、(中间体12)的制备

[0174] 将中间体11(8.5g,27.5mmol)溶于200mL甲醇和水的混合溶液中(v/v 1:1),室温下分批加入氢氧化钠(4.4g,110mmol),室温搅拌过夜。加入10%盐酸水溶液调节pH值至5左右,500mL二氯甲烷萃取,有机层用100mL饱和食盐水洗1次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸去溶剂得目标产物,产率95%。无需进行进一步纯化即可进行下一步反应。

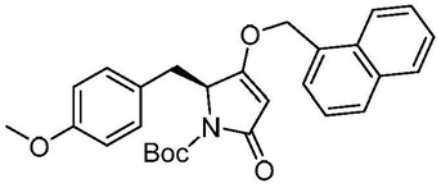
[0175] 23.4、(中间体13)的制备

[0176] 采用中间体2相同的合成方法,产率85%,产物无需进行进一步纯化即可进行下一

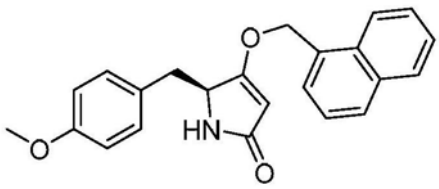
步反应。

[0177] 23.5、(中间体14)的制备

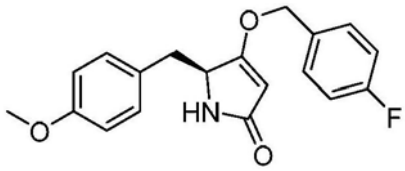
[0178] 采用中间体3相同的合成方法,产率90%。

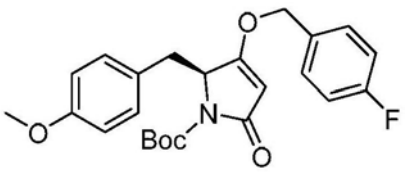
[0179] 23.6、(60171,中间体37)的制备

[0180] 将中间体14(1.97g,6.2mmol)溶于30mL乙腈中,室温下依次加入K_2CO_3(937mg,6.78mmol),1-溴甲基萘(1.5g,6.78mmol),回流反应5小时。冷却至室温,过滤除去固体,蒸干滤液,柱层析纯化得中间体37为无色油状物(522mg,产率18%)。分子量:459.54。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.99(d,J=8.2Hz,1H),7.94(d,J=7.7Hz,2H),7.53(m,4H),6.82(d,J=8.5Hz,2H),6.69(d,J=8.5Hz,2H),5.36(dd,J=66.5,11.5Hz,2H),5.08(s,1H),4.69(dd,J=5.1,2.9Hz,1H),3.75(s,3H),3.37(dd,J=14.2,5.1Hz,1H),3.02(dd,J=14.2,3.0Hz,1H),1.60(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.02,168.95,158.59,149.50,133.89,131.50,130.65,130.21,129.79,129.02,127.94,127.01,126.39,126.04,125.32,123.36,113.69,96.30,82.65,71.82,60.60,55.19,34.49,28.33.

[0181] 23.7、(60231)化合物的制备

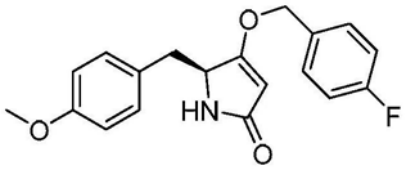
[0182] 以中间体37(522mg,1.34mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例23:白色固体268mg,产率为66%。分子量:359.43.^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.99(d,J=8.2Hz,1H),7.93(d,J=7.5Hz,2H),7.55(m,4H),7.06(d,J=8.5Hz,2H),6.80(d,J=8.6Hz,2H),5.65(d,J=9.5Hz,1H),5.42(m,2H),5.22(s,1H),4.23(dd,J=9.1,3.5Hz,1H),3.77(s,3H),3.12(dd,J=13.8,3.6Hz,1H),2.59(dd,J=13.8,9.1Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.22,173.66,158.75,133.94,131.66,130.31,130.28,130.12,129.01,128.52,127.82,126.97,126.34,125.34,123.49,114.17,95.15,71.91,59.14,55.36,37.88.

[0183] 实施例24、(60201)化合物的制备

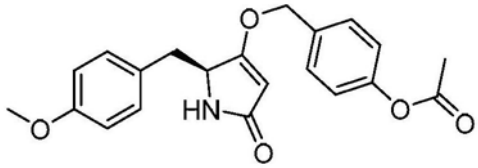
[0184] 24.1、(60141,中间体38)的制备

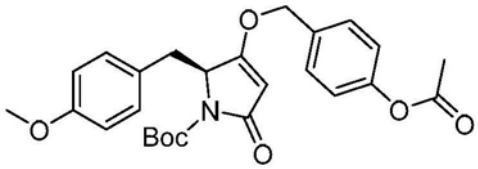
[0185] 将中间体14(1.16g,3.6mmol)溶于20mL乙腈中,室温下依次加入K_2CO_3(552mg,

4.0mmol),4-氟苄溴(755mg,4.0mmol),回流反应5小时。冷却至室温,过滤除去固体,蒸干滤液,柱层析纯化得中间体38为无色油状物(324mg,产率21%)。分子量:427.47。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.34(m,2H),7.11(t,J=8.6Hz,2H),6.88(d,J=8.6Hz,2H),6.72(d,J=8.6Hz,2H),4.91(s,1H),4.85(m,2H),4.66(dd,J=5.1,2.9Hz,1H),3.74(s,3H),3.38(dd,J=14.2,5.2Hz,1H),3.07(dd,J=14.2,3.0Hz,1H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.84,168.86,163.07(d,J=248.3Hz),158.61,149.46,130.56,130.24(d,J=8.4Hz),130.08(d,J=3.4Hz),126.05,115.94(d,J=21.8Hz),113.74,96.25,82.73,72.63,60.51,55.18,34.58,28.31.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-112.18.

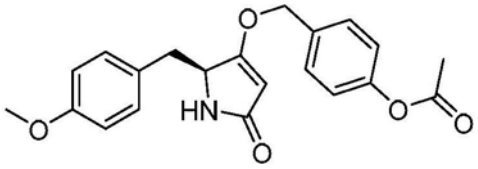
[0186] 24.2、(60201)化合物的制备

[0187] 以中间体38(324mg,0.76mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例24:白色固体140mg,产率为56%。分子量:327.36.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37(m,2H),7.11(m,4H),6.83(d,J=8.2Hz,2H),5.44(s,1H),5.06(s,1H),4.93(m,1H),4.22(dd,J=9.4,3.5Hz,1H),3.79(s,3H),3.15(dd,J=13.8,3.7Hz,1H),2.59(dd,J=13.8,9.2Hz,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.97,173.78,162.98(d,J=247.9Hz),158.67,130.62(d,J=3.3Hz),130.29,130.06(d,J=8.3Hz),128.29,115.86(d,J=21.7Hz),114.07,95.20,72.53,58.99,55.31,37.68.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-112.59.

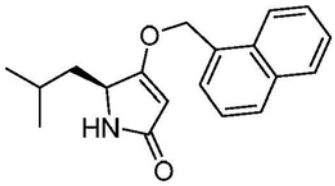
[0188] 实施例25、(60111)化合物的制备

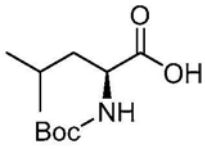
[0189] 25.1、(60051,中间体39)的制备

[0190] 将中间体14(638mg,2.0mmol)溶于10mL乙腈中,室温下依次加入K_2CO_3(304mg,2.2mmol),4-乙酰氧基苄溴(504mg,2.2mmol),回流反应5小时。冷却至室温,过滤除去固体,蒸干滤液,柱层析纯化得中间体39为无色油状物(307mg,产率33%)。分子量:467.52.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,J=8.4Hz,2H),7.15(d,J=8.5Hz,2H),6.88(d,J=8.6Hz,2H),6.73(d,J=8.6Hz,2H),4.92(s,1H),4.88(m,2H),4.67(dd,J=5.1,2.9Hz,1H),3.75(s,3H),3.39(dd,J=14.2,5.1Hz,1H),3.08(dd,J=14.2,3.0Hz,1H),2.32(s,3H),1.59(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ174.90,169.37,168.85,158.68,151.19,149.53,131.80,130.61,129.41,126.09,122.19,113.81,96.30,82.74,72.70,60.57,55.23,34.62,28.35,21.22.

