



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102827246 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 02

(21) 申请号 201210211999. 5

A61K 38/05 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 06. 15

A61K 38/06 (2006. 01)

(66) 本国优先权数据

A61K 38/21 (2006. 01)

201110162701. 1 2011. 06. 16 CN

A61K 45/00 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

(73) 专利权人 爱博新药研发(上海)有限公司

A61P 31/14 (2006. 01)

地址 201108 上海市闵行区金都路 4299 号
一幢 302 室

审查员 何睿

(72) 发明人 詹正云

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 薛琦 王卫彬

(51) Int. Cl.

C07K 5/083 (2006. 01)

C07K 5/062 (2006. 01)

C07D 209/08 (2006. 01)

C07D 403/12 (2006. 01)

C07D 491/056 (2006. 01)

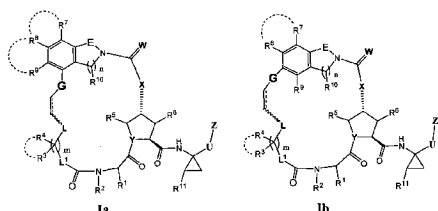
权利要求书24页 说明书150页

(54) 发明名称

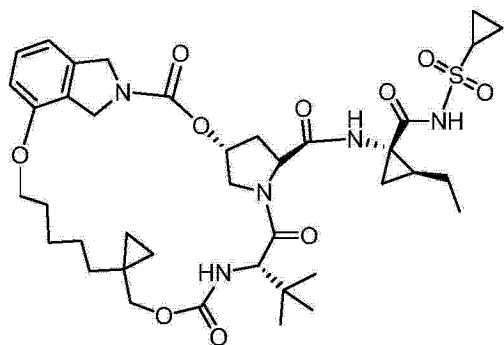
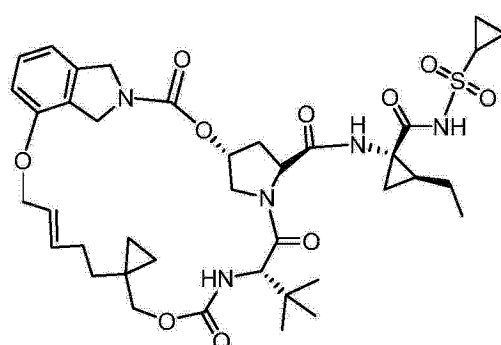
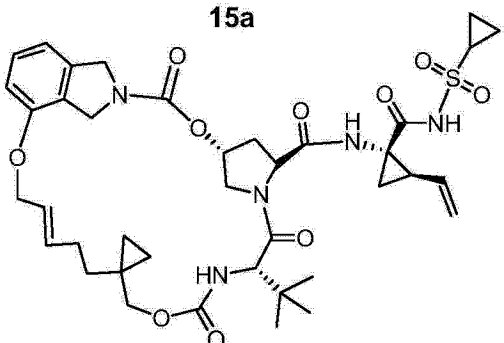
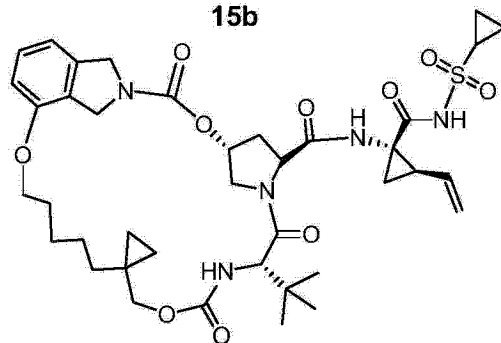
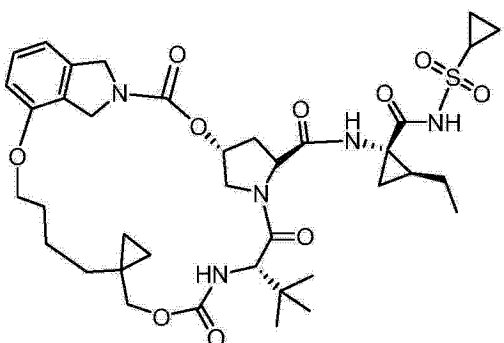
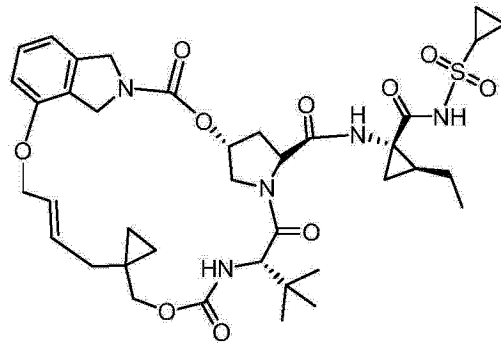
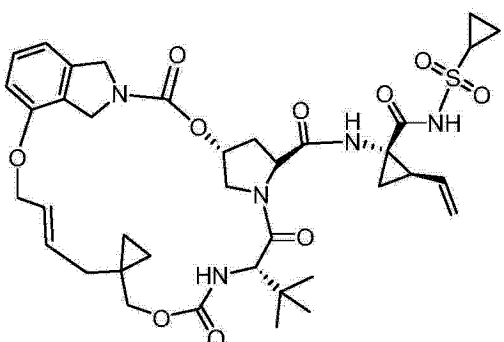
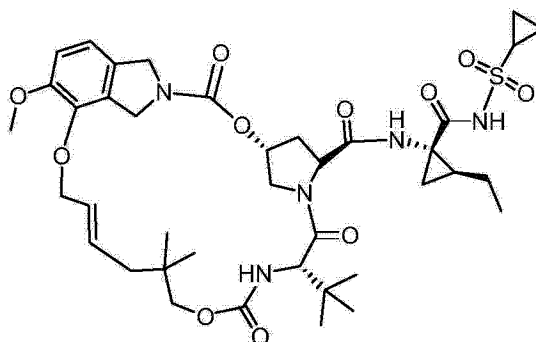
抑制丙型肝炎病毒的大环状杂环化合物及其
制备和应用

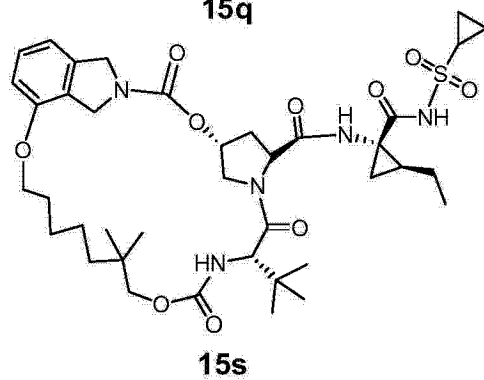
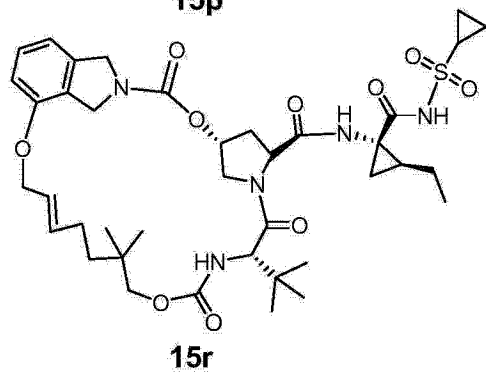
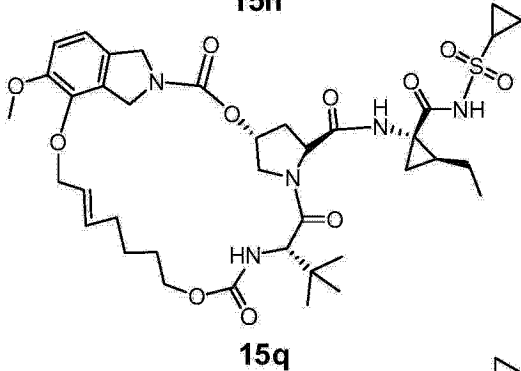
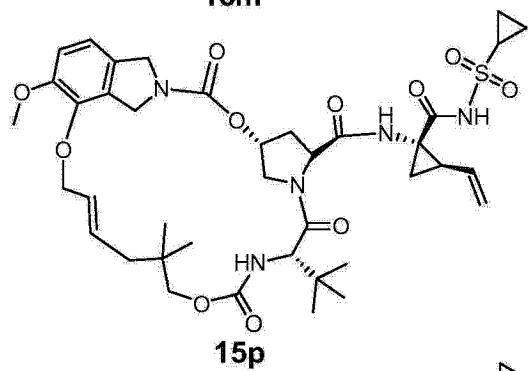
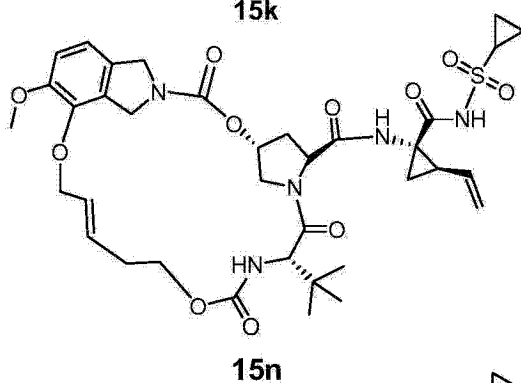
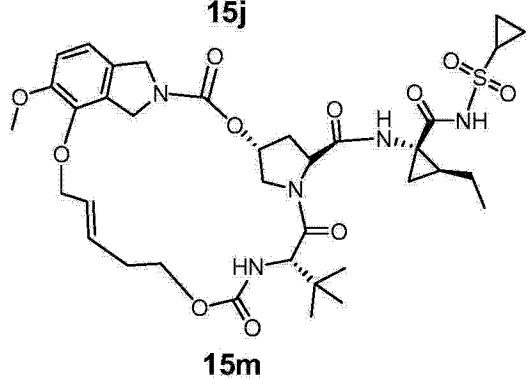
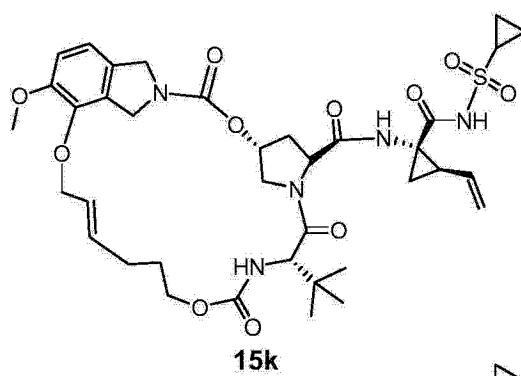
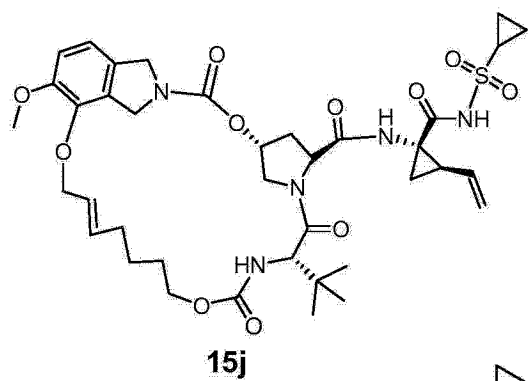
(57) 摘要

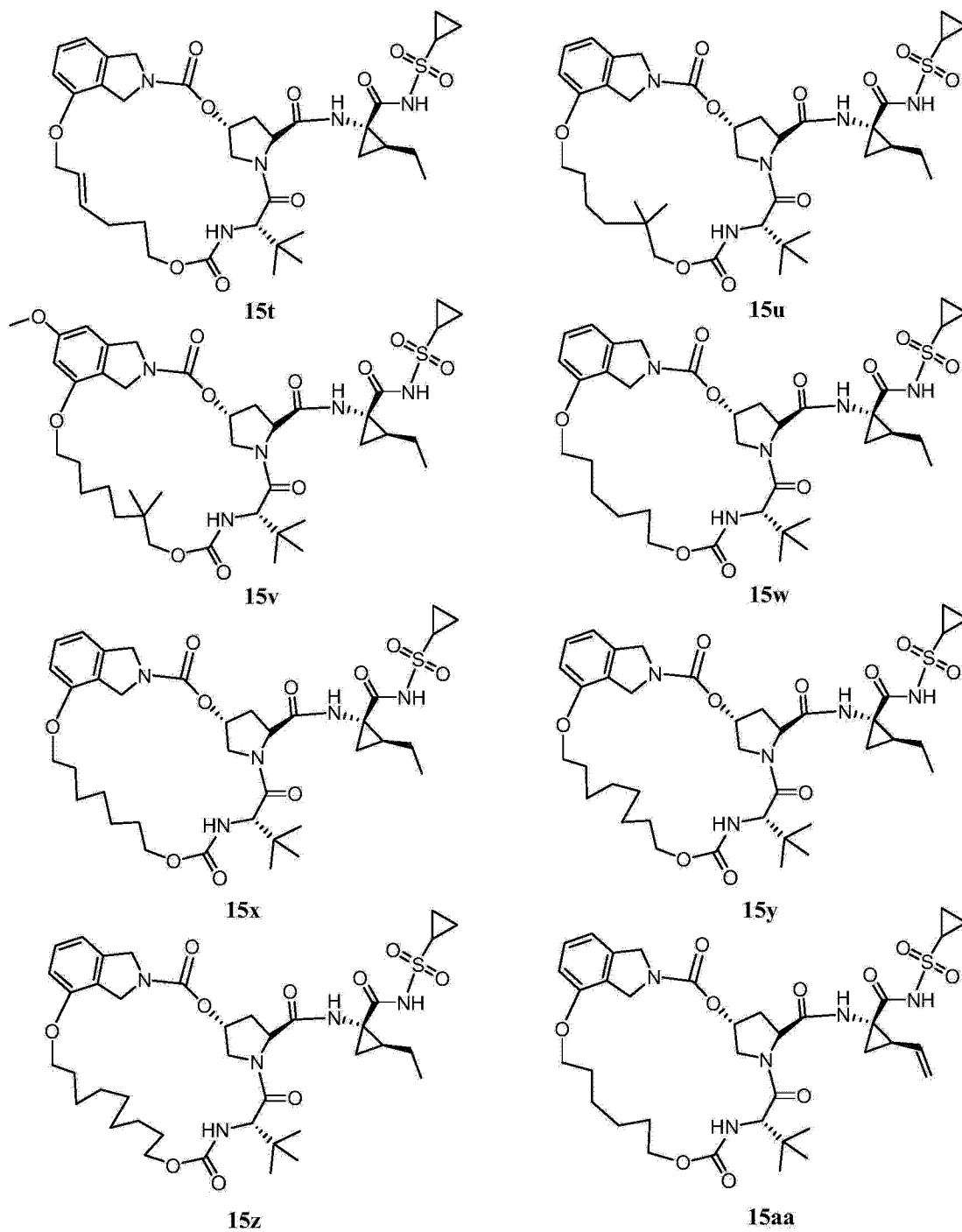
本发明公开了一类如式 Ia 和 Ib 所示的
大环状杂环化合物,其中中间体,制备方法和应用。
本发明的大环状杂环化合物对丙型肝炎
病毒具有较佳的抑制活性,可以有效用于
治疗丙型肝炎病毒感染,并且具有较好的丙
型肝炎病毒抑制选择性和很低的毒副作用。

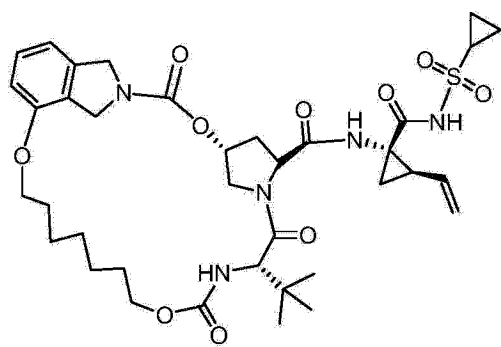
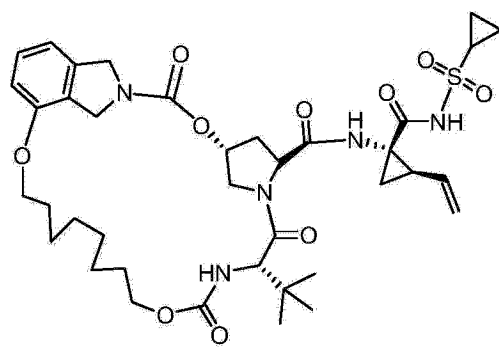
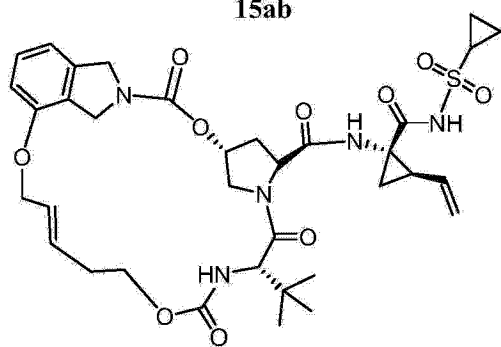
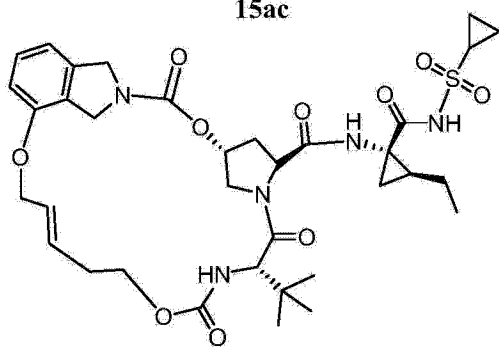
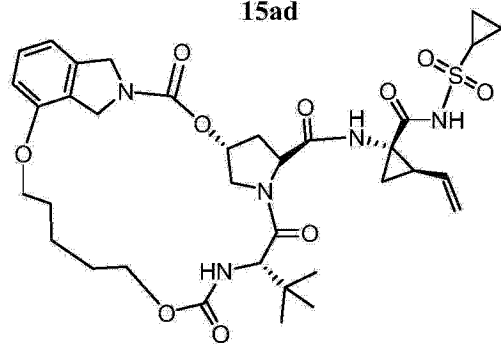
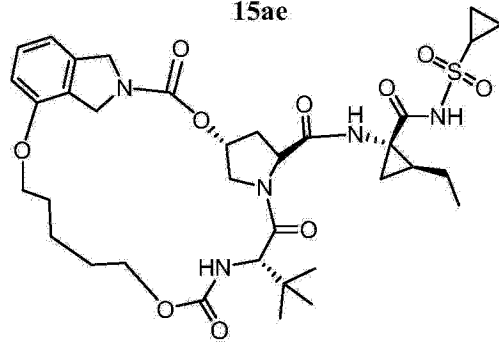
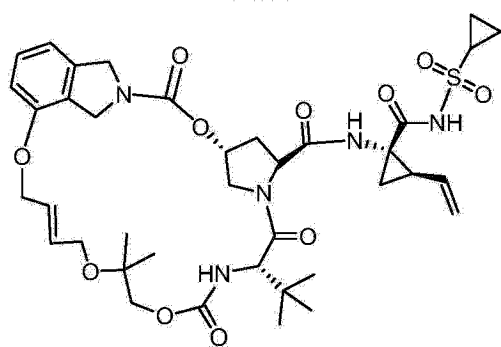
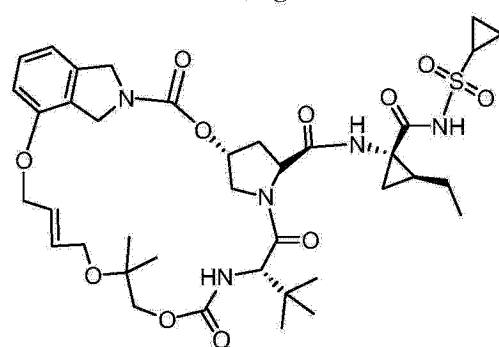