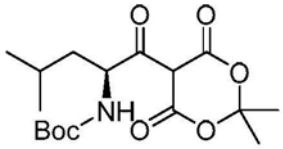
[0191] 25.2、 (60111)化合物的制备

[0192] 以中间体39(307mg,0.66mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例25:白色固体160mg,产率为66%。分子量:367.40.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40(d,J=8.4Hz,2H),7.14(d,J=8.4Hz,2H),7.09(d,J=8.5Hz,1H),6.82(d,J=8.5Hz,1H),5.64(s,1H),5.05(s,1H),4.96(m,2H),4.22(dd,J=9.0,3.6Hz,1H),3.78(s,3H),3.14(dd,J=13.8,3.6Hz,1H),2.62(dd,J=13.8,9.0Hz,1H),2.32(s,3H).^{13}CNMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.03,173.56,169.43,158.77,151.06,132.38,130.28,129.29,128.45,122.12,114.20,95.19,72.63,59.04,55.37,37.87,21.25.

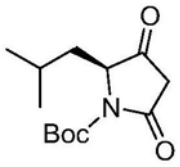
[0193] 实施例26、 (60241)化合物的制备

[0194] 26.1、 (中间体4)的制备

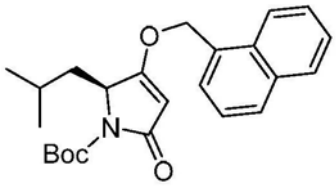
[0195] 采用中间体1相同的合成方法,以L-亮氨酸为原料,产率99%,产物无需进行进一步纯化即可进行下一步反应。

[0196] 26.2、 (中间体5)的制备

[0197] 采用中间体2相同的合成方法,产率82%,产物无需进行进一步纯化即可进行下一步反应。

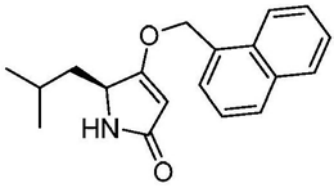
[0198] 26.3、 (中间体6)的制备

[0199] 采用中间体3相同的合成方法,粗产物经过柱层析分离纯化得目标产物,产率77%。

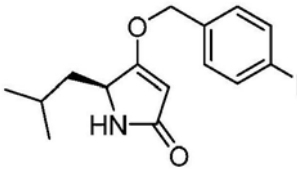
[0200] 26.4、 (60181,中间体40)的制备

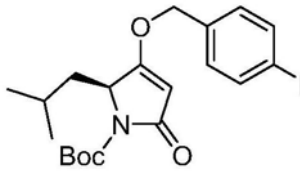
[0201] 将中间体6(400mg,1.57mmol)溶于5mL乙腈中,室温下依次加入K_2CO_3(238mg,1.72mmol),1-溴甲基萘(381mg,1.72mmol),回流反应5小时。冷却至室温,过滤除去固体,蒸干滤液,柱层析纯化得中间体40为无色油状物(138mg,产率22%)。分子量:395.5.^{1}H NMR

(400MHz,$CDCl_3$)δ7.90(m,3H),7.51(m,4H),5.40(s,2H),5.27(s,1H),4.48(dd,J=6.8,3.0Hz,1H),1.76(m,3H),1.53(s,9H),0.82(t,J=6.4Hz,6H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ177.24,169.38,149.27,133.82,131.46,130.17,129.73,128.92,127.82,126.87,126.28,125.19,123.32,95.07,82.50,72.12,59.35,39.34,28.23,23.91,23.79,23.02.

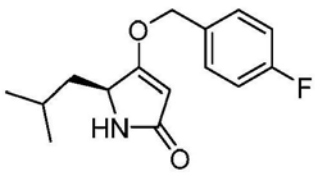
[0202] 26.5、(60241)化合物的制备

[0203] 以中间体40(138mg,0.35mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例26:白色固体65mg,产率为63%。分子量:295.38.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.92(m,3H),7.52(m,4H),6.63(s,1H),5.40(s,2H),5.23(s,1H),4.12(dd,J=9.8,3.5Hz,1H),1.76(m,1H),1.64(m,1H),1.40(m,1H),0.91(d,J=6.3Hz,6H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ177.80,174.53,133.91,131.63,130.42,130.00,128.95,127.62,126.86,126.28,125.30,123.51,94.42,71.88,56.53,41.57,25.61,23.61,21.88.

[0204] 实施例27、(60211)化合物的制备

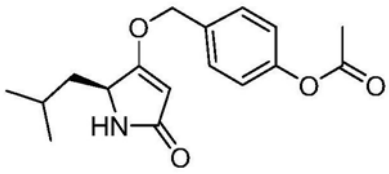
[0205] 27.1、(60151,中间体41)的制备

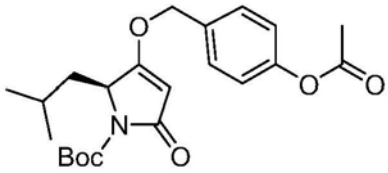
[0206] 将中间体6(1.0g,3.92mmol)溶于20mL乙腈中,室温下依次加入K_2CO_3(595mg,4.31mmol),4-氟苄溴(815mg,4.31mmol),回流反应5小时。冷却至室温,过滤除去固体,蒸干滤液,柱层析纯化得中间体41为无色油状物(304mg,产率21%)。分子量:363.43.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.32(m,2H),7.07(m,2H),5.10(s,1H),4.95(m,2H),4.48(dd,J=6.8,3.1Hz,1H),1.78(m,3H),1.51(s,9H),0.87(d,J=6.3Hz,6H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ177.09,169.27,163.00(d,J=248.1Hz),149.28,130.19(d,J=3.4Hz),129.92(d,J=8.4Hz),115.90(d,J=21.7Hz).95.14,82.60,72.73,59.28,39.46,28.24,24.02,23.82,23.08.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-112.38.

[0207] 27.2、(60211)化合物的制备

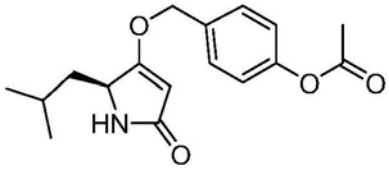
[0208] 以中间体41(304mg,0.84mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例27:白色固体156mg,产率为71%。分子量:263.31.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.33(m,2H),7.08(t,J=8.4Hz,2H),6.70(s,1H),5.06(s,1H),4.93(m,2H),4.10(dd,J=9.9,3.4Hz,1H),2.00(s,1H),1.76(m,1H),1.65(m,1H),1.39(m,1H),0.94(d,J=6.6Hz,6H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ177.60,174.52,162.97(d,J=247.8Hz),130.78(d,J=3.2Hz),129.89

(d,J＝8.3Hz),115.85(d,J＝21.8Hz),94.43,72.49,56.44,41.56,25.59,23.65,21.87.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-112.84.

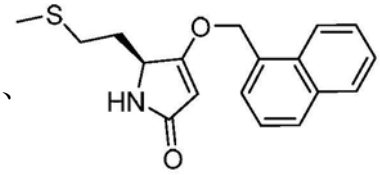
[0209] 实施例28、(60121)化合物的制备

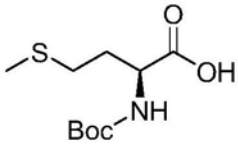
[0210] 28.1、(60081,中间体42)的制备

[0211] 将中间体6(1.0g,3.92mmol)溶于20mL乙腈中,室温下依次加入K_2CO_3(595mg,4.31mmol),4-乙酰氧基苄溴(988mg,4.31mmol),回流反应5小时。冷却至室温,过滤除去固体,蒸干滤液,柱层析纯化得中间体42为无色油状物(406mg,产率26%)。分子量:403.48。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.35(d,J＝8.5Hz,2H),7.12(d,J＝8.5Hz,2H),5.12(s,1H),4.95(m,2H),4.49(dd,J＝6.8,3.0Hz,1H),2.30(s,3H),1.80(m,3H),1.53(s,9H),0.89(d,J＝6.3Hz,6H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ177.19,169.42,169.37,151.05,149.30,131.89,129.13,122.15,95.16,82.65,72.81,59.30,39.48,28.27,24.07,23.83,23.10,21.23.

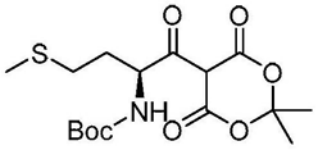
[0212] 28.2、(60121)化合物的制备

[0213] 以中间体42(406mg,1.01mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例28:白色固体164mg,产率为54%。分子量:303.6.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37(d,J＝8.3Hz,2H),7.11(d,J＝8.3Hz,2H),6.74(s,1H),5.06(s,1H),4.94(m,2H),4.10(dd,J＝9.9,3.5Hz,2H),2.30(s,3H),1.78(m,1H),1.65(m,1H),1.39(m,1H),0.95(d,J＝6.4Hz,6H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ177.61,174.47,169.42,150.95,132.51,129.12,122.04,94.39,72.52,56.41,41.57,25.58,23.65,21.87,21.22.

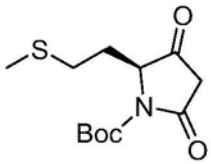
[0214] 实施例29、(60251)化合物的制备

[0215] 29.1、(中间体7)的制备

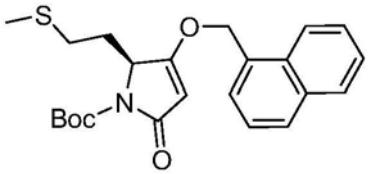
[0216] 采用中间体1相同的合成方法,以L-蛋氨酸为原料,产率99%,产物无需进行进一步纯化即可进行下一步反应。

[0217] 29.2、 (中间体8)的制备

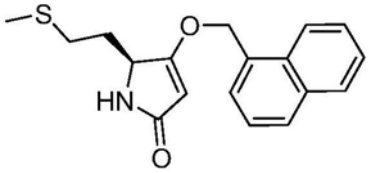
[0218] 采用中间体2相同的合成方法，产率80％，产物无需进行进一步纯化即可进行下一步反应。

[0219] 29.3、 (中间体9)的制备

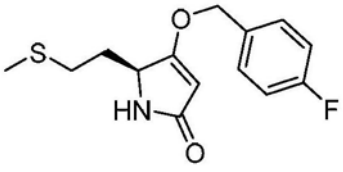
[0220] 采用中间体3相同的合成方法，粗产物经过柱层析分离纯化得目标产物，产率86％。

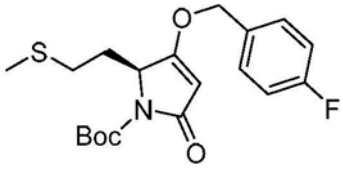
[0221] 29.4、 (60191，中间体43)的制备

[0222] 将中间体9(1.16g，4.24mmol)溶于20mL乙腈中，室温下依次加入K_2CO_3(645mg，4.67mmol)，1-溴甲基萘(1.03mg，4.67mmol)，回流反应5小时。冷却至室温，过滤除去固体，蒸干滤液，柱层析纯化得中间体43为无色油状物(469mg，产率27％)。分子量：413.53。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.89(m，3H)，7.50(m，4H)，5.42(m，2H)，5.29(s，1H)，4.55(dd，J＝5.4，2.7Hz，1H)，2.29(m，2H)，2.13(m，2H)，1.91(s，3H)，1.51(s，9H)．^{13}C NMR(100MHz，$CDCl_3$)δ175.38，169.09，149.14，133.75，131.36，130.24，129.48，128.92，127.99，126.99，126.29，125.11，123.16，95.70，82.75，72.21，59.30，29.34，28.13，27.29，15.54.

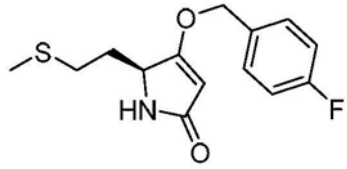
[0223] 29.5、 (60251)化合物的制备

[0224] 以中间体43(469mg，1.13mmol)为原料，采用实施例1相同的合成方法，制备得到实施例29：白色固体215mg，产率为61％。分子量：313.42.^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.91(m，3H)，7.52(m，4H)，7.05(s，1H)，5.40(m，2H)，5.26(s，1H)，4.22(dd，J＝8.0，3.8Hz，1H)，2.50(m，2H)，2.08(m，1H)，2.00(s，3H)，1.81(m，1H)．^{13}C NMR(100MHz，$CDCl_3$)δ176.47，174.59，133.85，131.56，130.18，130.07，128.96，127.79，126.92，126.29，125.25，123.40，94.97，71.98，57.15，31.39，29.96，15.50.

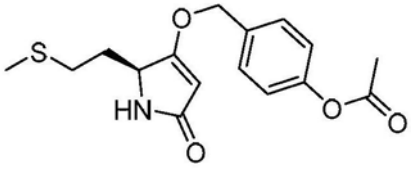
[0225] 实施例30、 (60221)化合物的制备

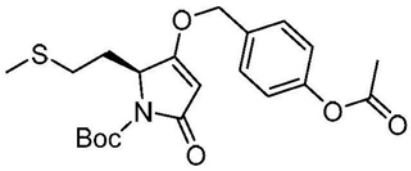
[0226] 30.1、(60161,中间体44)的制备

[0227] 将中间体9(920mg,3.37mmol)溶于15mL乙腈中,室温下依次加入K_2CO_3(512mg,3.71mmol),4-氟苄溴(700mg,3.70mmol),回流反应5小时。冷却至室温,过滤除去固体,蒸干滤液,柱层析纯化得中间体44为无色油状物(307mg,产率24%)。分子量:381.46。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.32(m,2H),7.07(m,2H),5.13(s,1H),4.97(m,2H),4.56(dd,J=5.4,2.9Hz,1H),2.27(m,4H),2.02(s,3H),1.51(s,9H).^{13}CNMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.38,168.99,163.05(d,J=248.3Hz),149.24,130.06(d,J=8.6Hz),130.04(d,J=3.2Hz),115.93(d,J=21.8Hz),95.78,82.91,72.88,59.28,29.37,28.20,27.51,15.74.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-112.10.

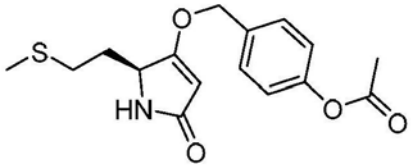
[0228] 30.2、(60221)化合物的制备

[0229] 以中间体44(307mg,0.80mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例30:白色固体138mg,产率为61%。分子量:281.35.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.33(dd,J=8.3,5.2Hz,2H),7.07(t,J=8.5Hz,2H),5.08(s,1H),4.94(m,2H),4.21(dd,J=8.0,3.8Hz,1H),2.54(m,2H),2.12(m,1H),2.07(s,3H),1.81(m,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.34,174.48,162.99(d,J=247.7Hz),130.64(d,J=3.3Hz),129.95(d,J=8.4Hz),115.87(d,J=21.7Hz),95.04,72.61,57.06,31.45,30.10,15.61.^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-112.64.

[0230] 实施例31、(60131)化合物的制备

[0231] 31.1、(60091,中间体45)的制备

[0232] 将中间体9(400mg,1.47mmol)溶于5mL乙腈中,室温下依次加入K_2CO_3(223mg,1.62mmol),4-乙酰氧基苄溴(369mg,1.62mmol),回流反应5小时。冷却至室温,过滤除去固体,蒸干滤液,柱层析纯化得中间体45为无色油状物(160mg,产率26%)。分子量:421.5.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.35(d,J=8.5Hz,2H),7.11(d,J=8.5Hz,2H),5.14(s,1H),4.98(m,2H),4.57(dd,J=5.3,2.9Hz,1H),2.37(m,2H),2.29(s,3H),2.25(m,1H),2.16(m,1H),2.02(s,3H),1.52(s,9H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ175.42,169.33,169.09,151.11,149.23,131.68,129.25,122.15,95.79,82.92,72.94,59.29,29.33,28.21,27.48,21.19,15.76.

[0233] 31.2、(60131)化合物的制备

[0234] 以中间体45(160mg,0.38mmol)为原料,采用实施例1相同的合成方法,制备得到实施例31:白色固体68mg,产率为56%。分子量:321.39.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37(d,J=8.2Hz,2H),7.12(d,J=8.4Hz,2H),6.77(s,1H),5.09(s,1H),4.96(m,2H),4.21(dd,J=8.1,3.7Hz,1H),2.55(m,2H),2.30(s,3H),2.12(m,1H),2.08(s,3H),1.82(m,1H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ176.36,174.33,169.40,151.02,132.35,129.17,122.09,95.02,72.67,57.04,31.40,30.15,21.23,15.60.