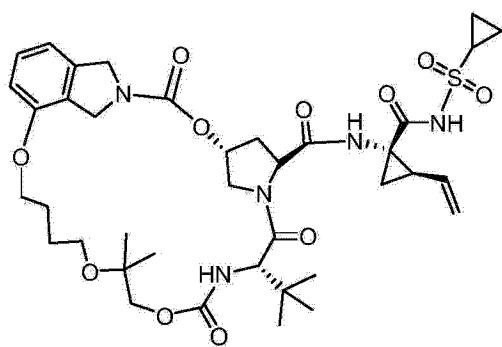
1. 式 Ia 或式 Ib 所示的大环状杂环化合物,其立体异构物、互变异构物、药学上可接受的盐或它们的混合物,其特征在于:式 Ia 为如下任一结构:

**15a****15b****15c****15d****15e****15f****15g****15h**

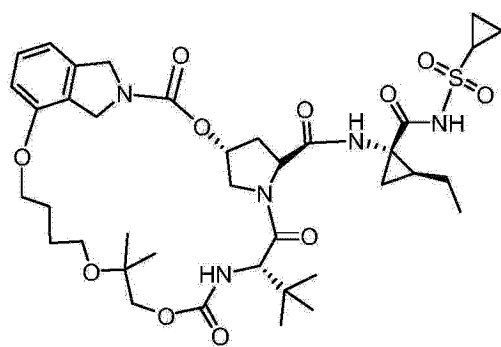




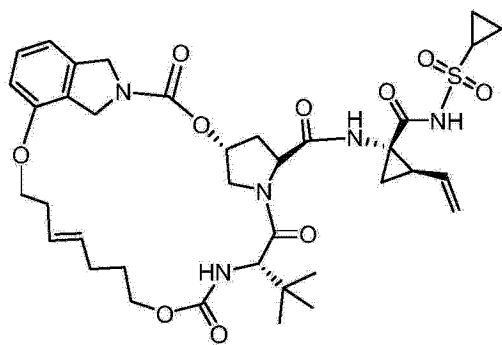
**15ab****15ac****15ad****15ae****15af****15ag****15ah****15aj**



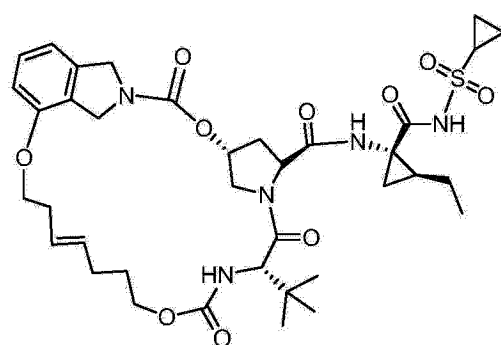
15ak



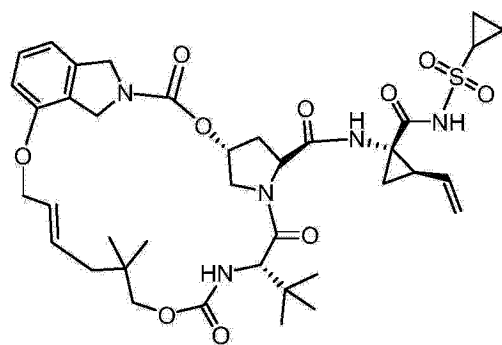
15am



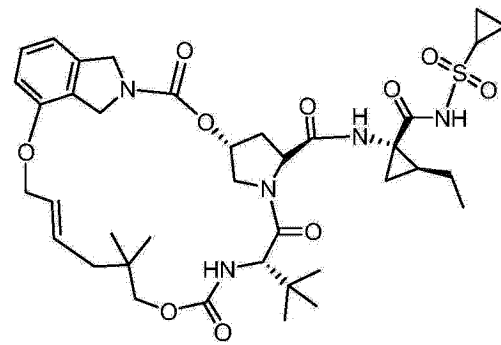
15an



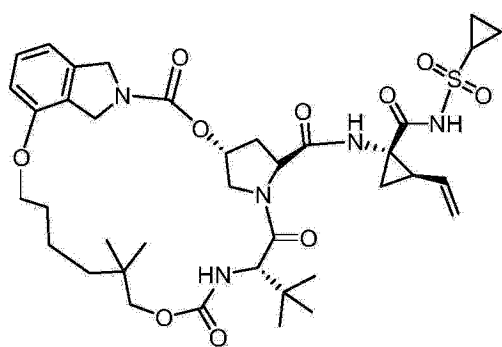
15ap



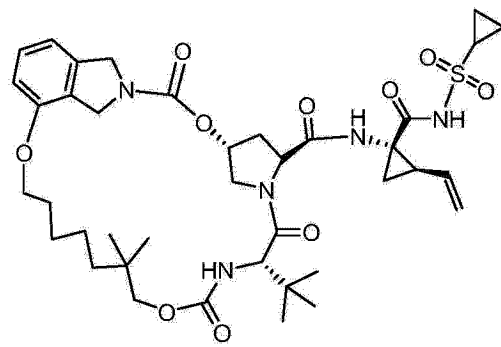
15aq



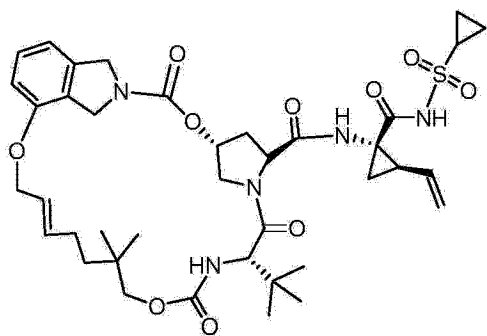
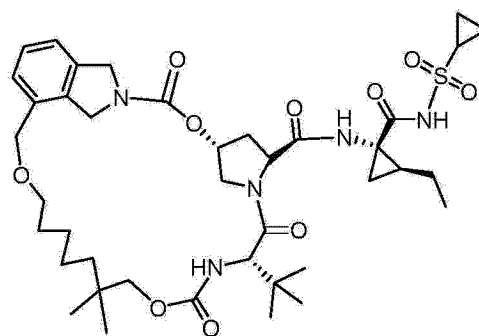
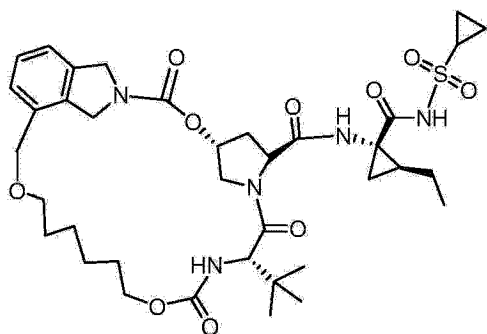
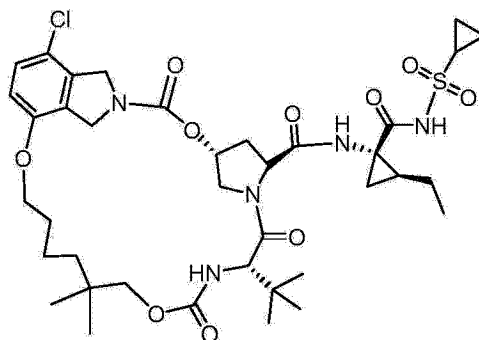
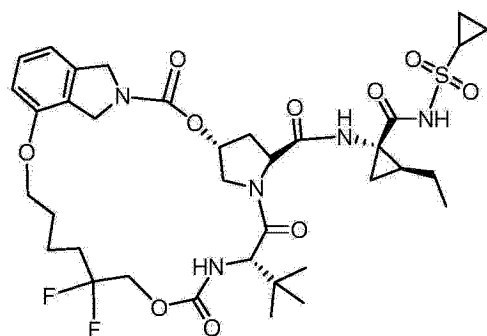
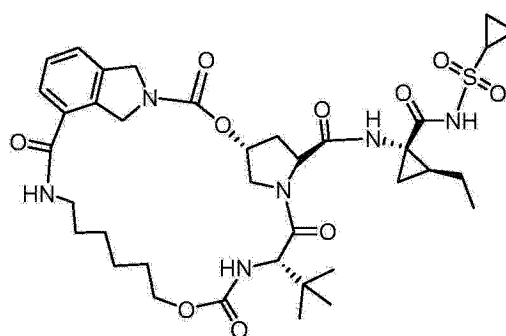
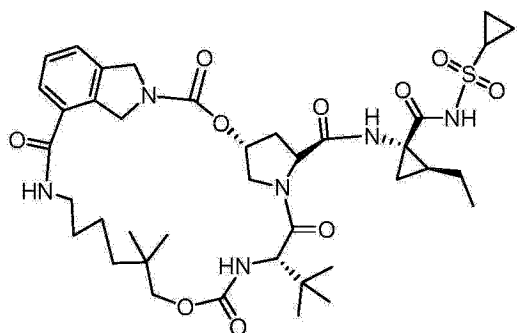
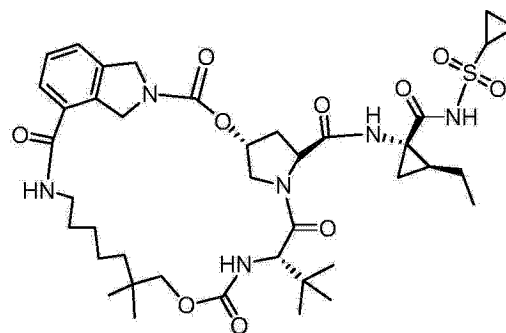
15ar

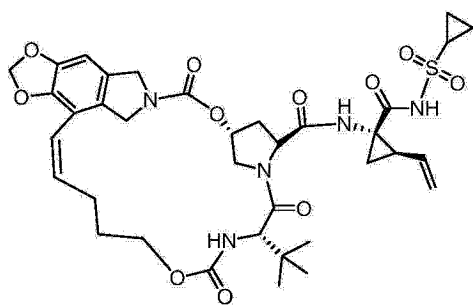


15as

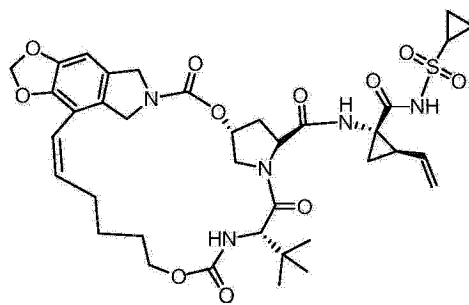


15at

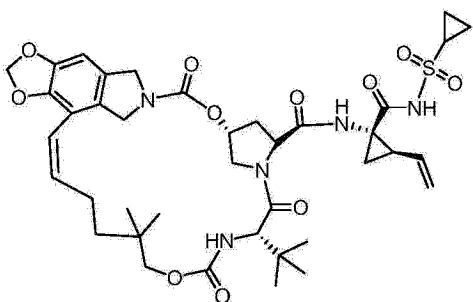
**15au****15av****15aw****15ax****15ba****15bb****15bc****15bd**