[0235] 生物活性测定法的实施例

[0236] 本发明化合物的活性测试采用本领域已知的方法测定,所使用的阳性对照为FDA批准的治疗老年痴呆症药物盐酸美金刚(购自Sigma,货号M9292),其余所使用的化合物按照上述实施例中公开的方法制备。

[0237] 实施例32果蝇活性测定

[0238] 果蝇具有经典的学习记忆范式,称为巴甫洛夫嗅觉相关瞬间记忆。在一个训练项目期间,将约100只果蝇的组顺序暴露于两种气味3-辛醇,或4-甲基环己醇60秒,在两者之间暴露于新鲜空气45秒。在暴露于第一种气味期间使果蝇进行足部电击(1.5秒脉冲3.5秒间隔,60V),在暴露于第二种气味期间不进行电击。为了检测“瞬间记忆”(又称为“学习”),在训练至T迷宫的选择点之后立即转移果蝇并强迫在两种气味之间选择。然后,在它们各自的T迷宫臂中将果蝇捕获、麻醉和计数。从该组果蝇在T迷宫中的分布计算行为指数。50:50的分布表明果蝇没有任何学习(PI=0),而0:100的分布表明果蝇具有“完美学习”(PI=100)。在各个试验中对照组与实验组年龄匹配。

[0239] 候选化合物药效评价:选取转入且表达人源Abeta42基因的果蝇,称之为疾病对照果蝇;选取含有但不表达人员Abeta42基因的果蝇,称之为健康对照。在果蝇羽化后的第二天,选取雄性果蝇,并从第三天开始,将待测试的药物(100uM,每100只果蝇喂食50ul)喂食给果蝇,连续7天,每天4个小时,在第十天对果蝇进行上述记忆测试。

[0240] 图1为化合物51311,50561,51351,51151,51121,51332,51081,51091,51221,51101,51071,51131,51321,51341,51111,51301对老年痴呆果蝇记忆力改善作用图。图中误差线为标准误差,***,P<0.001;**,P<0.01,*,P<0.05;n.s,无统计学显著性差异。

[0241] 由图1可知:化合物51311,50561,51351,51151和51121具有最好的改善果蝇学习记忆的能力。

[0242] 图2为化合物60111,60241,60201,51471,51541,60221,60131,51551,51571,60251,51731,51561,60121,60231,60211对老年痴呆果蝇记忆力改善作用图。图中误差线为标准误差,***,P<0.001;**,P<0.01,*,P<0.05;n.s,无统计学显著性差异。

[0243] 由图2可知,化合物60111具有很好的改善果蝇学习记忆的能力。

[0244] 图3为化合物50561,51311,51351,51151,51121改善老年痴呆果蝇记忆力的量效关系图。

[0245] 由图3可知,这五种化合物(50561,51311,51351,51151,51121)随着剂量的升高,

活性均有一定程度的增加,并最终达到或超过阳性化合物盐酸美金刚的水平。

[0246] 实施例33小鼠活性测定

[0247] 以化合物50561为例,进行小鼠活性测定。

[0248] 小鼠品系

[0249] 含有APP/PS1的转基因小鼠购自美国Jackson实验室。转基因小鼠与B6/C3背景的小鼠杂交,后代自交并进行基因分型,单笼饲养至约8个月。在测试前一周,每天通过灌胃方式对小鼠给予指定剂量的药物,之后通过水迷宫测试衡量小鼠的空间记忆能力。将直径为1.5米的水箱充满25度恒温的水,添加脱脂·奶使得水面不透明,并将一个透明平台放置在水箱的特定象限,并提供远端暗示作为空间参考。将小鼠放入水中,使之游泳直至其找到水面下的平台位置。整个过程由软件跟踪并记录从下水到找到平台的时间,称之为潜伏期。如果小鼠在60秒内仍然未找到平台,则人工将其引导至平台上,并将潜伏期记录为60秒。每天对每只小鼠进行四轮上述测试,每轮测试间隔1个小时使小鼠休息。每只小鼠当日的潜伏期为四轮测试的潜伏期平均值。

[0250] 图4为化合物50561(10mg/kg)改善AD小鼠空间学习记忆。A为小鼠给药操作示意图;B为小鼠水迷宫测试潜伏期;C-D为训练前后小鼠在目标象限的停留时间百分比;E为训练前后小鼠穿越平台的次数;F为训练前后小鼠游泳速度的变化。图中误差线为标准误差,***,P<0.001;**,P<0.01,*,P<0.05;n.s,无统计学显著性差异。

[0251] 由图4可知:在10mg/kg的剂量下,50561具有良好的挽救小鼠空间记忆的能力。

[0252] 图5为化合物50561(1,0.1mg/kg)不改善AD小鼠空间学习记忆。A为小鼠给药操作示意图;B为小鼠水迷宫测试潜伏期;C-D为训练前后小鼠在目标象限的停留时间百分比;E为训练前后小鼠穿越平台的次数;F训练前后小鼠游泳速度的变化。

[0253] 由图5可知:在1mg/kg和0.1mg/kg下,化合物50561不具有挽救小鼠空间记忆的能力。

[0254] 实施例34

[0255] 以化合物50561为例,进行安全性评估。

[0256] 化合物50561的安全性评估1:钾离子通道阻断

[0257] 快速激活的人延迟整流外向钾电流(IKr)主要由hERG离子通道介导,参与人类心肌细胞复极化。药物阻断这一电流是导致临床上出现QT间期延长综合征,甚至急性心律紊乱乃至猝死的主要原因。

[0258] 本实验选取稳定细胞株HEK-hERG(来源于军事医学科学院),采用全细胞膜片钳技术记录hERG电流。取细胞悬液加于35mm的培养皿中,置于倒置显微镜载物台上。待细胞贴壁后,用细胞外液灌流,流速为1-2mL/min。玻璃微电极由微电极拉制仪两步拉制,充灌电极内液后其入水电阻值为2-5MΩ。建立全细胞记录模式后,保持钳制电位为-80mV。给予去极化电压至+60mV持续850ms,然后复极化至-50mV维持1275ms引出hERG尾电流。电流稳定后采用从低浓度到高浓度胞外连续灌流给药的方式。从低浓度开始,持续灌流至药效稳定,然后进行下一浓度的灌流。当化合物或者阳性对照物对hERG电流抑制率小于50%时,连续五个电流值的CV<10%;当化合物或者阳性对照物对hERG电流抑制率大于50%小于70%时,连续五个电流值的CV<20%;如果电流幅度减小小于200pA,或者抑制率大于70%,连续五个电流值CV<30%。

[0259] 称取一定量的供试品溶于DMSO中，配制成30mM的储备溶液。实验前用DMSO将上述储备溶液按照10倍及3倍逐级稀释，然后进一步用细胞外液稀释到所需浓度。工作浓度溶液使用前应检查有无沉淀析出，如果有沉淀析出，将稀释储备液，提高细胞外液中DMSO终浓度，但细胞外液中DMSO最终浓度不超过0.5％。实验中采用从低浓度到高浓度连续灌流的方式。测试供试品的半数抑制浓度(IC50)由Logistic方程最佳拟合得出。供试品对hERG的阻断效应见表1。

[0260] 在处理数据时，通过PatchMaster软件进行刺激发放及信号采集；膜片钳放大器放大信号，滤波为10KHz。使用FitMaster，EXCEL和SPASS 21.0等进行进一步数据分析和曲线拟合。数据均以均值±标准差表示。在数据处理中，判断对hERG的阻断效应时，将尾电流的峰值和其基线进行校正。用尾流的抑制率表示不同浓度下各化合物的作用。抑制率＝100×(给药前尾电流峰值-给药后尾电流峰值)/给药前尾电流峰值％。IC50数值由Hill方程进行拟合所得：

[0261] $$y=\left[\frac{\max-\min}{1+\left(\frac{[\mathrm{drug}]}{IC_{50}}\right)^{n_H}}\right]+\min$$

[0262] y:$I/I_{control}$；max:为100％；min:为0％；[drug]:供试品浓度；n_H:Hill斜率；IC_{50}:测试物的最大半数抑制浓度。

[0263] 表1化合物50561对hERG的阻断效应

[0264]

浓度（ M）	抑制效应_细胞 1 （%）	抑制效应_细胞 2（%）	抑制效应_细胞 3（%）*	抑制效应_细胞 4（%）	均值±标准差（%）
3.00E-07	-3.08	2.01	-2.32	6.75	0.84 ± 3.93
1.00E-06	-1.69	4.62	0.78	10.02	3.43 ± 4.42
3.00E-06	7.24	12.91	7.90	17.32	11.34 ± 4.09
1.00E-05	24.13	25.26	27.76	25.53	25.67 ± 1.31

[0265]