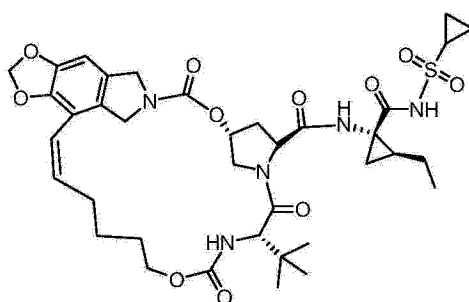
15bt



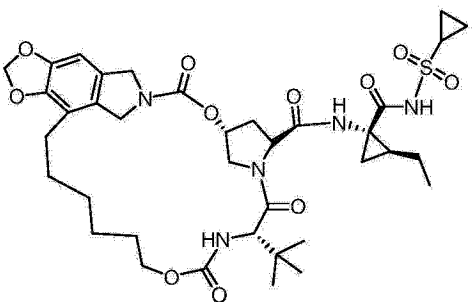
15bu



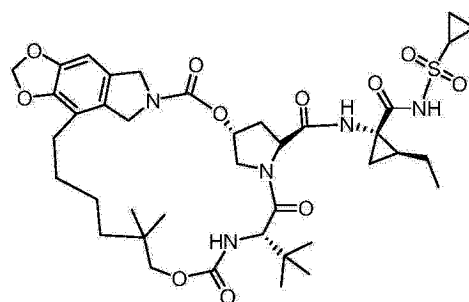
15bv



15bw

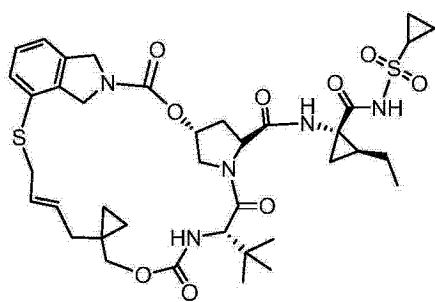


15bx

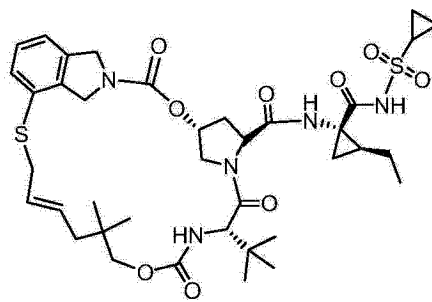


15by

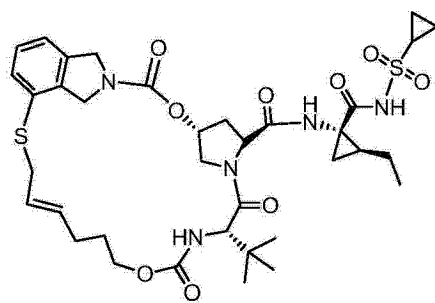
式 Ib 为如下任一结构：



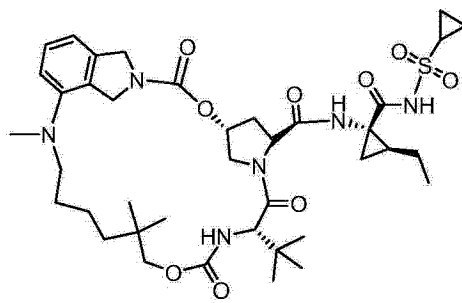
15ca



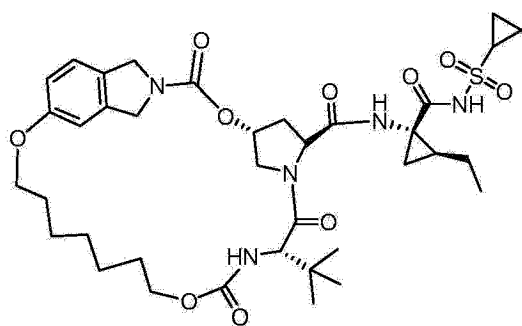
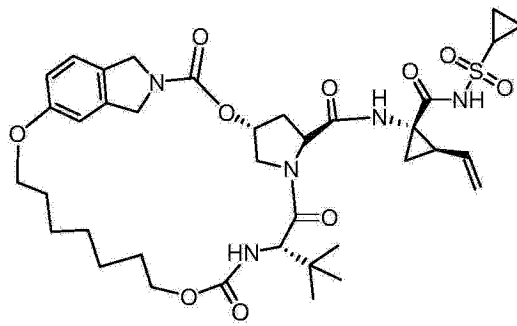
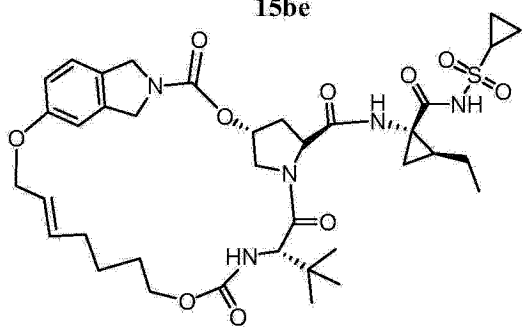
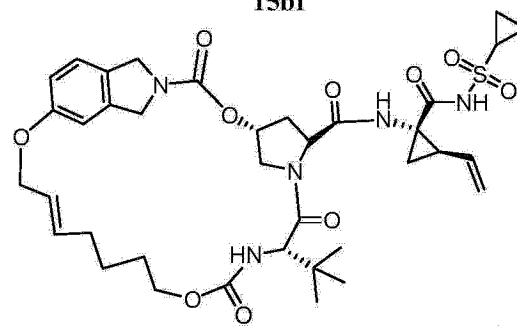
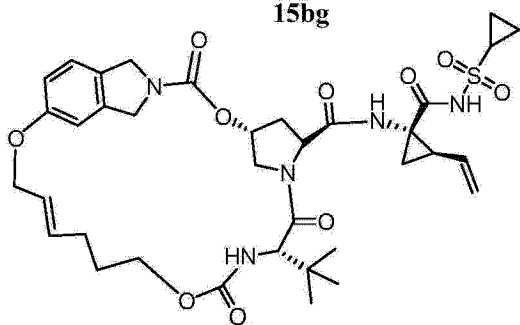
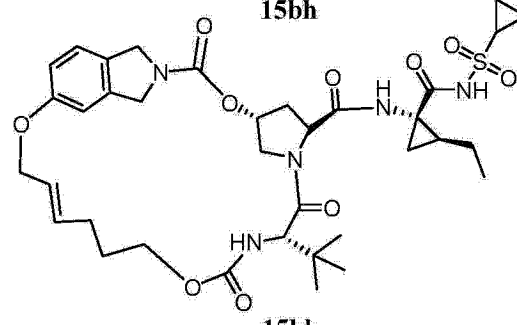
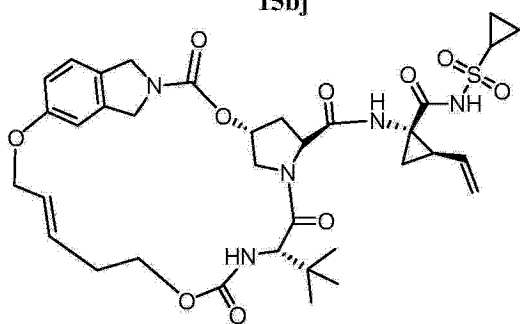
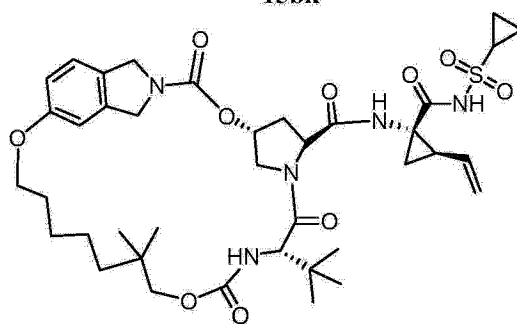
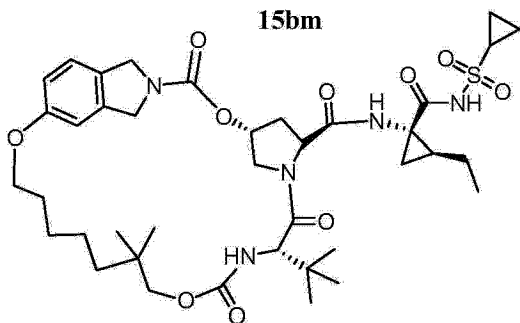
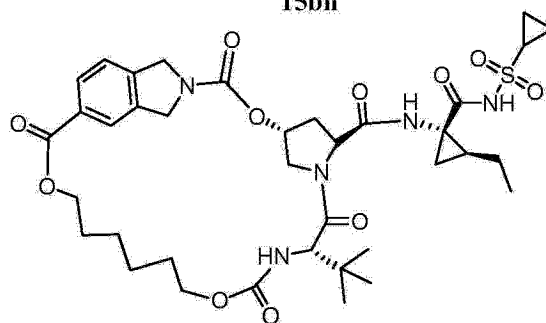
15cb

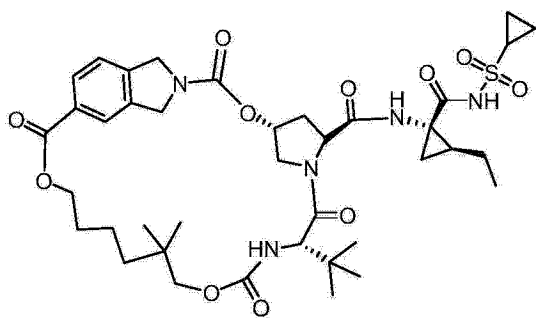
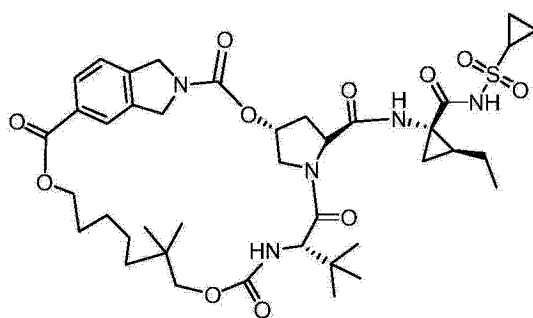


15cc

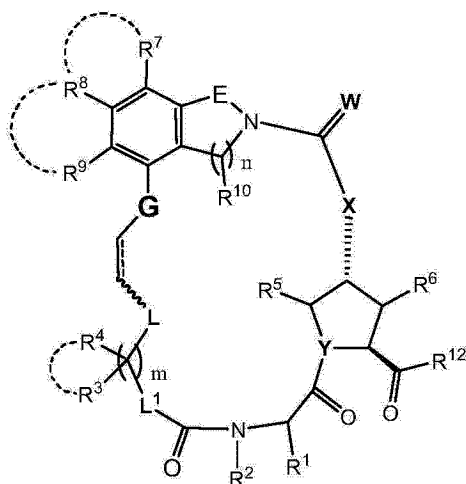
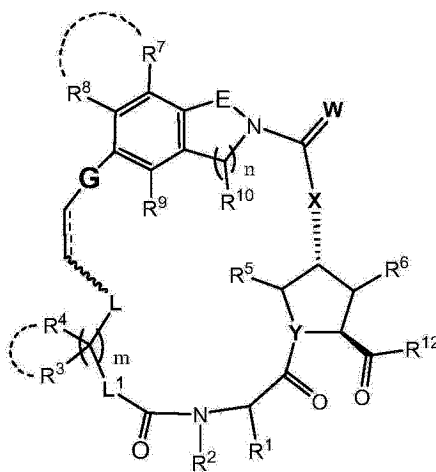


15cd

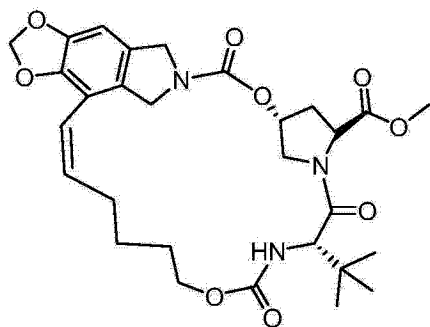
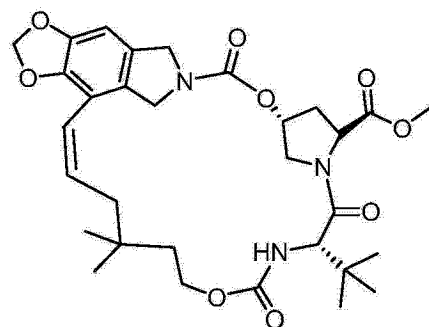
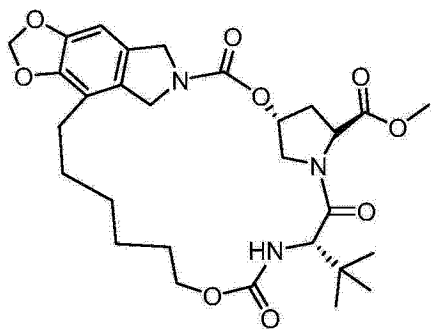
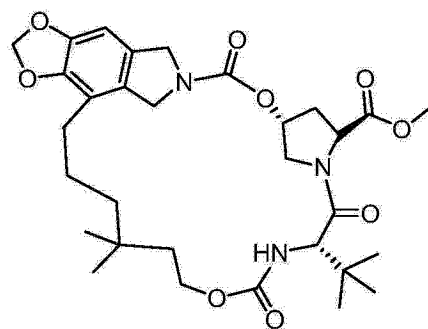
**15be****15bf****15bg****15bh****15bj****15bk****15bm****15bn****15bp****15bq**

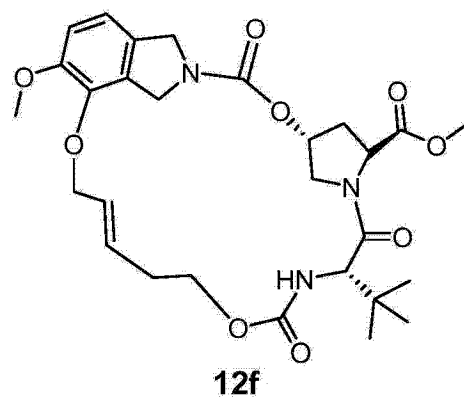
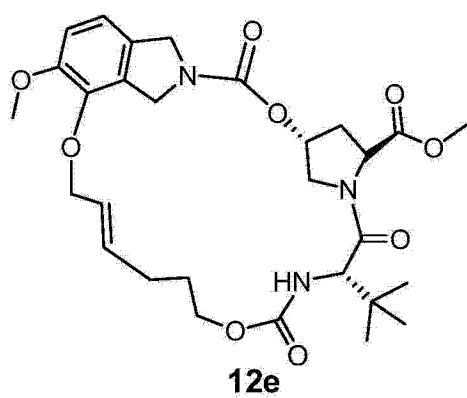
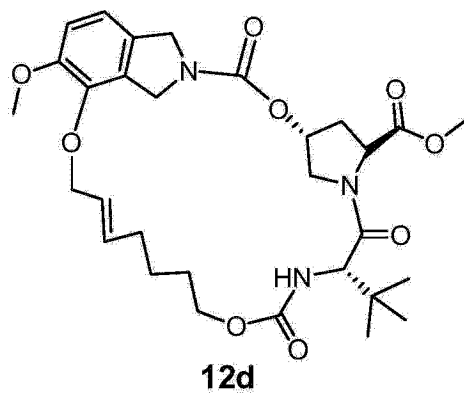
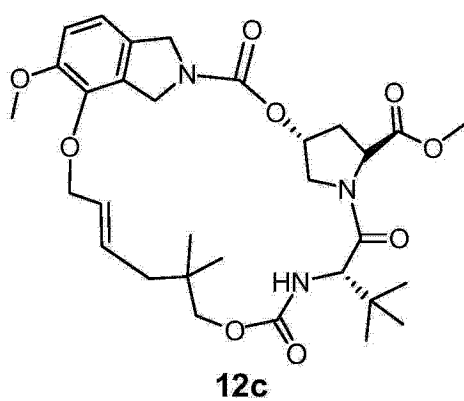
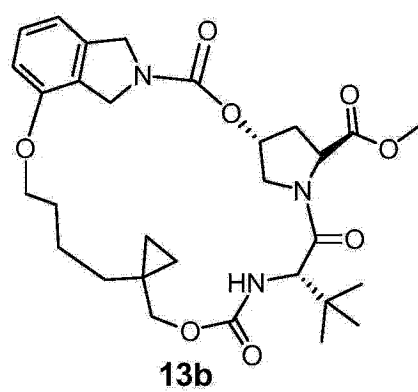
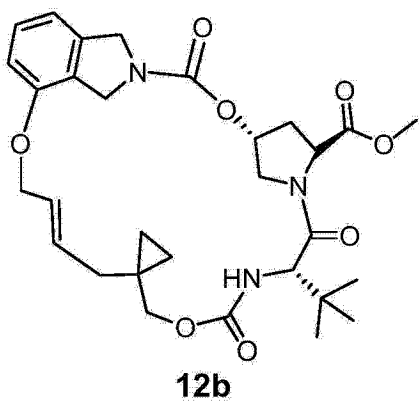
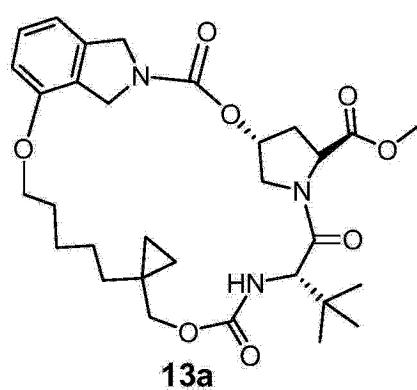
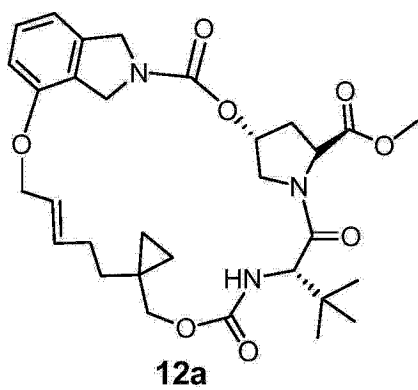
**15br****15bs**

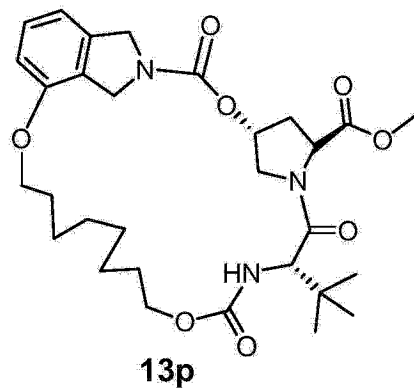
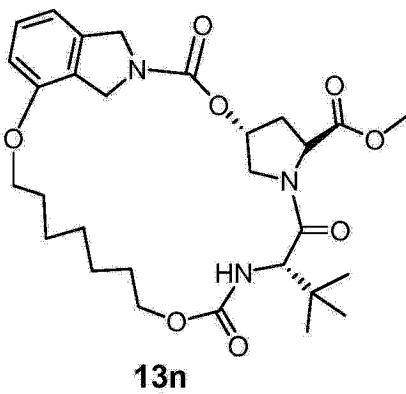
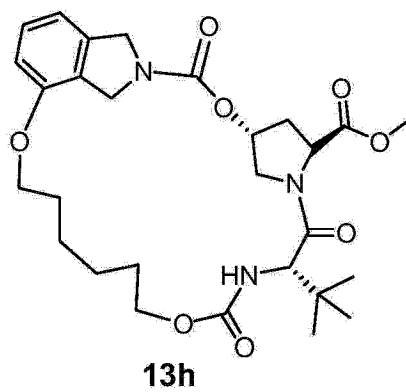
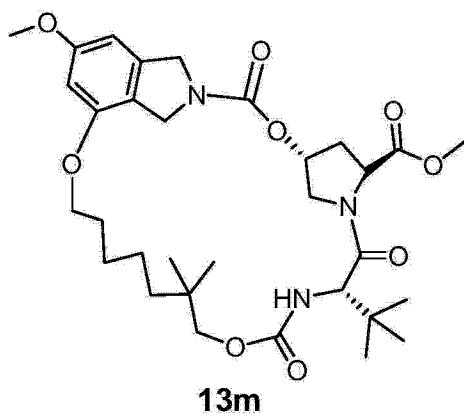
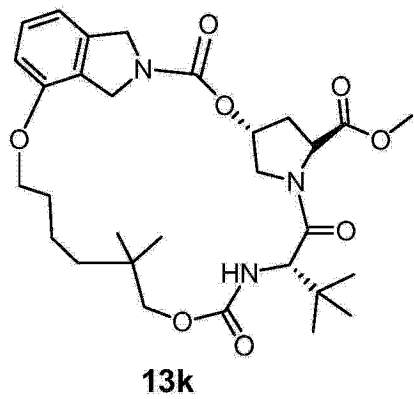
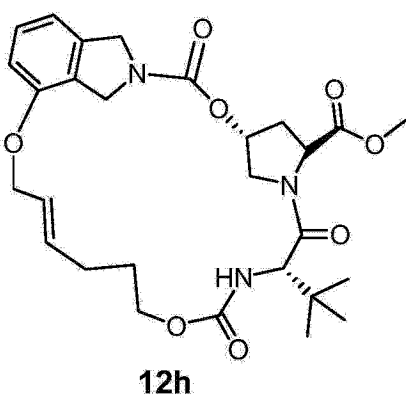
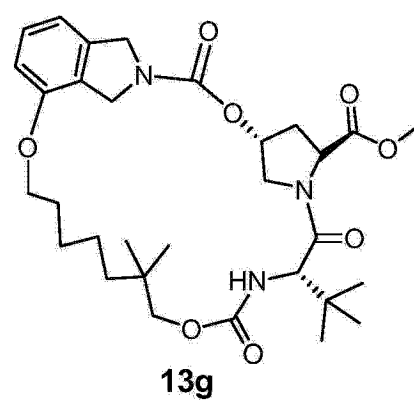
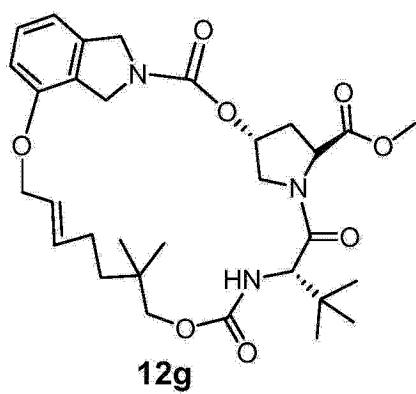
2. 如式 IIa 或 IIb 所示的多环化合物, 其特征在于:

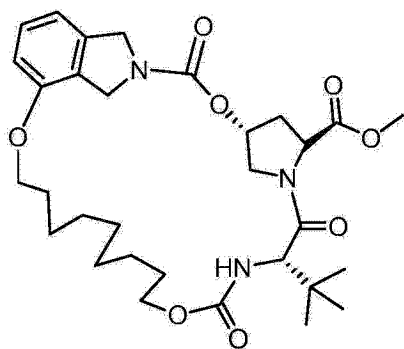
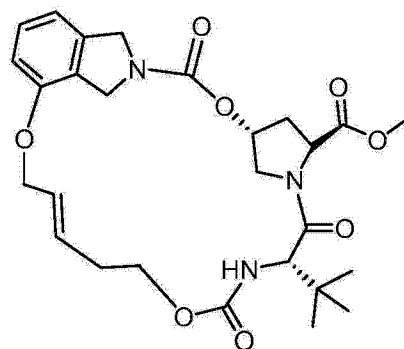
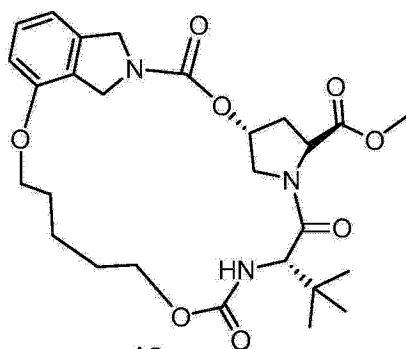
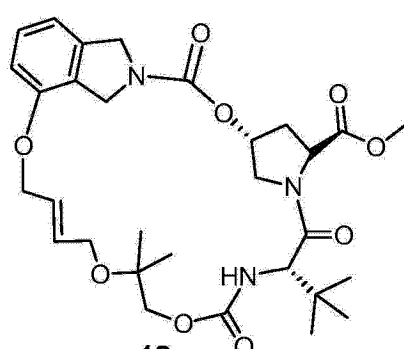
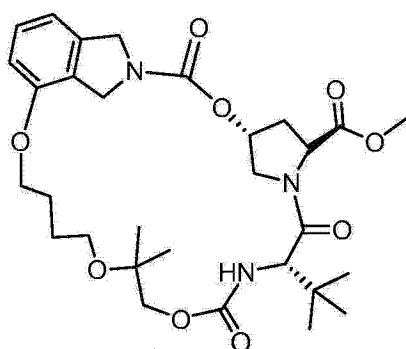
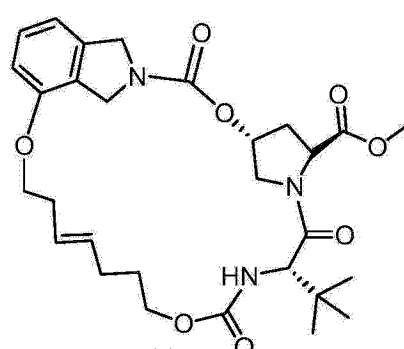
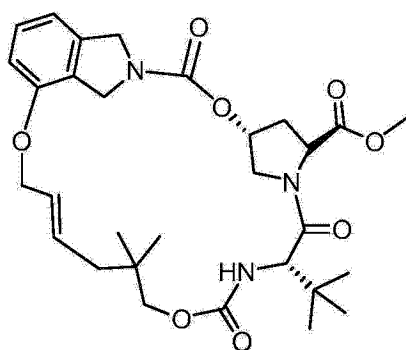
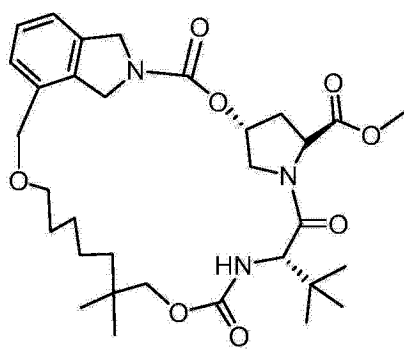
**IIa****IIb**

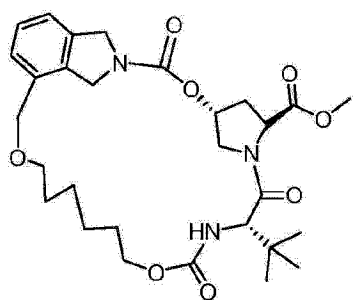
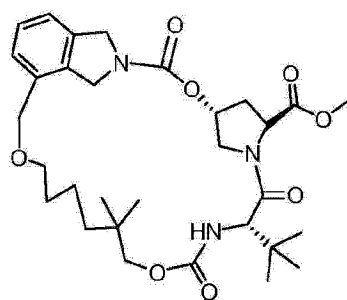
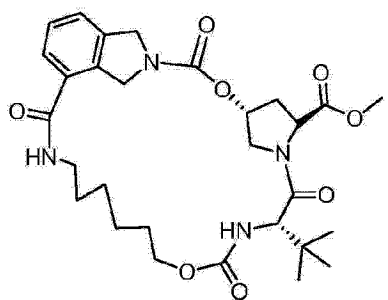
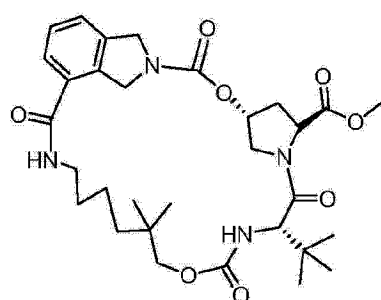
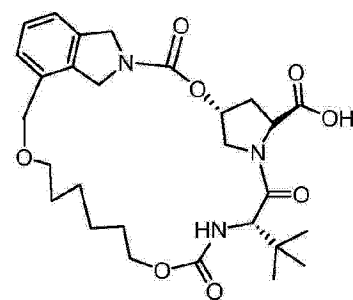
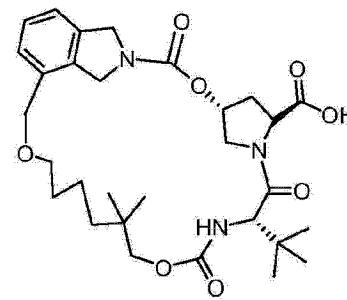
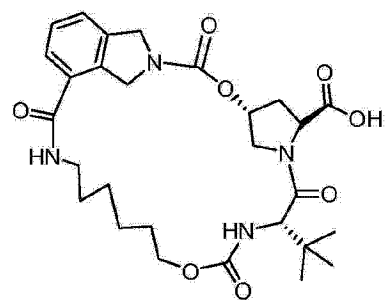
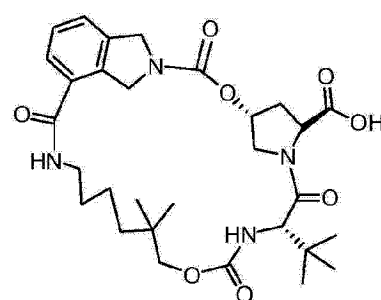
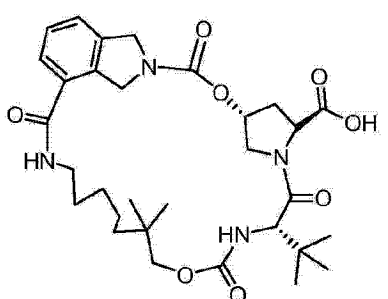
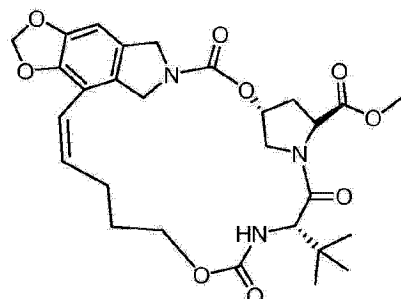
式 IIa 为如下的任一结构:

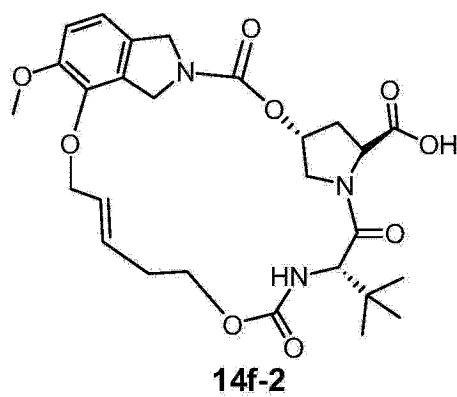
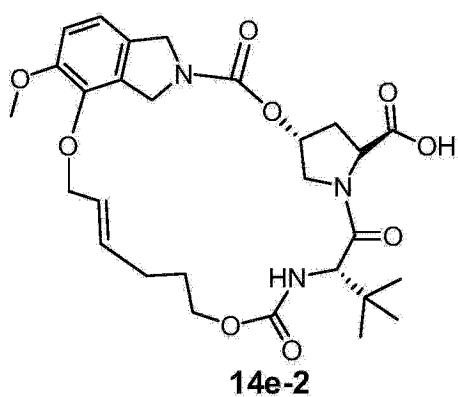
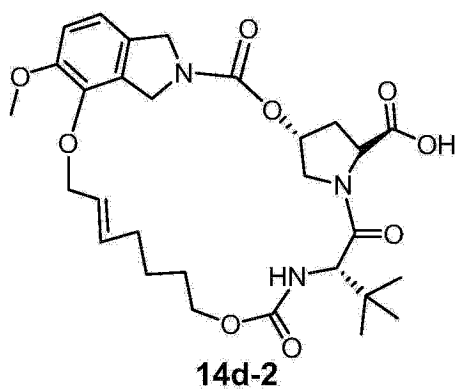
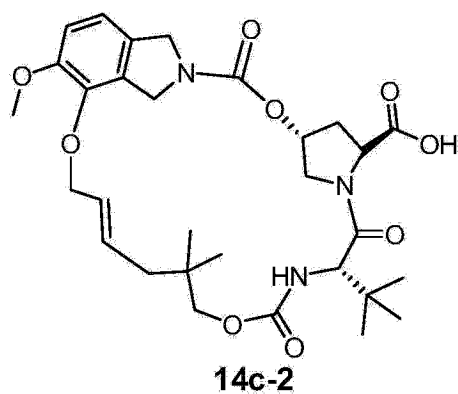
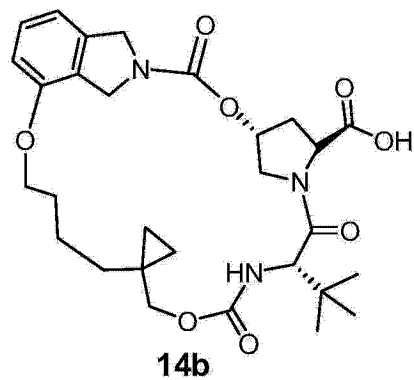
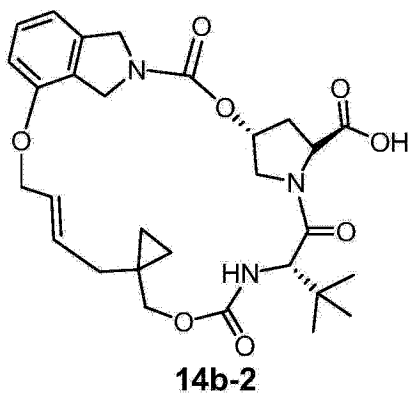
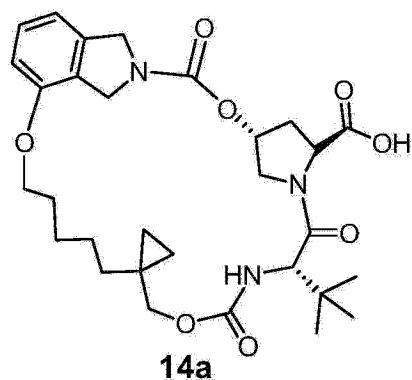
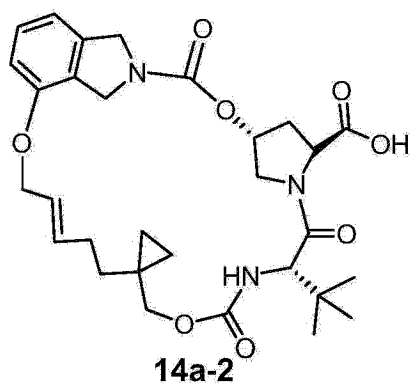
**12ak****12am****13ak****13am**

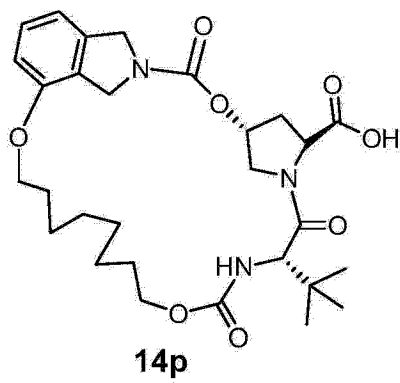
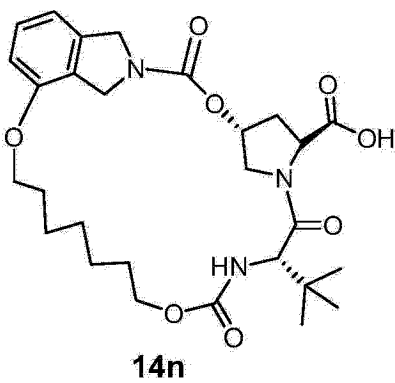
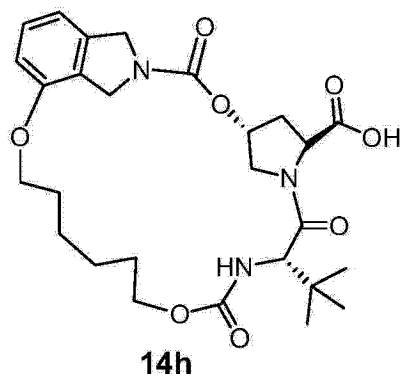
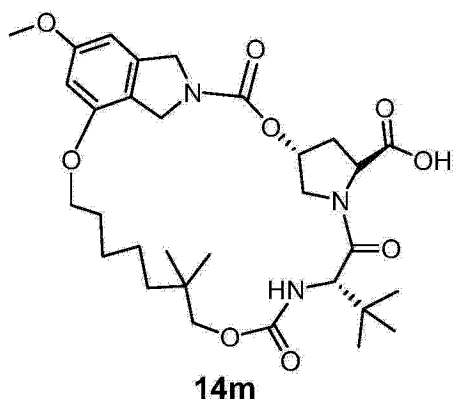
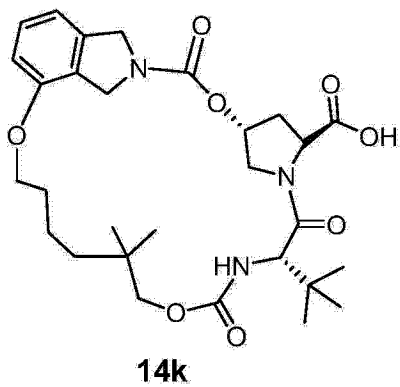
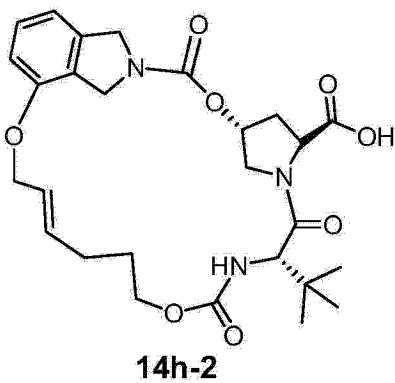
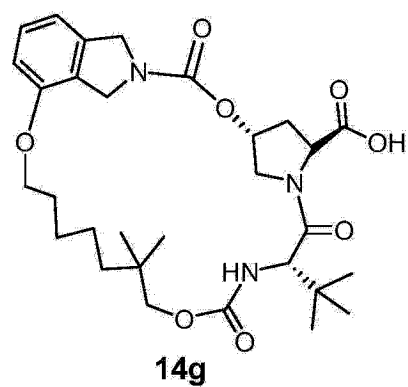
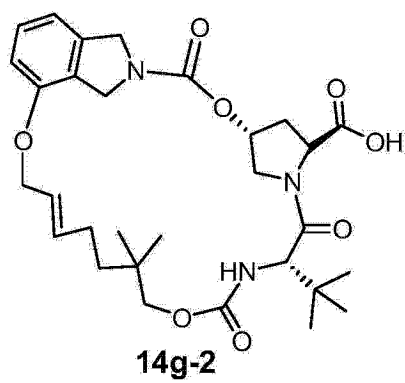


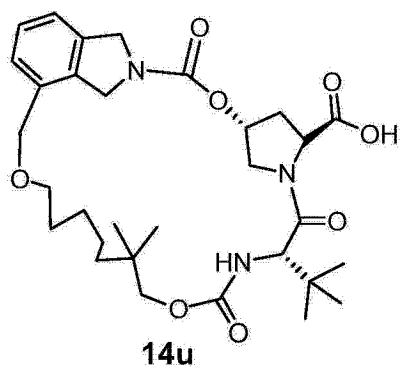
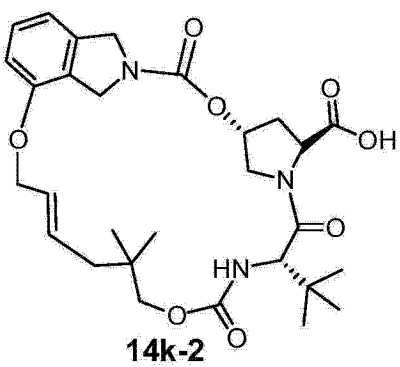
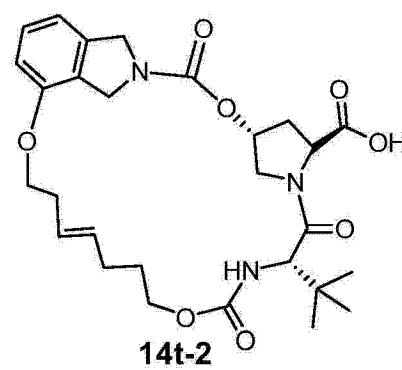
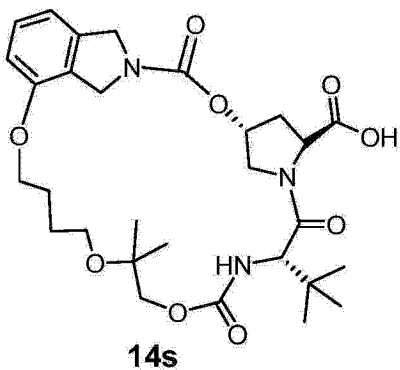
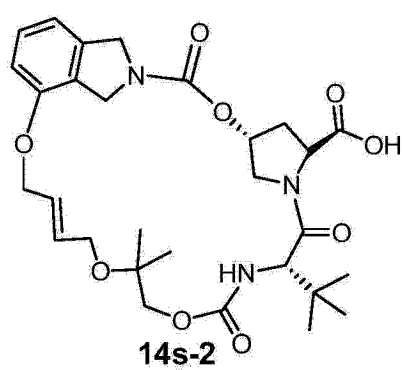
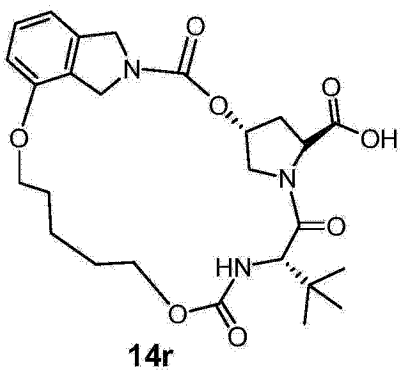
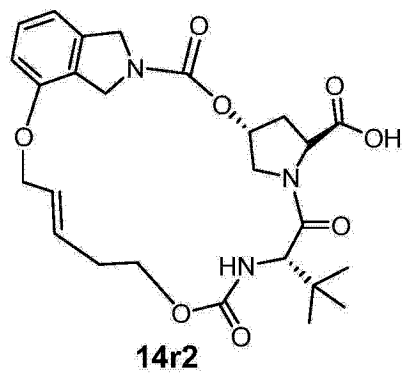
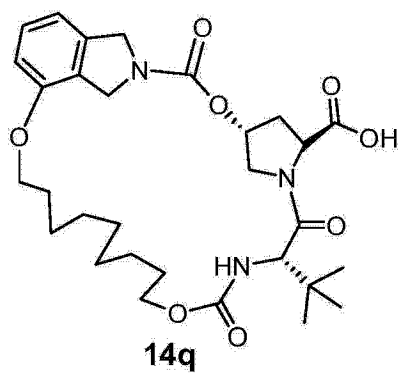