3.00E-05	59.63	52.91	52.24	50.18	53.56 ± 3.60

[0266] 表1.*细胞3在给予10M以后，漏电流(leak currents)数值指标大于200pA，因此补充细胞4，又因其效应匹配，也放在最终分析中。

[0267] 图6为利用膜片钳技术在HEK-293的hERG稳定细胞株上所记录到的50561对hERG钾通道的浓度-效应关系曲线。

[0268] 将钳制电位保持在-80mV，去极化至60mV维持0.85s然后复极化至-50mV持续1.275s引出hERG尾流峰电流。根据Hill方程将hERG电流抑制率和其相应的浓度进行曲线拟合。图中每个点以均值±标准差(N＝4)表示。数据经拟合分析提示50561对hERG电流的IC_{50}值为26.68M，Hill系数是1.01。

[0269] 实施例35

[0270] 以化合物50561为例，进行安全性评估。

[0271] 安全性评估

[0272] 化合物50561的安全性评估2:MiniAmes实验

[0273] 在组氨酸含量很低的特殊培养基中培养鼠伤寒沙门氏菌的组氨酸营养缺陷型菌株,因其缺少营养一般很难分裂。如果待测化合物具有诱变性,大量细胞发生回复突变,自行合成组氨酸,发育成肉眼可见的菌落。鉴于化学物质的致突变作用与致癌作用之间密切相关,故此法现广泛应用于致癌物的筛选。某些化学物质需经代谢活化才有致变作用,在测试系统中加入哺乳动物微粒体酶S9,可排除代谢活化后产生诱变性的影响。

[0274] 经过测试,在TA98/100两个菌株中,无论是否存在S9,50561都不会引发超过2倍的菌落数变化,故认为其没有明显的致诱变性。50561小鼠mini Ames实验

[0275] 表2不含有S9的情况下,50561不会引发突变

[0276]

Without Metabolic Activation

Strain	Test/Control Article	Dose Level Per Well	Mean Revertants Per Well	Standard Deviation	Ratio Treated /Solvent	Individual Revertant Colony Counts [Background Lawn]
TA98	**DMSO**	0.02 ml	6.83	3.60	-	5 [1], 11 [1], 7 [1], 10 [1], 1 [1], 7 [1]
	50561	1.5 µg	9.00	2.65	1.32	10 [1], 11 [1], 6 [1]
		4 µg	8.00	2.65	1.17	7 [1], 11 [1], 6 [1]
		10 µg	8.00	3.61	1.17	5 [1], 7 [1], 12 [1]
		25 µg	8.33	1.53	1.22	10 [1], 8 [1], 7 [1]
		64 µg	7.33	3.51	1.07	11 [1], 4 [1], 7 [1]
		160 µg	7.33	3.51	1.07	7 [3], 4 [3], 11 [3]
		400 µg	0.00	0.00	0.00	0 [7], 0 [7], 0 [7]
		1000 µg	0.00	0.00	0.00	0 [5 SP], 0 [5 SP], 0 [5 SP]
	2-NF	2.0 µg	421.00	37.04	61.61	407 [1], 393 [1], 463 [1]
TA100	**DMSO**	0.02 ml	24.67	3.50	-	21 [1], 31 [1], 24 [1], 26 [1], 23 [1], 23 [1]
	50561	1.5 µg	25.67	1.53	1.04	24 [1], 27 [1], 26 [1]
		4 µg	25.33	1.15	1.03	24 [1], 26 [1], 26 [1]
		10 µg	28.67	3.51	1.16	25 [1], 32 [1], 29 [1]
		25 µg	19.00	5.57	0.77	20 [1], 24 [1], 13 [1]
		64 µg	23.33	4.62	0.95	26 [1], 26 [1], 18 [1]
		160 µg	17.33	2.08	0.70	15 [4], 19 [4], 18 [4]
		400 µg	0.00	0.00	0.00	0 [7], 0 [7], 0 [7]
		1000 µg	0.00	0.00	0.00	0 [5 SP], 0 [5 SP], 0 [5 SP]
	SA	0.2 µg	195.33	16.50	7.92	179 [1], 212 [1], 195 [1]

[0277] 表3含有S9的情况下,50561不会引发突变

[0278]

With Metabolic Activation

Strain	Test/Control Article	Dose Level Per Well	Mean Revertants Per Well	Standard Deviation	Ratio Treated /Solvent	Individual Revertant Colony Counts [Background Lawn]
TA98	**DMSO**	0.02 ml	8.33	2.16	-	11 [1], 7 [1], 11 [1], 8 [1], 7 [1], 6 [1]
	50561	1.5 µg	8.67	3.79	1.04	6 [1], 13 [1], 7 [1]
		4 µg	13.33	3.51	1.60	10 [1], 13 [1], 17 [1]
		10 µg	9.33	3.06	1.12	12 [1], 6 [1], 10 [1]
		25 µg	12.67	7.09	1.52	19 [1], 14 [1], 5 [1]
		64 µg	12.33	2.52	1.48	15 [1], 12 [1], 10 [1]
		160 µg	7.00	3.00	0.84	10 [1], 7 [1], 4 [1]
		400 µg	0.00	0.00	0.00	0 [7], 0 [7], 0 [7]
		1000 µg	0.00	0.00	0.00	0 [5 SP], 0 [5 SP], 0 [5 SP]
	2-AA	0.4 µg	297.67	21.03	35.72	318 [1], 276 [1], 299 [1]
TA100	**DMSO**	0.02 ml	32.67	2.80	-	36 [1], 30 [1], 30 [1], 31 [1], 33 [1], 36 [1]
	50561	1.5 µg	25.33	5.69	0.78	30 [1], 19 [1], 27 [1]
		4 µg	30.33	2.89	0.93	27 [1], 32 [1], 32 [1]
		10 µg	32.33	4.04	0.99	37 [1], 30 [1], 30 [1]
		25 µg	28.67	5.69	0.88	35 [1], 27 [1], 24 [1]
		64 µg	31.00	5.57	0.95	36 [1], 32 [1], 25 [1]
		160 µg	28.33	2.08	0.87	26 [3], 29 [3], 30 [3]
		400 µg	0.00	0.00	0.00	0 [7], 0 [7], 0 [7]
		1000 µg	0.00	0.00	0.00	0 [5 SP], 0 [5 SP], 0 [5 SP]
	2-AA	0.4 µg	317.67	9.07	9.72	319 [1], 326 [1], 308 [1]

[0279] 实施例36

[0280] 以化合物50561为例，进行安全性评估。

[0281] 化合物50561的安全性评估3:MTD实验

[0282] 小鼠是评价供试品毒性常用的啮齿类动物，也是早期临床前安全性评价的重要一环。本实验采取以灌胃形式给予小鼠剂量梯度的50561观察其毒性的方式检测其毒性。

[0283] 本实验采取每剂量浓度给予10只小鼠的设计，其中雌雄各半。雄性动物的体重大概为18-23克，雌性动物的体重大概为17-21克用简单随机化程序随机分组。所有用于实验的动物体重都在各性别平均体重的±20％之间。如果在研究中没有足够的动物满足研究所需的体重范围，通知专题负责人以便采取合理的措施。动物到达实验室后须适应至少3天。在此期间，每天一次进行日常笼边观察，并且在做实验之前必须进行一次详细临床观察。任何有疾病症状或身体异常的动物将报告给主治兽医和专题负责人，并且在可能的时候排除。适合做实验的动物将会按照之前描述的随机分组方法分配到各实验组。

[0284] 实验过程中所有动物，给药结束后连续观察4小时，给药结束至给药后3天上下午各观察一次，之后每天观察1次，观察包括但不仅限于：皮肤，毛，眼，耳，鼻，口腔，胸腔，腹部，外生殖器，四肢和脚，呼吸道及循环系统，自主效应(如流涎)，神经系统(如震颤，抽搐，应激反应以及反常行为)应重点观察。发死亡的动物、濒死或计划内安乐死的所有动物将进行完整的解剖检查。固定工作时间以外发现死亡的动物可置于冰箱内过夜，在下一个工作日立刻进行解剖。实验结束时(给药结束后的第14天)，所有需要解剖的动物将被安乐死并尸检。

[0285] 动物的外部异常情况要详细检查，例如可触及的肿块。皮肤将沿着腹中线剪开，任何皮下肿块都要与动物症状观察的发现相结合从而进行确认。观察腹腔，胸腔，颅腔是否有异常，摘取有病变的脏器，称量重量后，记录并保存于固定液中。