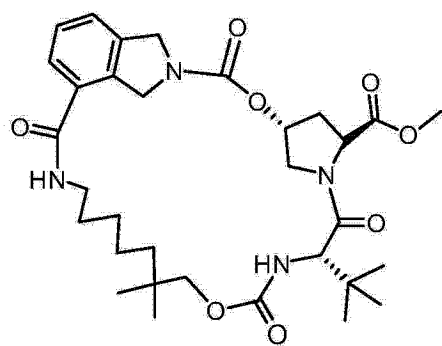
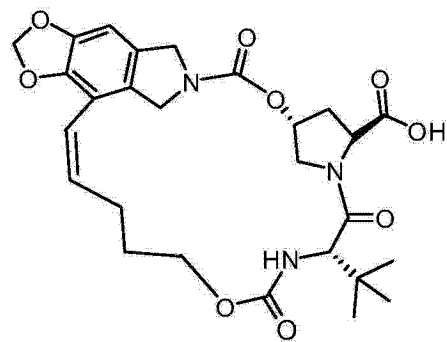
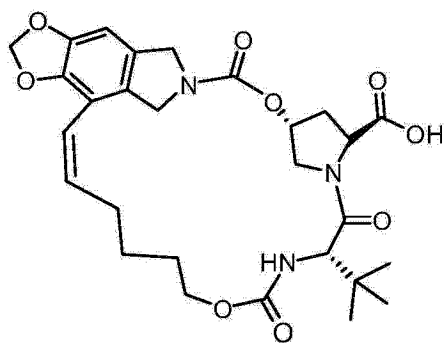
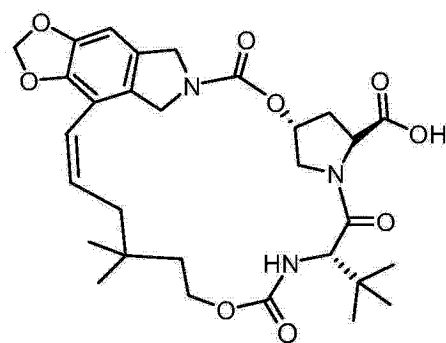
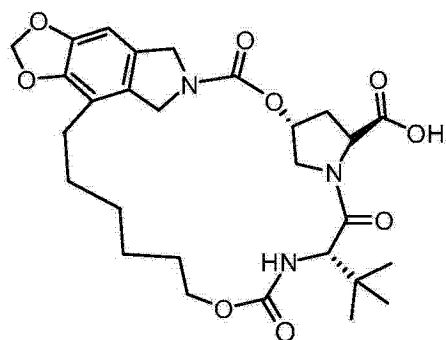
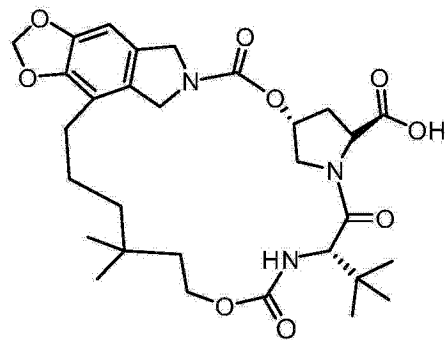
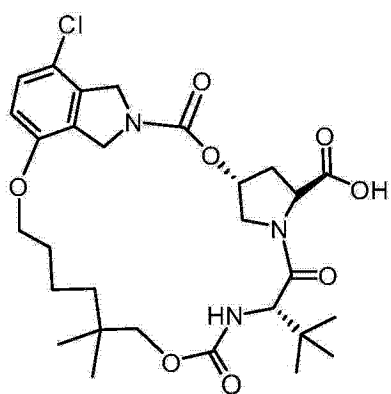
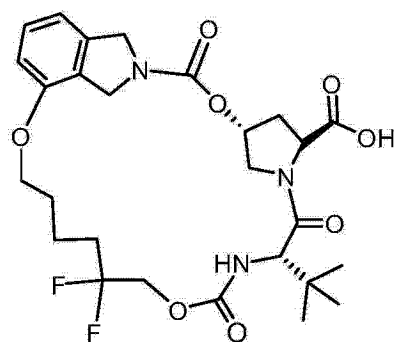
**13q****12r****13r****12s****13s****12t****12k****13u**

**13v****13w****13x****13y****14v****14w****14x****14y****14z****12ah**

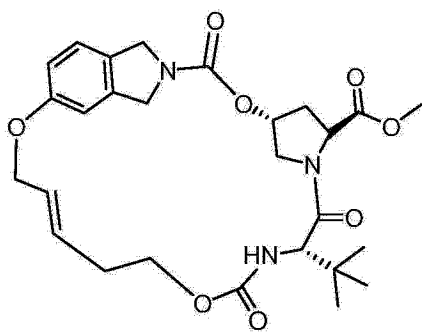
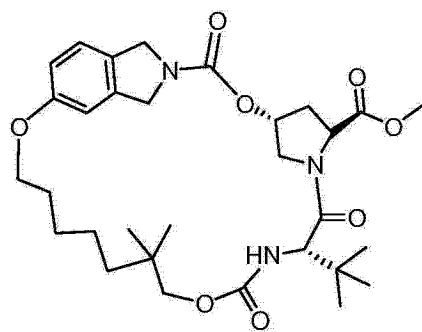
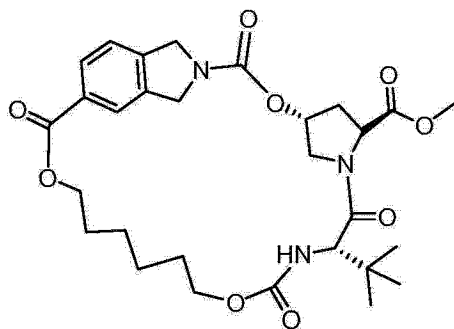
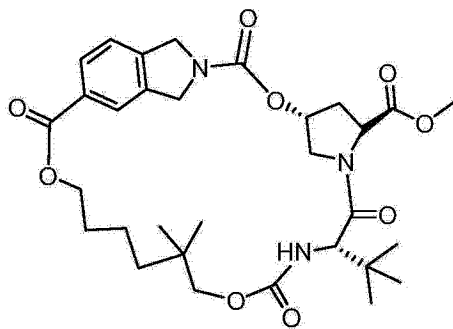
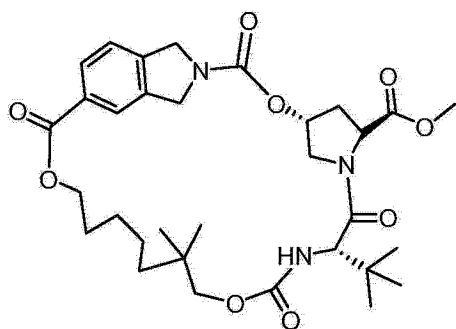
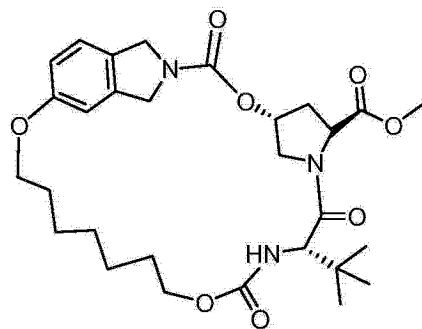
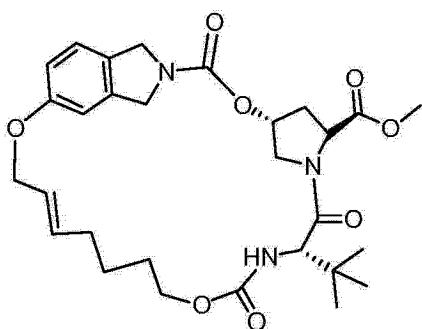
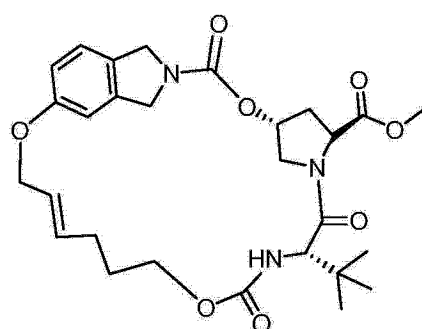


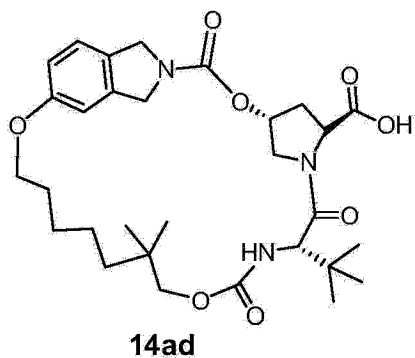
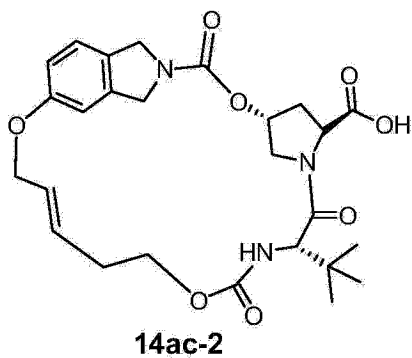
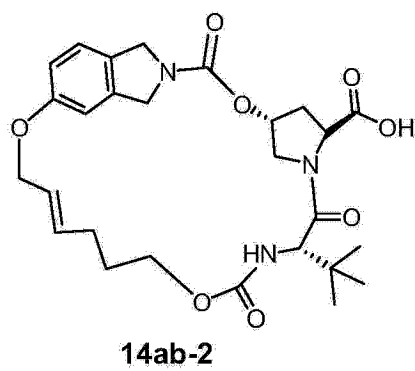
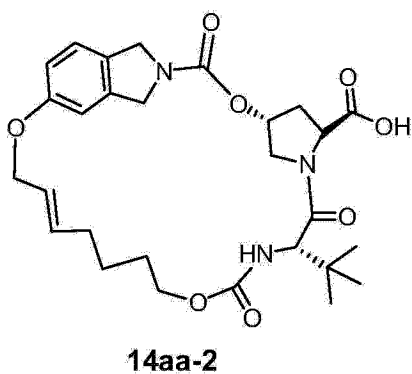
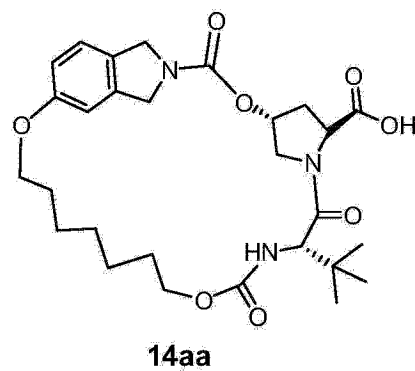
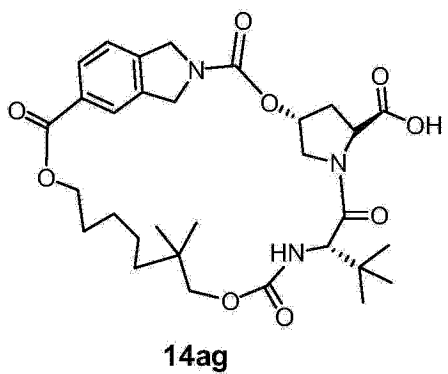
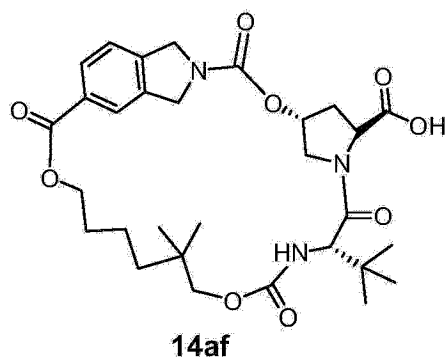
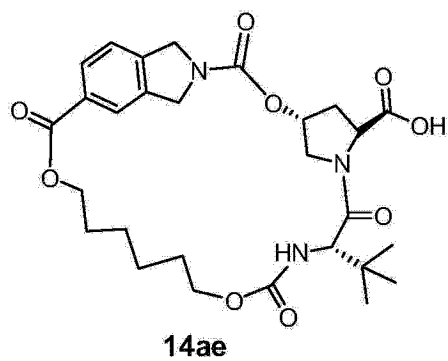




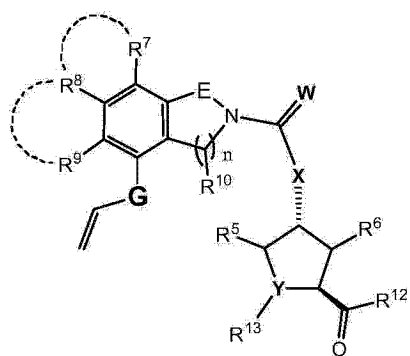
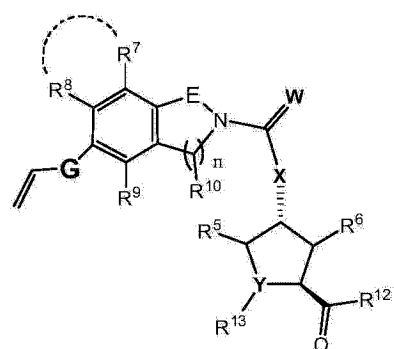
**13z****14ah-2****14ak-2****14am-2****14ak****14am****14ax****14ba**

式 IIb 为如下任一结构：

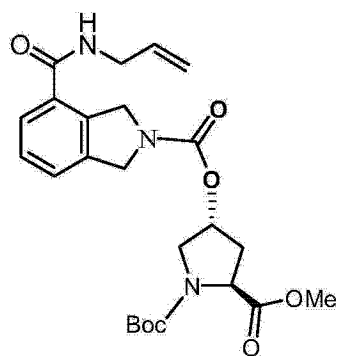
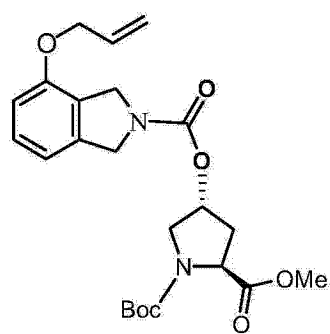
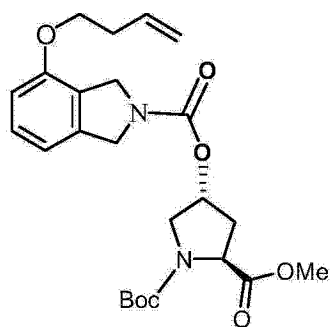
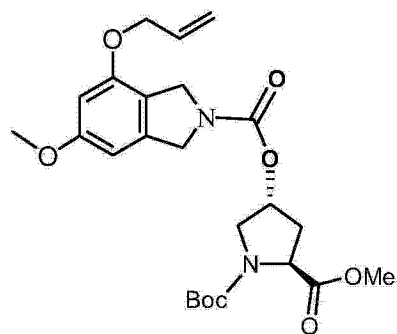
**12ac****13ad****13ae****13af****13ag****13aa****12aa****12ab**