[0286] 结果如表4所示，CR小鼠对50561的最大耐受量：500mg/kg>MTD≥250mg/kg。

[0287] 表4

[0288]

浓度	存活数	备注
250mg/kg	10	体重约2g下降，很快恢复，状态良好
500mg/kg	8	体重约2g下降，个别活动下降，状态良好，死亡个体脏器无异常
750mg/kg	0	死亡个体脏器无异常
1000mg/kg	0	死亡个体脏器无异常

[0289] 实施例37

[0290] 以化合物50561为例进行药代动物学评价。

[0291] 药物在体内的分布是决定药物剂量和疗效的重要指标之一，因此优秀的候选化合物应当具有较好的药代特性。此外，由于本发明涉及的化合物拟用于治理阿尔兹海默这一中枢神经系统疾病，故化合物在脑内和血液的分配关系也是需要重点考察的对象之一。本实验通过口服和灌胃两个途径给予小鼠50561，并检测其指定时间点时血液和脑中化合物的浓度，确定其药代动物学参数。

[0292] 本实验使用雄性ICR小鼠48只，购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司。口服组给药前禁食10-14小时。给药后4小时后恢复饲料。静脉给药组在给药后0.083h，0.25h，0.5h，1h，2h，4h，8h和24h采集样品；口服给药组在给药后0.25h，0.5h，1h，2h，4h，6h，8h和24h，经心脏采血约0.5mL，肝素钠抗凝，血液样本采集后置于冰上，离心分离血浆(离心条件：8000转/分钟，6分钟，4℃)。收集的血浆分析前存放于-80℃。动物采集完血浆样品后，采集脑组织，用生理盐水冲洗，滤纸吸干水分，立即称重，然后放入标记好的管子中(一个脑组织一个管子)，待测样品在存放入-80℃冰箱之前临时放置在冰上。

[0293] 生物样品分析方法及所有样品的分析由美迪西普亚(上海)生物医药有限公司分析实验室完成，分析样品的同时进行质控样品的日内准确度评价，并要求超过66.7％的质控样品的准确度在80-120％之间。

[0294] 进行药代参数计算时，C_{max}之前的BLQ(包括“No peak”)按照0计算；C_{max}之后出现的BLQ(包括“Nopeak”)一律不参与计算。WinNonlin Professional v 5.2(Pharsight,USA)计算以下药代动力学参数：$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、$T_{1/2}$、$MRT_{(0-\infty)}$、C_{max}、T_{max}。通过不同时间点的血药浓度数据，组织/血浆的比值将通过下面的公式进行计算：

[0295] 组织/血浆比值(mL/g)＝组织的血药浓度/血浆血药浓度

[0296] 图7图8为ICR小鼠分别静脉和口服给予50561后的血浆及脑组织药物浓度-时间曲线图。动物的脑组织/血浆比值见表5。

[0297] 图7为静脉注射50561后的血浆及大脑药物浓度时间曲线图。

[0298] 图8为口服50561后的血浆及大脑药物浓度时间曲线图。

[0299] 表5 ICR小鼠静脉和口服给予50561后血药浓度

[0300]

50561-IV-1 mg/kg					
时间	血药浓度（ng/mL）				
（hr）	**G1-1**	**G1-2**	**G1-3**	**mean**	**SD**
0.083	327.86	145.16	434.45	**302.49**	**146.30**
0.25	188.41	180.29	215.73	**194.81**	**18.57**
0.5	58.15	98.13	89.73	**82.00**	**21.08**
1	18.27	8.99	18.70	**15.32**	**5.49**
2	BLQ	BLQ	BLQ	**NA**	**NA**
4	BLQ	BLQ	BLQ	**NA**	**NA**
8	BLQ	BLQ	BLQ	**NA**	**NA**
24	BLQ	BLQ	BLQ	**NA**	**NA**

50561-IV-1 mg/kg					
时间	脑组织浓度（ng/G）				
（hr）	**G1-1**	**G1-2**	**G1-3**	**mean**	**SD**
0.083	853.63	383.96	977.10	**738.23**	**312.96**
0.25	461.84	435.34	465.70	**454.29**	**16.53**
0.5	147.71	251.60	211.84	**203.72**	**52.42**
1	42.57	35.43	51.45	**43.15**	**8.02**
2	BLQ	BLQ	BLQ	**NA**	**NA**
4	BLQ	BLQ	BLQ	**NA**	**NA**
8	BLQ	BLQ	BLQ	**NA**	**NA**
24	BLQ	BLQ	BLQ	**NA**	**NA**

50561-IV-1 mg/kg					
时间	脑组织/血浆比值（mL/G				
（hr）	**G1-1**	**G1-2**	**G1-3**	**mean**	**SD**
0.083	2.604	2.645	2.249	**2.499**	**0.218**
0.25	2.451	2.415	2.159	**2.342**	**0.159**
0.5	2.540	2.564	2.361	**2.488**	**0.111**
1	2.330	3.941	2.751	**3.007**	**0.835**
2	NA	NA	NA	**NA**	**NA**
4	NA	NA	NA	**NA**	**NA**
8	NA	NA	NA	**NA**	**NA**
24	NA	NA	NA	**NA**	**NA**

50561-PO-10 mg/kg					
时间	血药浓度（ng/mL）				
（hr）	**G2-1**	**G2-2**	**G2-3**	**mean**	**SD**
0.25	754.39	655.31	548.11	**652.60**	**103.17**
0.5	1020.50	631.98	529.57	**727.35**	**258.99**
1	364.54	599.81	532.80	**499.05**	**121.21**
2	128.34	83.99	219.54	**143.95**	**69.11**

[0301]

4	27.74	18.40	10.71	**18.95**	**8.53**
6	6.37	6.30	8.82	**7.16**	**1.43**
8	4.77	3.88	1.63	**3.43**	**1.62**
24	BLQ	BLQ	BLQ	**NA**	**NA**
	50561-PO-10 mg/kg				
时间	脑组织浓度（ng/G）				
（hr）	**G2-1**	**G2-2**	**G2-3**	**mean**	**SD**
0.25	1469.79	1042.09	1147.13	**1219.67**	**222.89**
0.5	2484.73	1280.85	1048.58	**1604.72**	**770.91**
1	905.85	1290.84	1149.69	**1115.46**	**194.76**
2	277.53	206.08	520.70	**334.77**	**164.94**
4	65.84	44.67	14.52	**41.68**	**25.79**
6	11.72	17.40	25.83	**18.32**	**7.10**
8	7.52	9.49	BLQ	**8.50**	**1.39**
24	BLQ	BLQ	BLQ	**NA**	**NA**
	50561-PO-10 mg/kg				
时间	脑组织/血浆比值（mL/G				
（hr）	**G2-1**	**G2-2**	**G2-3**	**mean**	**SD**
0.25	1.948	1.590	2.093	**1.877**	**0.259**
0.5	2.435	2.027	1.980	**2.147**	**0.250**
1	2.485	2.152	2.158	**2.265**	**0.191**
2	2.163	2.454	2.372	**2.329**	**0.150**
4	2.373	2.428	1.355	**2.052**	**0.604**
6	1.839	2.764	2.929	**2.511**	**0.587**
8	1.575	2.443	NA	**2.009**	**0.614**
24	NA	NA	NA	**NA**	**NA**

[0302] 由此可知:50561在静脉注射和口服后,脑组织的含量高于血液中的含量,表明该化合物具有良好的血脑屏障通透性。

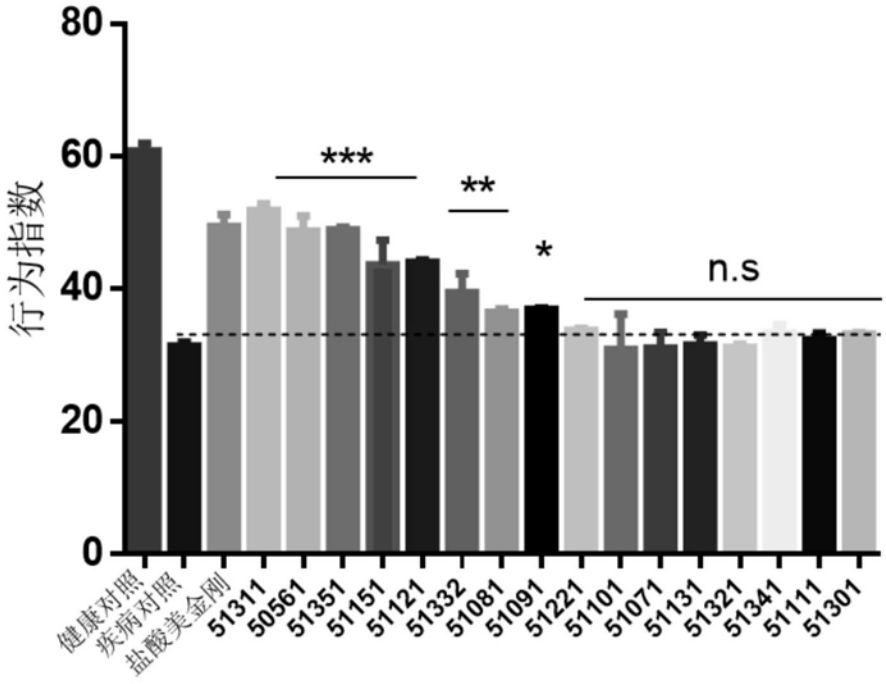

80
60
40
20
0
行为指数
***
**
*
n.s
健康对照
疾病对照
盐酸美金刚
51311
50561
51351
51151
51121
51332
51081
51091
51221
51101
51071
51131
51321
51341
51111
51301