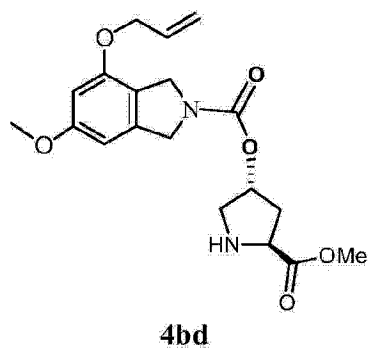
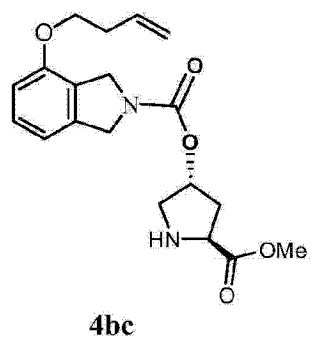
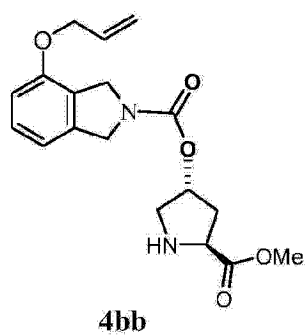
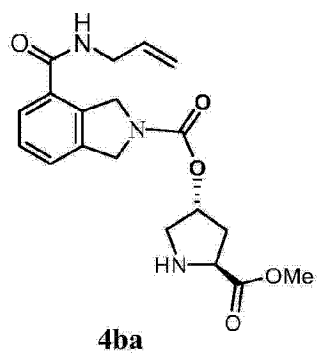
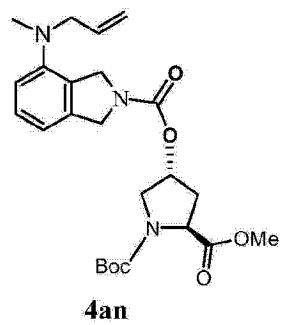
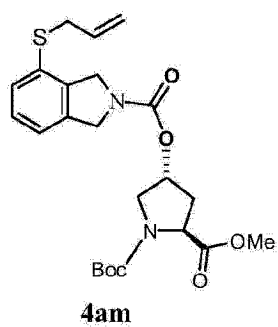
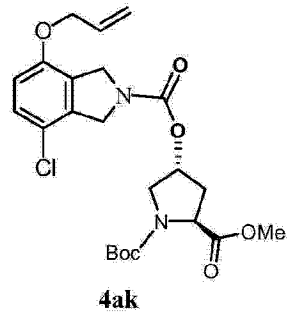
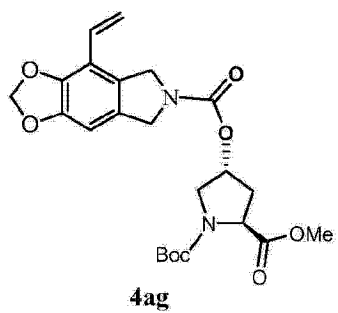
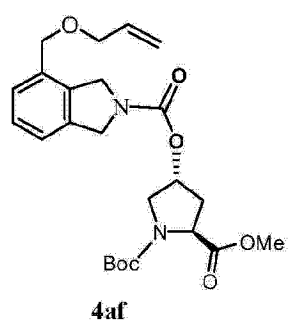
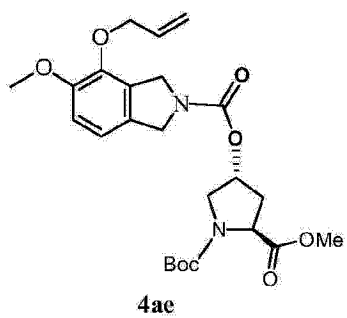


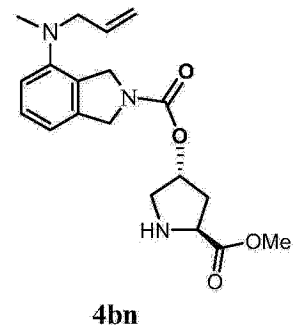
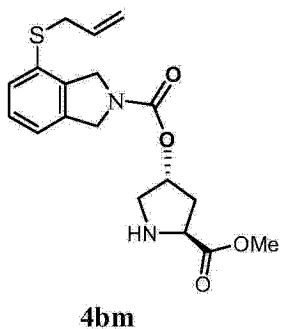
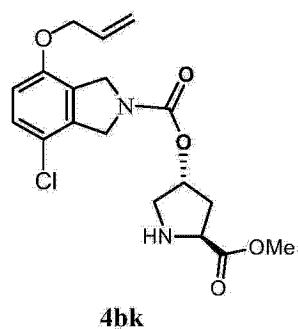
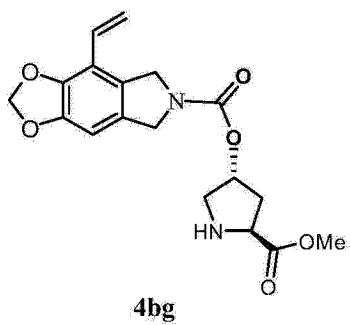
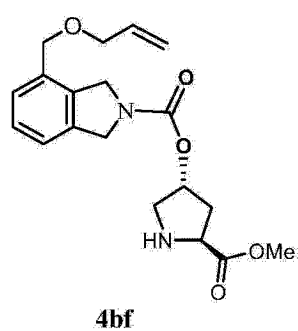
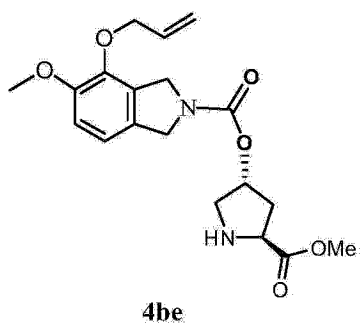
3. 制备化合物 Ia 或 Ib 的中间体化合物 IIIa 或 IIIb, 其特征在于: 所述的化合物 Ia 或 Ib 如权利要求 1 所述;

**IIIa****IIIb**

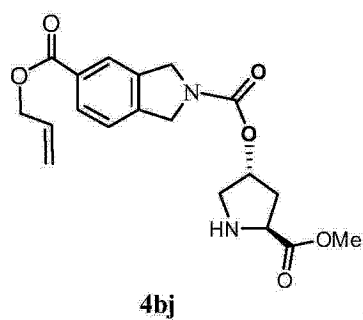
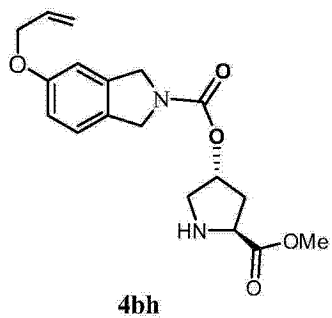
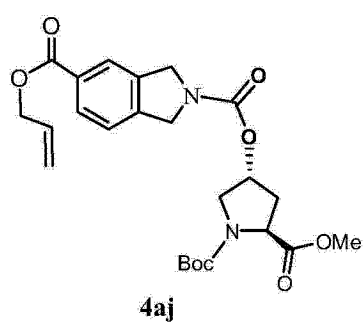
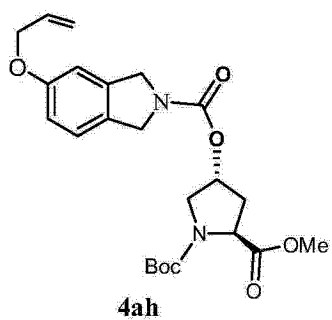
式 IIIa 为如下任一结构：

**4aa****4ab****4ac****4ad**

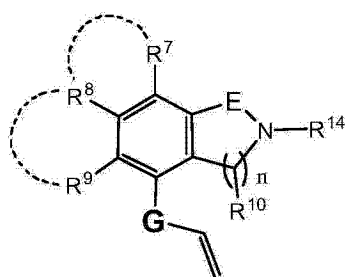




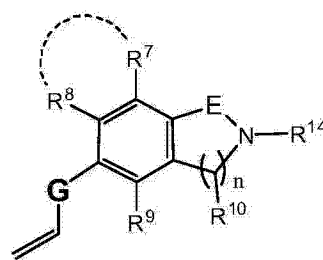
式 IIIb 为如下任一结构：



4. 制备化合物 Ia 或 Ib 的中间体化合物 IVa 或 IVb, 其特征在于: 所述的化合物 Ia 或 Ib 如权利要求 1 所述;

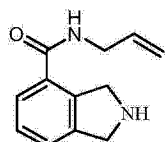


IVa

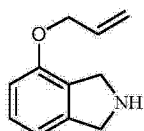


IVb

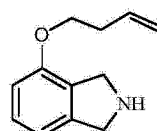
式 IVa 为如下任一结构：



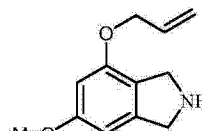
V-1



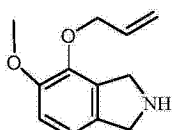
V-2



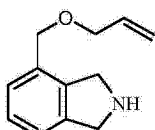
V-3



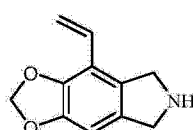
V-4



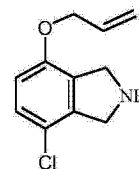
V-5



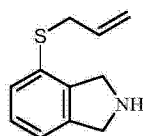
V-6



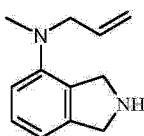
V-7



V-10

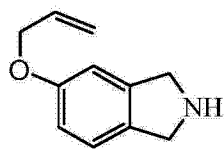


V-11

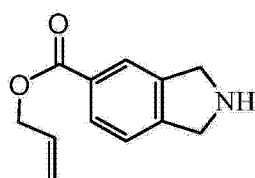


V-12

式 IVb 为如下任一结构：



V-8



V-9

5. 如权利要求 1 所述的化合物 Ia 或 Ib、其立体异构物、互变异构物、药学上可接受的盐、或其混合物在制备抑制丙型肝炎病毒的药物中的应用。

6. 一种药物组合物,其包含:一种或多种权利要求 1 所述的式 Ia 或 Ib 化合物、或其立体异构物、互变异构物、或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

7. 一种药物组合物,包括:一种或多种下述药物、和一种或多种如权利要求 1 所述的式 Ia 或 Ib 化合物、或其立体异构物、互变异构物、或其药学上可接受的盐:(1) 免疫调节剂;(2) 丙型肝炎病毒蛋白酶抑制剂;(3) 丙型肝炎病毒聚合酶抑制剂;(4) 不属于(2)-(3)之核苷和/或核苷衍生物;(5) 乙型肝炎病毒抑制剂;(6) 人类免疫缺损病毒抑制剂;(7) 癌症药物;(8) 抗发炎药物。

8. 如权利要求 7 所述的药物组合物,其特征在于:所述的免疫调节剂为干扰素或干扰素衍生物。

9. 如权利要求 8 所述的药物组合物,其特征在于:所述的干扰素为聚乙二醇干扰素。
10. 如权利要求 7 所述的药物组合物,其特征在于:所述的 HIV 抑制剂为利托那韦药物。
11. 如权利要求 7 所述的药物组合物,其特征在于:所述的乙型肝炎病毒抑制剂为拉米夫定、替比夫定、阿德福韦酯、恩曲他滨、恩替卡韦、替诺福韦酯或克来夫定。
12. 如权利要求 6 或 7 所述的药物组合物在制备抑制丙型肝炎病毒的药物中的应用。

抑制丙型肝炎病毒的大环状杂环化合物及其制备和应用

技术领域

[0001] 本发明具体的涉及一种高效抑制丙型肝炎病毒的大环状杂环化合物及其中间体、制备方法和应用。

背景技术

[0002] 丙型肝炎病毒感染造成慢性肝病,比如常见的肝硬化和肝癌。目前丙型肝炎病毒感染是主要传染病之一,在世界不同地区感染丙型肝炎病毒的人数估计已达 5-15%的世界人口,至今却没有非常有效的疫苗或治疗药物,故丙型肝炎病毒感染的控制和治疗被视为一种迫切需要解决的人类健康问题。[参考 WO 89/04669;Lavanchy, J. Viral Hepatitis, 1999, 6, 35-47;Alter, J. Hepatology, 1999, 31, 88-91;和 Alberti et al, J. Hepatology, 1999, 31, 17-24].

[0003] 由于缺乏与丙型肝炎病毒感染相关之免疫或缓解方法,由丙型肝炎病毒引起的病毒感染较其他形式的肝炎更难以治疗。目前唯一可用的抗 HCV 疗法是采用干扰素(interferon),干扰素- α (interferon- α)/利巴韦林(ribavirin)组合,和聚乙二醇干扰素- α (pegylated interferon- α)疗法。然而,这些疗法[干扰素(interferon)- α ,或干扰素- α (interferon- α)/利巴韦林(ribavirin)组合]之效果包括持续性有效反应率仅低于 50%,且患者遭受极大的副作用。参考 Walker, DDT, 1999, 4, 518-529;Weiland, FEMS Microbial. Rev. 1999, 14, 279-288;and WO 02/18369。目前,美国 Vertex 公司研发的线型小分子丙型肝炎病毒抑制剂新药(VX950)预期于 2011 年下半年上市,能控制和治疗丙型肝炎病毒,但其抑制丙型肝炎病毒的活性效果较低,用量较大、副作用也较大,并且有些丙肝病毒患者会产生抗体,所以有必要开发更好疗效、用量较低、副作用也较低的丙型肝炎病毒治疗药物。

[0004] 至今的各项研究表明,丙型肝炎病毒(HCV)是引起大多数非甲非乙型肝炎主要病原体。丙型肝炎病毒是一种黄病毒科(Flaviviridae)正单链 RNA 病毒,其基因组含有大约 10000 个核苷酸并编码约 3000 个氨基酸之聚合蛋白。它包括一个核衣壳蛋白(C)和包膜蛋白(E1 和 E2),和一些非结构蛋白(NS1, NS2, NS3, NS4a, NS5a 和 NS5b)。NS3 蛋白分解酶具有丝氨酸蛋白酶活性,被认为是病毒复制和感染机制之必需要素。NS3 蛋白分解酶之必需性可藉由变异黄热病病毒 NS3 蛋白酶减少病毒感染之事实而推定[参考 Chamber et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 8898-8902;Rice et al, J. Virol. 2000, 74(4) 2046-51]。此外, HCV NS3 丝氨酸蛋白酶被发现有利于 NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a, NS5a/NS5b 等接合处蛋白裂解,而负责在病毒复制过程中四个病毒蛋白之生成(参考 US 2003/0207861)。因此, HCVNS3 丝氨酸蛋白酶已成为治疗丙型肝炎病毒感染之最具有吸引力之靶点。

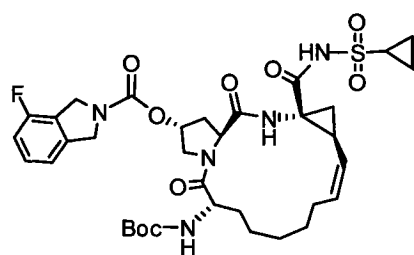
[0005] 自 1999 年以来,欧美许多研究所和制药公司广泛深入地研发了各种线型和环状的小分子丙型肝炎病毒抑制剂,具有代表性的 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂方面的有关专利及文献如下:WO2010033466, WO2010075127, US20100003214, US20100022578, US20100029715, US20100041889, WO2009134624, WO2009010804, US20090269305,

W02008057209, W02008057208, W02007015787, W02005037214, W0200218369, W0200009558, W0200009543, W0199964442, W0199907733, W0199907734, W0199950230, W0199846630, W0199817679, US5,990,276, Dunsdon et al, Biorg. Med. Chem. Lett. 2000,10,1571-1579; Llinas-Brunet et al, Biorg. Med. Chem. Lett. 2000,10,2267-2270; and S. LaPlante et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 2000,10,2271-2274。

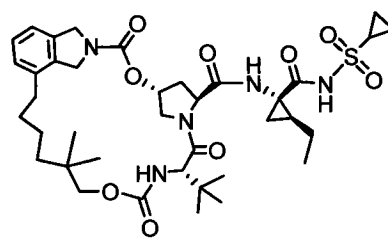
[0006] 此外,其他 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂,如 InterMune 公司发表的专利 US2005/0267018,公开了一种 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶 P2 位置上的芳香环与饱和杂环形成的双环稠环所衍生的大环多肽化合物;Phenomix 公司于 2007 年发表的专利 W02007/016476,公开了关于特殊硼酸酯接合在 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶 P1 位置上形成的直链多肽化合物;2007 年 Tibotec 公司与 Medivir 公司发表的专利 W02007/014920,公开了关于喹啉及异喹啉衍生的 N-接合丝氨酸类氨基甲酸酯大环多肽化合物;2008 年 Abbott 公司发表的专利 W02008/074035,公开了一种特殊环烷衍生的直链多肽化合物;2008 年 Achillion 公司发表的专利 W02008/106130,公开了关于由特殊哌啶所衍生的直链和大环多肽化合物;Enanta 公司于 2008 年发表的专利 W02008/134397,所公开的则是用胍基连接于 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶 P3 位置上所衍生的直链多肽化合物;另外,2008 年 Merck 公司发表的 W02008/057209 等专利,则公开了从 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶 P2 位置上的芳香环连接而成的大环多肽化合物。

[0007] 目前一些国际知名的制药公司等研发的抑制丙型肝炎病毒的不同类型的大环状药物已在欧美和日本等国家进入临床 I-III 期试验,例如下列结构式系列 1 中美国 InterMune 发明的化合物 ITMN-191 (RG-7227) 和 Merck 发明的化合物 MK-7009,以及赞南发明的也能有效地抑制丙型肝炎病毒化合物 ZN2007、ZN2012 和 ZN2017 (参考 CN102140100A; US2011/0183895A1; W02011/091757A1),正在进行临床前试验,其中大环状丙肝药物结构的特点是设计以 14-20 元环为主将不同氨基酸和单体通过酰胺键和烯烃双键等合成的大环状化合物。而本发明所公开的含有特殊芳香和杂环等功能团所形成的以 17-25 元杂环为核心的新型大环状化合物 Ia-Ib,是根据丙型肝炎病毒丝氨酸蛋白酶 (HCV-NS3) 靶点的特征,通过引进不同的功能团 (G) 等一些有活性的化合物进行结构修饰优化和创新,从而发明一种抑制丙型肝炎病毒活性等更好的新型 HCV NS3 抑制剂。

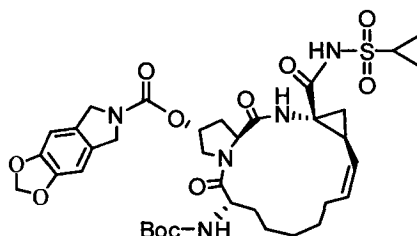
[0008]



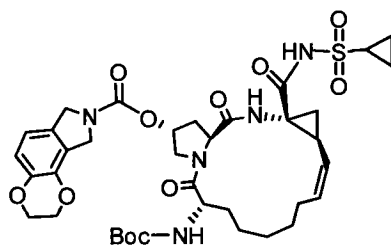
ITMN-191 (RG-7227)



MK-7009



赞南 ZN-2012



赞南 ZN-2017

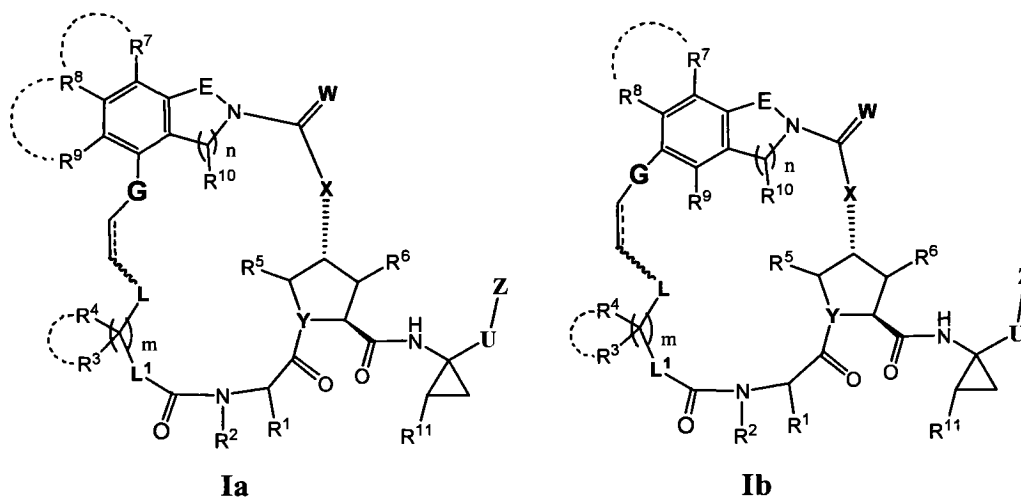
[0009] 结构式系列 1

发明内容

[0010] 本发明所要解决的技术问题是提供了一种与现有结构不同的以 17-25 元杂环为核心的新型大环状杂环化合物,其中间体,制备方法和应用。本发明的大环状杂环化合物对丙型肝炎病毒具有较佳的抑制活性,可以有效用于治疗丙型肝炎病毒感染,并且具有较低的毒副作用。

[0011] 本发明的第一方面提供一种新型的式 Ia 或 Ib 的大环状杂环化合物,其立体异构物、互变异构物、酯化或酰胺化的前体药物、药学上可接受的盐或它们的混合物;

[0012]



Ia

Ib

[0013] 其中,

[0014] $m = 1$ 或 2 ; $n = 0, 1$ 或 2 ;

[0015] “.....”为单键或双键;

[0016] E 为氧、 $-\text{NRa}-$ 、 $-\text{CRbRc}-$ 、亚乙基、亚丙基、 C_1-C_6 烷氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基;

[0017] Ra 为氢、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 杂环芳基、 C_1-C_{20} 烷基-羰基

基、 C_1-C_{20} 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{20} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_{20} 杂环氧基 - 羰基、氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基 - 氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基 - 氨基磺酰基、 C_2-C_{20} 杂环 - 氨基磺酰基、或 C_6-C_{20} 芳基 - 氨基磺酰基；

[0018] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷硫基、 C_1-C_{20} 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{20} 芳氧基、 C_6-C_{20} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_{20} 杂环氧基 - 羰基、 C_2-C_{20} 杂环芳基、 C_1-C_{20} 烷基氨基、 C_2-C_{20} 杂环氨基、 C_6-C_{20} 芳基氨基、氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_{20} 烷基 - 羰基氨基、 C_1-C_{20} 烷基 - 磺酰胺基、 C_2-C_{20} 杂环 - 磺酰胺基、 C_6-C_{20} 芳基 - 磺酰胺基、或 C_1-C_{20} 烷基 - 氨基磺酰胺基；

[0019] G 为氧、硫、砜基、 $-NRa-$ 、 $-OC(Rb)(Rc)-$ 、 $-SC(Rb)(Rc)-$ 、 $-N(Ra)C(Rb)(Rc)-$ 、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷基氨基、 C_1-C_{20} 烷氧基 - 羰基、羰基、羰基氨基或 C_1-C_{20} 烷基 - 羰基氨基；当 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时，G 为亚甲基或不存在（即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接）；其中，Ra、Rb 和 Rc 的定义与上述 E 中的 Ra、Rb 和 Rc 相同；

[0020] L 和 L^1 各自独立地为氧、硫、 C_2-C_{20} 烯基、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_2-C_{20} 杂环基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_3-C_{20} 杂环芳基、 C_1-C_{20} 烷硫基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_3-C_{20} 环烷氧基、 C_2-C_{20} 杂环基氧基、 C_1-C_{20} 烷基氨基、 C_1-C_{20} 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{20} 芳基、或 C_6-C_{20} 芳氧基；

[0021] U 为羰基、亚砜 ($-SO-$)、砜 ($-SO_2-$)、 $-P(O)(ORd)-$ 或 $-B(ORe)-$ ；其中，Rd 和 Re 各自独立地为氢 (H)、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_2-C_{20} 杂环基、 C_6-C_{20} 芳基、或 C_3-C_{20} 杂环芳基；

[0022] W 为氧或硫；

[0023] X 为氧、硫、氮或 $-NRa-$ ；其中，Ra 的定义与上述 E 和 G 中的 Ra 相同；

[0024] Y 为氮 (N) 或 CH；

[0025] Z 为氢 (H)、羟基 (OH)、氨基 (NH_2)、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_3-C_{20} 环烷氧基、 C_1-C_{20} 烷基氨基、 C_3-C_{20} 环烷基氨基、 C_2-C_{20} 杂环氨基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_6-C_{20} 芳氨基、 C_3-C_{20} 杂环芳氨基、 C_1-C_{20} 烷基磺酰胺基、 C_3-C_{20} 环烷基磺酰胺基、 C_6-C_{20} 芳基磺酰胺基、 C_1-C_{20} 烷氧基磺酰胺基、 C_3-C_{20} 环烷氧基磺酰胺基、 C_6-C_{20} 芳氧基磺酰胺基、 C_1-C_{20} 烷氨基磺酰胺基、 C_3-C_{20} 环烷氨基磺酰胺基、 C_6-C_{20} 芳氨基磺酰胺基、脲基、 C_1-C_{20} 烷基 - 脲基、或 C_1-C_{20} 烷基 - 硫脲基；

[0026] R^1 为氢 (H)、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_3-C_{20} 杂环芳基、 C_1-C_{20} 烷基磺酰氨基、 C_2-C_{20} 杂环磺酰氨基、或 C_1-C_{20} 烷氧基 - 羰基氨基；

[0027] R^2 为氢 (H)、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_1-C_{20} 烷氧基 - 羰基、 C_3-C_{20} 环烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_3-C_{20} 杂环芳基、 C_6-C_{20} 芳氧基 - 羰基、 C_1-C_{20} 烷基磺酰基、 C_3-C_{20} 环烷基磺酰基、 C_1-C_{20} 烷氧基磺酰基、 C_3-C_{20} 环烷氧基磺酰基、 C_6-C_{20} 芳基磺酰基、 C_6-C_{20} 芳氧基磺酰基、 C_1-C_{20} 烷氨基磺酰基、 C_3-C_{20} 环烷氨基磺酰基、或 C_6-C_{20} 芳氨基磺酰基；

[0028] R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷基氨基、 C_2-C_{20} 杂环氨基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_6-C_{20} 芳基氨基、 C_1-C_{20} 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{20} 杂环磺酰胺基、 C_6-C_{20} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_{20} 烷基氨基磺酰胺基；其中， R^3 与 R^4 之间可以相互连接成环状结构；

[0029] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、 C_1-C_{20} 烷基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷硫基、 C_1-C_{20} 烷氧基 - 羰基、氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_{20} 烷基 - 羰基氨基、 C_2-C_{20} 杂环基氧基 - 羰基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_6-C_{20} 芳氧基、 C_6-C_{20} 芳氧

基-羰基、或 C_2-C_{20} 杂环基；其中， R^7 与 R^8 和 / 或 R^8 与 R^9 之间可以相互连接成环状结构；

[0030] R^{10} 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲基、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷硫基、 C_1-C_{20} 烷氧基-羰基、 C_1-C_{20} 烷基氨基-羰基、 C_1-C_{20} 烷基-羰基氨基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_6-C_{20} 芳氧基、 C_6-C_{20} 芳氧基-羰基或 C_2-C_{20} 杂环；

[0031] R^{11} 为氢 (H)、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 杂环芳基。

[0032] 本发明中，较佳的，在式 Ia 或 Ib 中，

[0033] $m = 1$ 或 2 ; $n = 0, 1$ 或 2 ;

[0034] “.....”为单键或双键；

[0035] E 为氧、-NRa-、-CRbRc-、亚乙基、亚丙基、 C_1-C_6 烷氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基；

[0036] Ra 为氢、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_2-C_{15} 杂环芳基、 C_1-C_{15} 烷基-羰基、 C_1-C_{15} 烷氧基-羰基、 C_6-C_{15} 芳氧基-羰基、 C_2-C_{15} 杂环氧基-羰基、氨基羰基、 C_1-C_{15} 烷基-氨基羰基、 C_1-C_{15} 烷基-氨基磺酰基、 C_2-C_{15} 杂环-氨基磺酰基、或 C_6-C_{15} 芳基-氨基磺酰基；

[0037] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_1-C_{15} 烷硫基、 C_1-C_{15} 烷氧基-羰基、 C_6-C_{15} 芳氧基、 C_6-C_{15} 芳氧基-羰基、 C_2-C_{15} 杂环氧基-羰基、 C_2-C_{15} 杂环芳基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_2-C_{15} 杂环氨基、 C_6-C_{15} 芳基氨基、氨基羰基、 C_1-C_{15} 烷基-氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_{15} 烷基-羰基氨基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{15} 杂环磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_{15} 烷基-氨基磺酰胺基；

[0038] G 为氧、硫、砜基、-NRa-、-OC(Rb)(Rc)-、-SC(Rb)(Rc)-、-N(Ra)C(Rb)(Rc)-、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_1-C_{15} 烷氧基-羰基、羰基、羰基氨基或 C_1-C_{15} 烷基-羰基氨基；当 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时，G 为亚甲基或不存在（即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接）；

[0039] L 和 L^1 各自独立地为氧、硫、 C_2-C_{15} 烯基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_2-C_{15} 杂环基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_3-C_{15} 杂环芳基、 C_1-C_{15} 烷硫基、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_3-C_{15} 环烷氧基、 C_2-C_{15} 杂环基氧基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_1-C_{15} 烷氧基羰基、 C_6-C_{15} 芳基、或 C_6-C_{15} 芳氧基；

[0040] U 为羰基、亚砷 (-SO-)、砷 (-SO₂-)、-P(O)(ORd)- 或 -B(ORe)-；其中，Rd 和 Re 各自独立地为氢 (H)、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_2-C_{15} 杂环基、 C_6-C_{15} 芳基、或 C_3-C_{15} 杂环芳基；

[0041] W 为氧或硫；

[0042] X 为氧、硫、氮或 -NRa-；其中，Ra 的定义与上述 E 和 G 中的 Ra 相同；

[0043] Y 为氮 (N) 或 CH；

[0044] Z 为氢 (H)、羟基 (OH)、氨基 (NH₂)、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_3-C_{15} 环烷氧基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_3-C_{15} 环烷基氨基、 C_2-C_{15} 杂环氨基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳氨基、 C_3-C_{15} 杂环芳氨基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_3-C_{15} 环烷基磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳基磺酰胺基、 C_1-C_{15} 烷氧基磺酰胺基、 C_3-C_{15} 环烷氧基磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳氧基磺酰胺基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_3-C_{15} 环烷基磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳氨基磺酰胺基、脲基、 C_1-C_{15} 烷基-脲基、或 C_1-C_{15} 烷基-硫脲基；

[0045] R^1 为氢 (H)、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_3-C_{15} 杂环芳基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{15} 杂环磺酰胺基、或 C_1-C_{15} 烷氧基-羰基胺基；

[0046] R^2 为氢 (H)、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_1-C_{15} 烷氧基 - 羰基、 C_3-C_{15} 环烷氧基羰基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_3-C_{15} 杂环芳基、 C_6-C_{15} 芳氧基 - 羰基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰基、 C_3-C_{15} 环烷基磺酰基、 C_1-C_{15} 烷氧基磺酰基、 C_3-C_{15} 环烷氧基磺酰基、 C_6-C_{15} 芳基磺酰基、 C_6-C_{15} 芳氧基磺酰基、 C_1-C_{15} 烷氨基磺酰基、 C_3-C_{15} 环烷氨基磺酰基、或 C_6-C_{15} 芳氨基磺酰基；

[0047] R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、氟、羟基、腈基、硝基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_2-C_{15} 杂环氨基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳基氨基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{15} 杂环磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_{15} 烷基氨基磺酰胺基；其中， R^3 与 R^4 之间可以相互连接成环状结构；

[0048] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_1-C_{15} 烷硫基、 C_1-C_{15} 烷氧基 - 羰基、氨基羰基、 C_1-C_{15} 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_{15} 烷基 - 羰基氨基、 C_2-C_{15} 杂环基氧基 - 羰基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳氧基、 C_6-C_{15} 芳氧基 - 羰基、或 C_2-C_{15} 杂环基；其中， R^7 与 R^8 和 / 或 R^8 与 R^9 之间可以相互连接成环状结构；

[0049] R^{10} 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_1-C_{15} 烷硫基、 C_1-C_{15} 烷氧基 - 羰基、 C_1-C_{15} 烷氨基 - 羰基、 C_1-C_{15} 烷基羰基氨基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳氧基、 C_6-C_{15} 芳氧基 - 羰基或 C_2-C_{15} 杂环；

[0050] R^{11} 为氢 (H)、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 杂环芳基。

[0051] 本发明中，更佳的，在式 Ia 或 Ib 中，

[0052] $m = 1$ 或 2 ； $n = 0, 1$ 或 2 ；

[0053] “.....”为单键或双键；

[0054] E 为氧、-NRa-、-CRbRc-、亚乙基、亚丙基、 C_1-C_6 烷氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基；

[0055] Ra 为氢、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_2-C_8 杂环芳基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{12} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_8 杂环氧基 - 羰基、氨基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 氨基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 氨基磺酰基、 C_2-C_8 杂环 - 氨基磺酰基、或 C_6-C_{12} 芳基 - 氨基磺酰基；

[0056] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{12} 芳氧基、 C_6-C_{12} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_8 杂环氧基 - 羰基、 C_2-C_{12} 杂环芳基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_2-C_8 杂环氨基、 C_6-C_{12} 芳基氨基、氨基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基氨基、 C_1-C_8 烷基磺酰胺基、 C_2-C_8 杂环磺酰胺基、 C_6-C_{12} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_8 烷基 - 氨基磺酰胺基；

[0057] G 为氧、硫、砜基、-NRa-、-OC(Rb)(Rc)-、-SC(Rb)(Rc)-、-N(Ra)C(Rb)(Rc)-、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、羰基、羰基氨基或 C_1-C_8 烷基 - 羰基氨基；当 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时，G 为亚甲基或不存在（即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接）；

[0058] L 和 L^1 各自独立地为氧、硫、 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_2-C_8 杂环基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_3-C_8 杂环芳基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_3-C_8 环烷氧基、 C_2-C_8 杂环基氧基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、 C_6-C_{12} 芳基、或 C_6-C_{12} 芳氧基；

[0059] U 为羰基、亚砜 (-SO-)、砜 (-SO₂-)、-P(O)(ORd)- 或 -B(ORe)-；其中，Rd 和 Re 各自独立地为氢 (H)、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_2-C_8 杂环基、 C_6-C_{12} 芳基或 C_3-C_{12} 杂环芳基；

[0060] W 为氧或硫；

[0061] X 为氧、硫、氮或 -NRa- ;其中, Ra 的定义与上述 E 和 G 中的 Ra 相同 ;

[0062] Y 为氮 (N) 或 CH ;

[0063] Z 为氢 (H)、羟基 (OH)、氨基 (NH_2)、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基氨基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 杂环氨基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳氨基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环芳氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基磺酰胺基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基磺酰胺基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基磺酰胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基磺酰胺基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基磺酰胺基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳氧基磺酰胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基磺酰胺基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基磺酰胺基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳氨基磺酰胺基、脲基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基 - 脲基、或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基 - 硫脲基 ;

[0064] R^1 为氢 (H)、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基磺酰胺基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂环磺酰胺基、或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 - 羰基胺基 ;

[0065] R^2 为氢 (H)、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 - 羰基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基羰基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳氧基 - 羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基磺酰基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基磺酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基磺酰基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基磺酰基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基磺酰基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳氧基磺酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氨基磺酰基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氨基磺酰基、或 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳氨基磺酰基 ;

[0066] R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、氟、羟基、腈基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 杂环氨基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基磺酰胺基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 杂环磺酰胺基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基磺酰胺基、或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基磺酰胺基 ;或者, R^3 与 R^4 之间可以相互连接成环状结构 ;

[0067] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 - 羰基、氨基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基 - 羰基氨基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 杂环基氧基 - 羰基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳氧基 - 羰基、或 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 杂环基 ;其中, R^7 与 R^8 和 / 或 R^8 与 R^9 之间可以相互连接成环状结构 ;

[0068] R^{10} 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 - 羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氨基 - 羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基羰基氨基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳氧基 - 羰基或 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 杂环 ;

[0069] R^{11} 为氢 (H)、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环芳基。

[0070] 本发明中,进一步优选的,式 Ia 或 Ib 中,

[0071] $m=1$; $n=1$;

[0072] “.....”为单键或双键 ;

[0073] E 为亚甲基 ($\text{-CH}_2\text{-}$) ;

[0074] G 为氧、硫、 $\text{-SCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-N(Ra)CH}_2\text{-}$ 、 -NRa- 、亚甲基 ($\text{-CH}_2\text{-}$)、 $\text{-OCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基 - 羰基、羰基氨基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基 - 羰基氨基 ;当 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时, G 为亚甲基或不存在 (即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接) ;其中, Ra 为氢、甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基 - 羰基 ;

[0075] L 为亚甲基 ($\text{-CH}_2\text{-}$) ;

[0076] L^1 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基 ;

[0077] U 为羰基 ;

[0078] W 和 X 均为氧 (O) ;

[0079] Y 为氮 (N) ;

[0080] Z 为羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰胺基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基磺酰胺基或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基

磺酰胺基；

[0081] R^1 为 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基磺酰胺基、 C_2-C_6 杂环磺酰胺基、或 C_1-C_6 烷氧基-羰基胺基；