图1

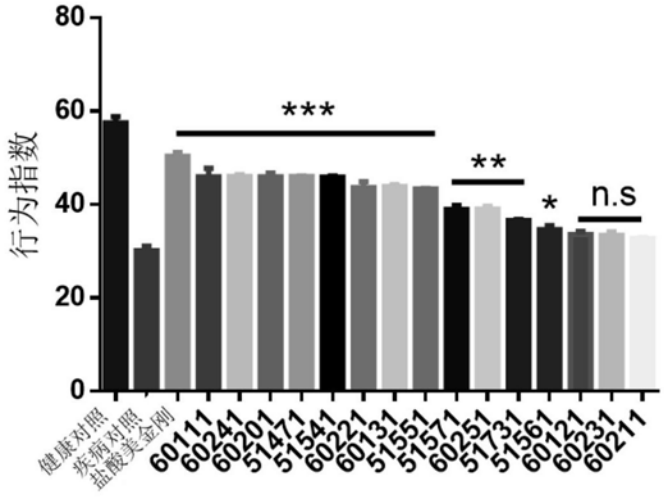

80
60
40
20
0
行为指数
***
**
*
n.s
健康对照
疾病对照
盐酸美金刚
60111
60241
60201
51471
51541
60221
60131
51551
51571
60251
51731
51561
60121
60231
60211

图2

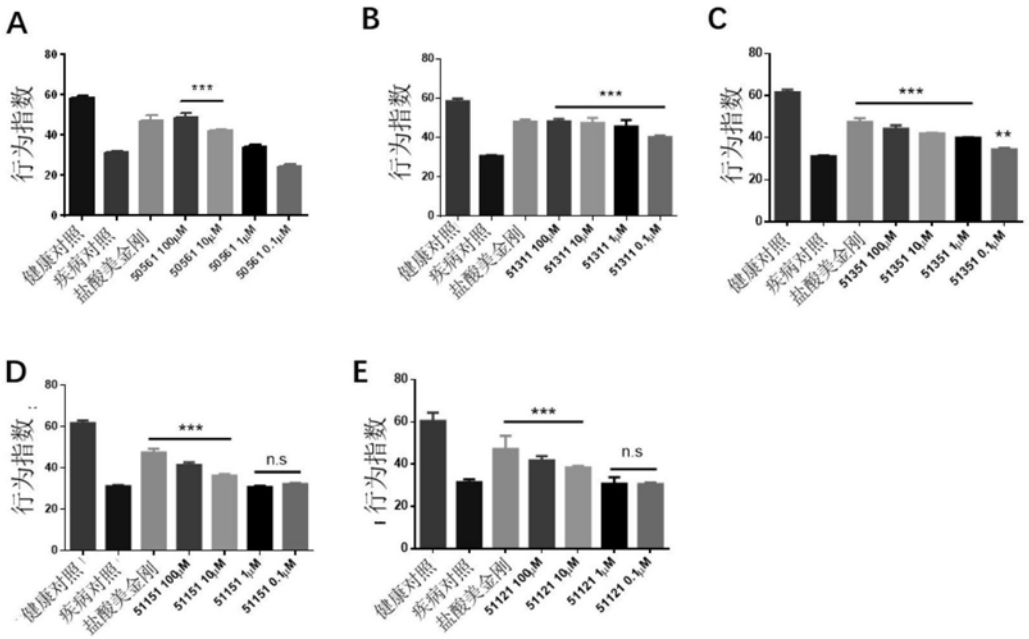

A
B
C
D
E
行为指数
健康对照
疾病对照
盐酸美金刚
50561 100μM
50561 10μM
50561 1μM
50561 0.1μM
51311 100μM
51311 10μM
51311 1μM
51311 0.1μM
51351 100μM
51351 10μM
51351 1μM
51351 0.1μM
51151 100μM
51151 10μM
51151 1μM
51151 0.1μM
51121 100μM
51121 10μM
51121 1μM
51121 0.1μM
***
**
n.s

图3

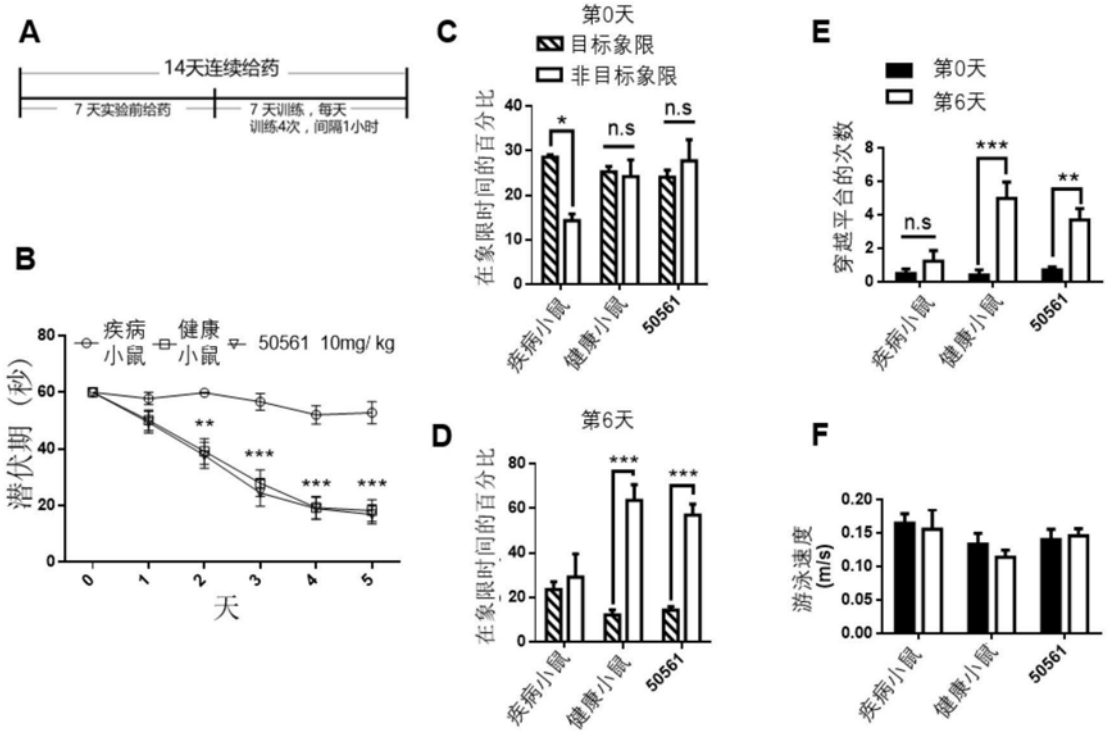

A
14天连续给药
7 天实验前给药
7 天训练，每天
训练4次，间隔1小时
B
疾病小鼠
健康小鼠
50561 10mg/ kg
潜伏期（秒）
天
C
第0天
目标象限
非目标象限
在象限时间的百分比
D
第6天
E
第0天
第6天
穿越平台的次数
F
游泳速度 (m/s)
疾病小鼠
健康小鼠
50561
n.s
*
**
***

图4

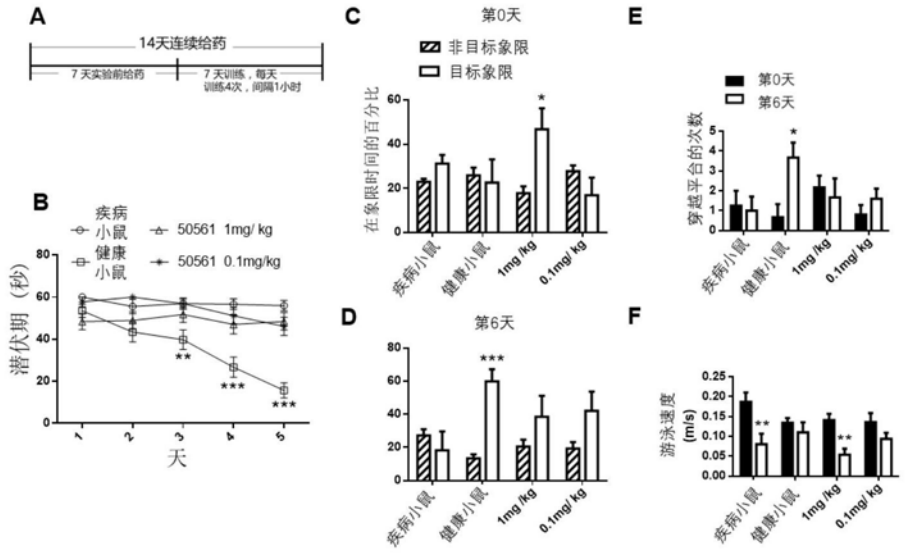

A
14天连续给药
7 天实验前给药
7 天训练，每天训练4次，间隔1小时
B
疾病小鼠
健康小鼠
50561 1mg/ kg
50561 0.1mg/kg
潜伏期（秒）
天
C
第0天
非目标象限
目标象限
在象限时间的百分比
疾病小鼠
健康小鼠
1mg /kg
0.1mg/ kg
D
第6天
E
第0天
第6天
穿越平台的次数
F
游泳速度 (m/s)

图5

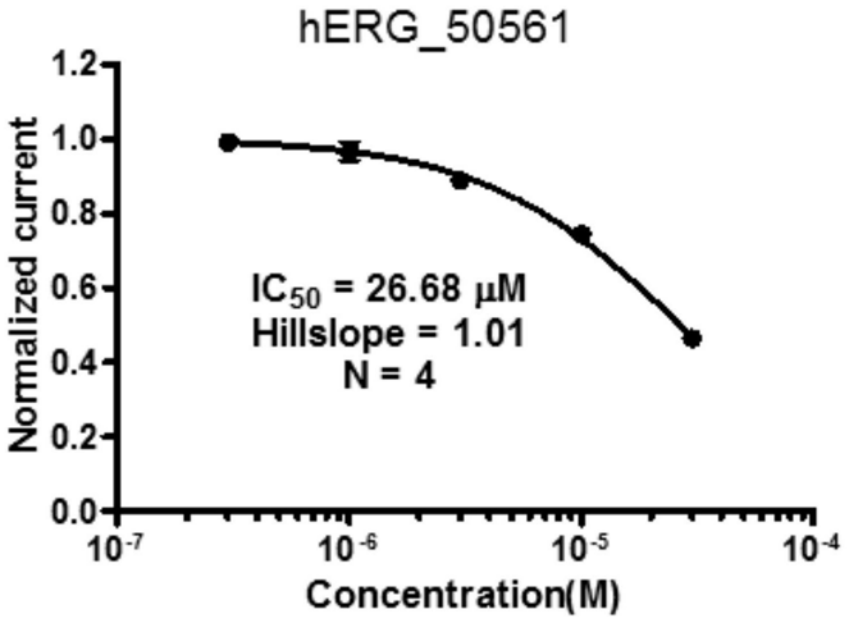

hERG_50561
Normalized current
IC50 = 26.68 μM
Hillslope = 1.01
N = 4
Concentration(M)

图6

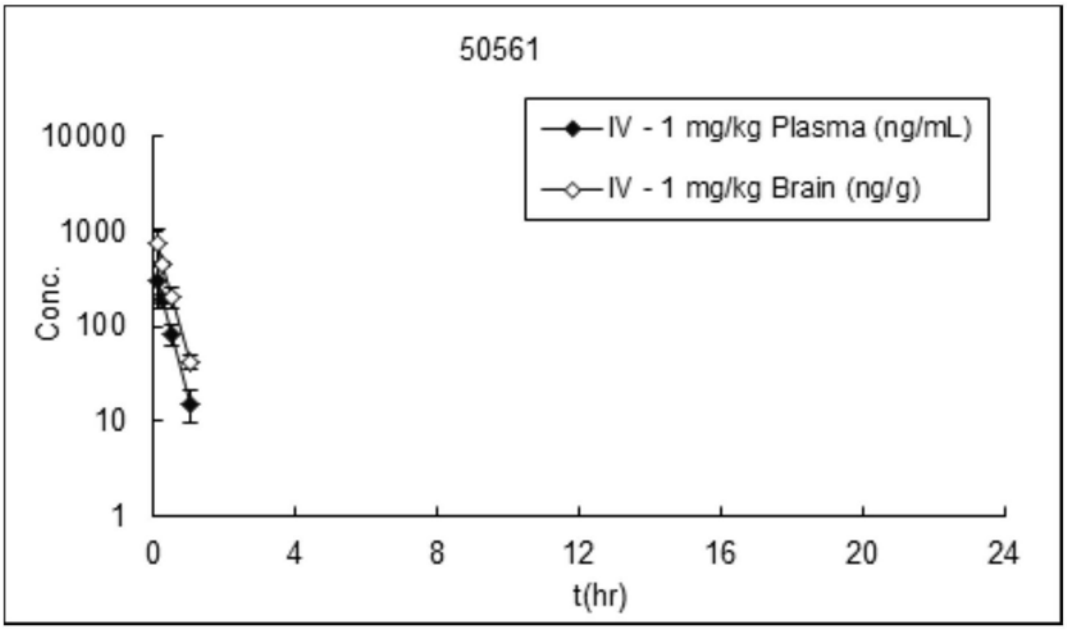

50561
IV - 1 mg/kg Plasma (ng/mL)
IV - 1 mg/kg Brain (ng/g)
10000
1000
100
10
1
Conc.
0
4
8
12
16
20
24
t(hr)

图7

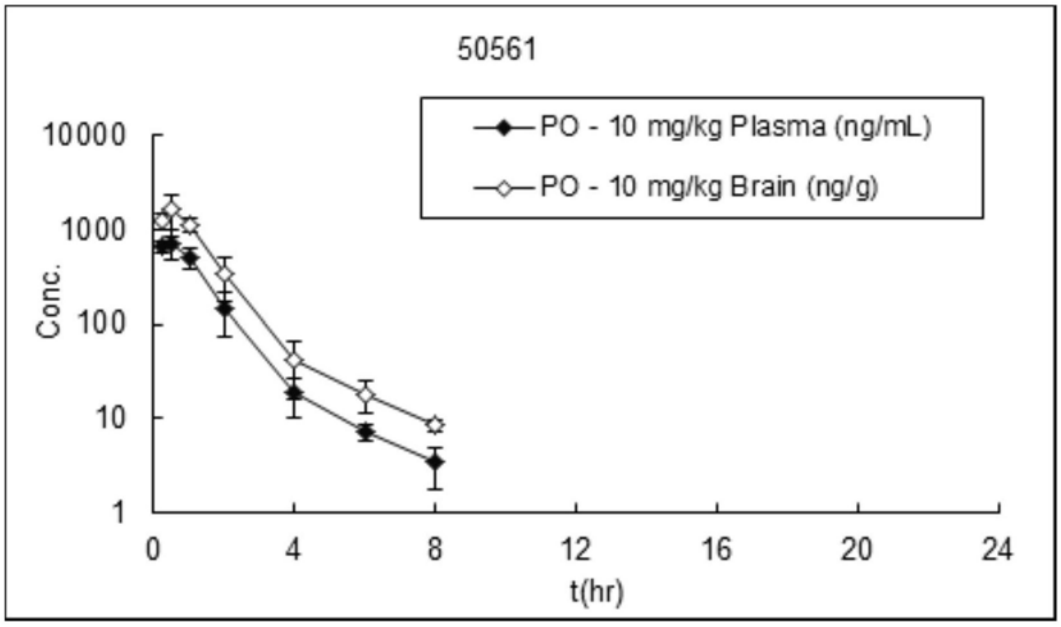

50561
PO - 10 mg/kg Plasma (ng/mL)
PO - 10 mg/kg Brain (ng/g)
10000
1000
100
10
1
Conc.
0
4
8
12
16
20
24
t(hr)

图8