[0082] R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢；

[0083] R^3 和 R^4 各自独立地为氢、甲基、氟、或 R^3 与 R^4 之间相互连接成环丙基；

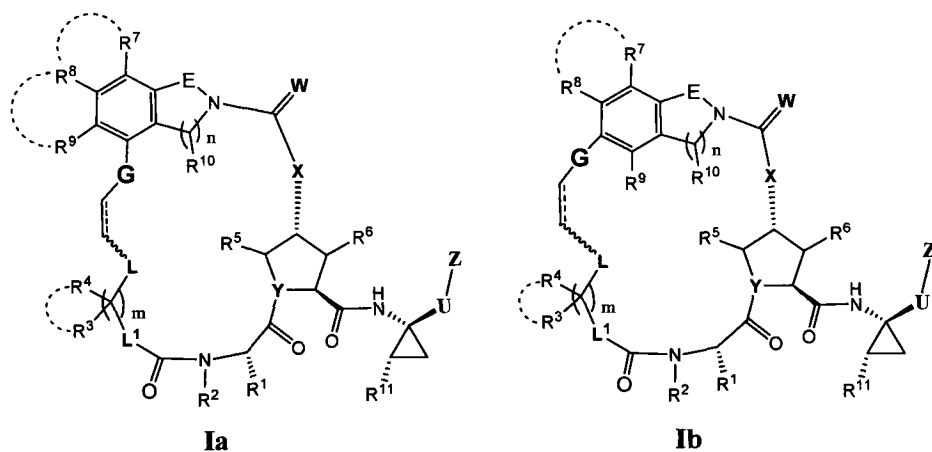
[0084] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、卤素、 C_1-C_3 烷基、或 C_1-C_3 烷氧基；

[0085] R^{10} 为氢；

[0086] R^{11} 为 C_1-C_3 烷基或乙烯基。

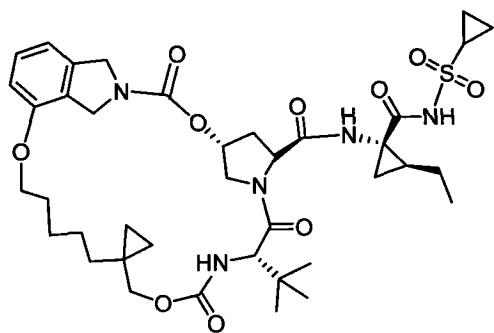
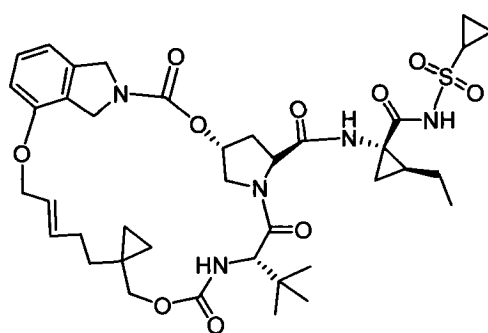
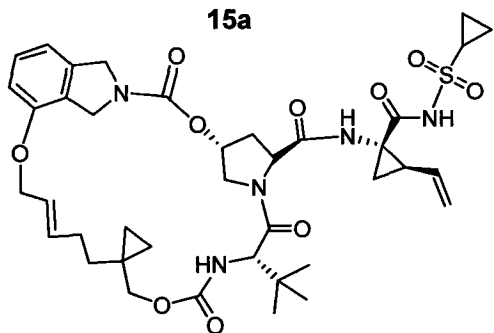
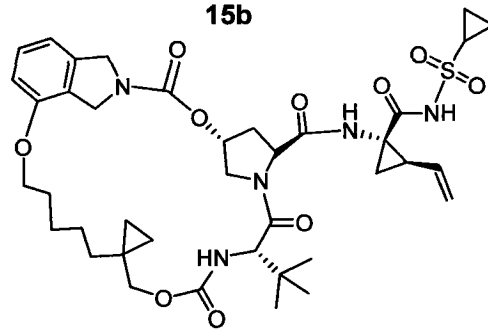
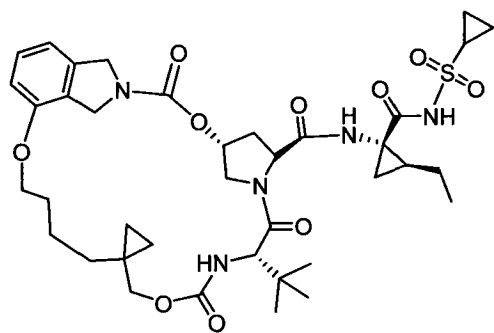
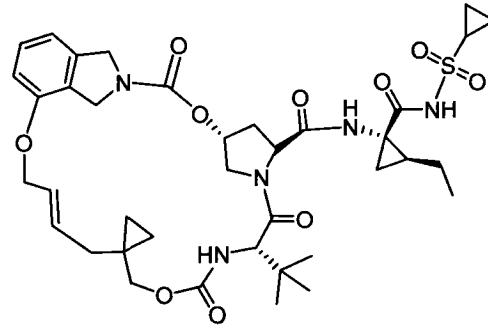
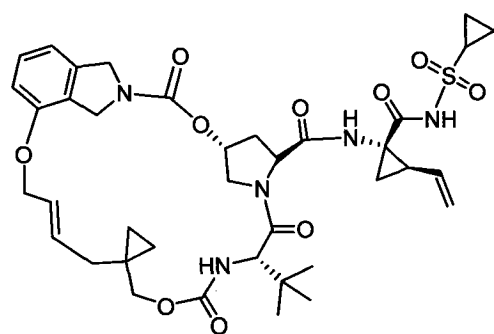
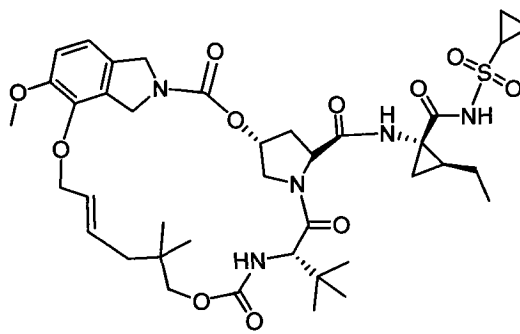
[0087] 本发明中，所述的 Ia 或 Ib 的绝对构型较佳的如下所示：

[0088]

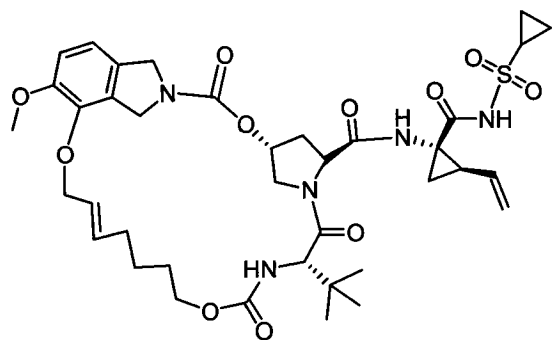
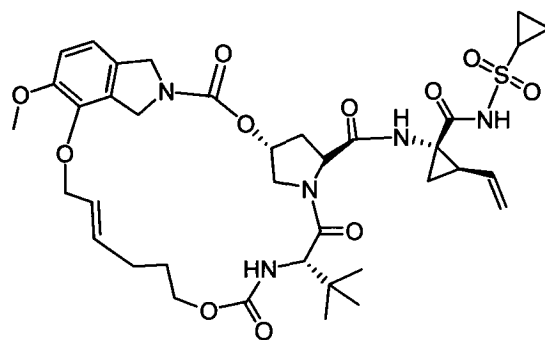
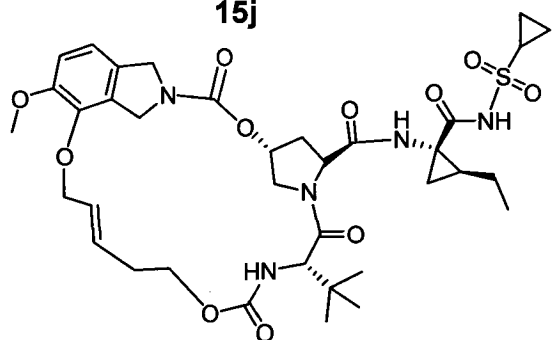
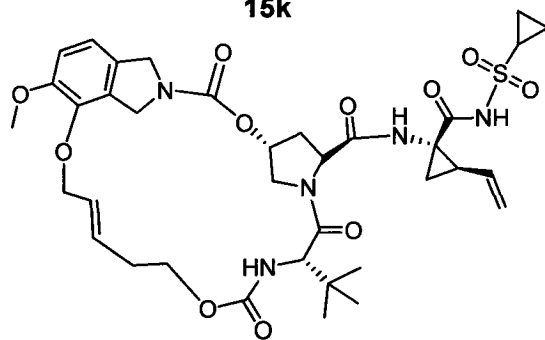
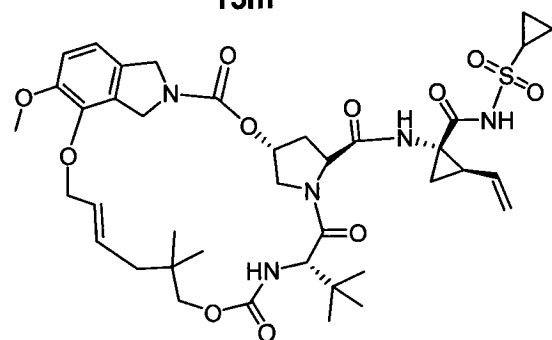
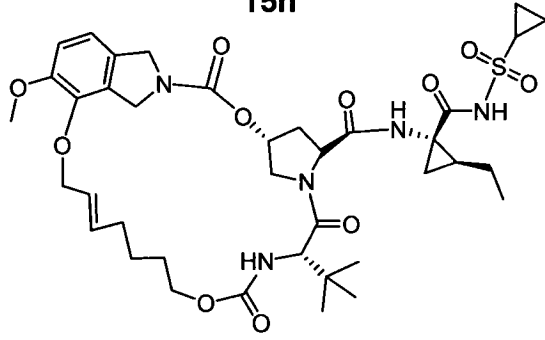
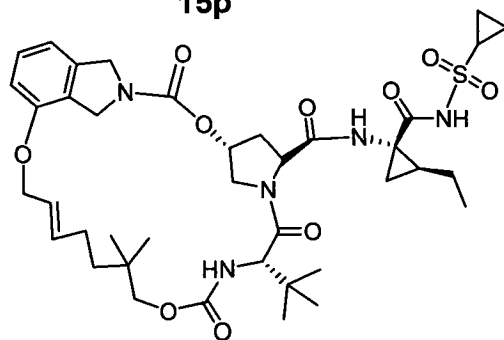
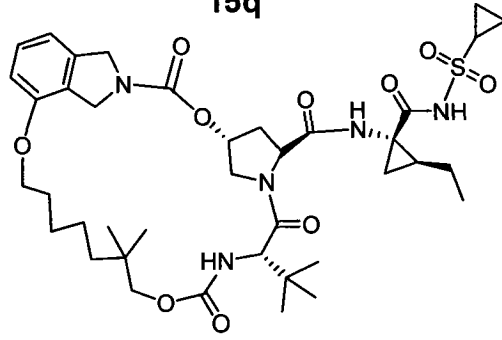


[0089] 本发明中，最佳的，式 Ia 为如下任一结构：

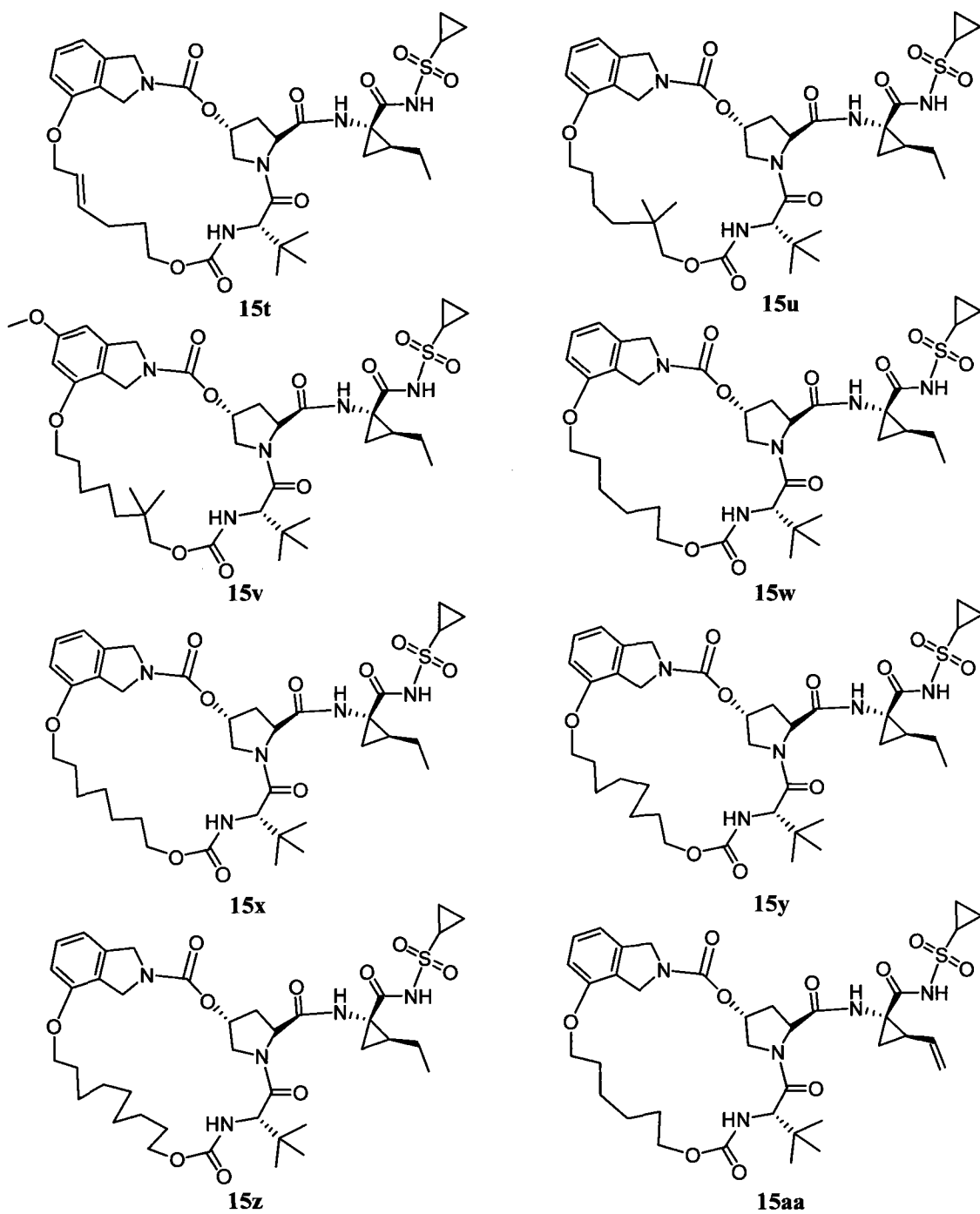
[0090]

**15a****15b****15c****15d****15e****15f****15g****15h**

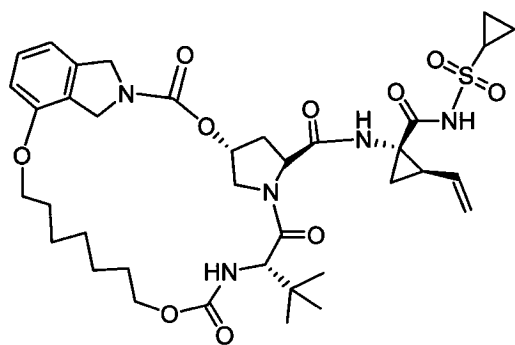
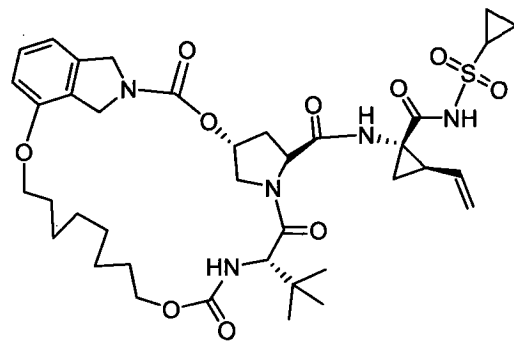
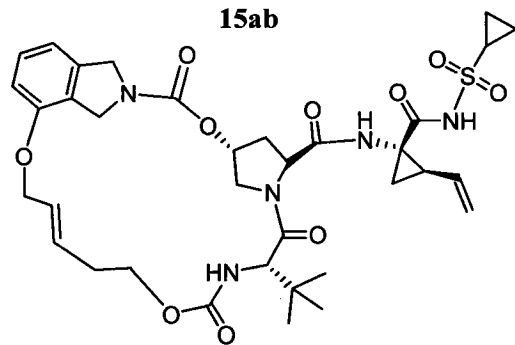
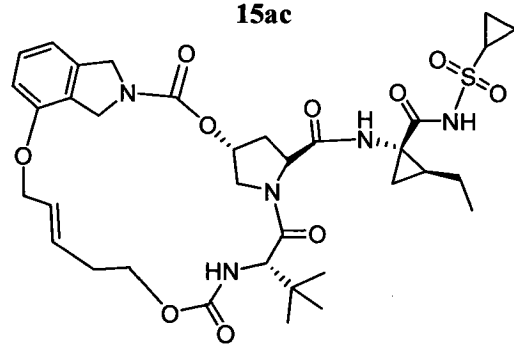
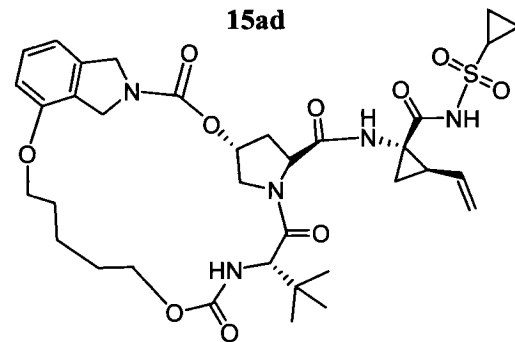
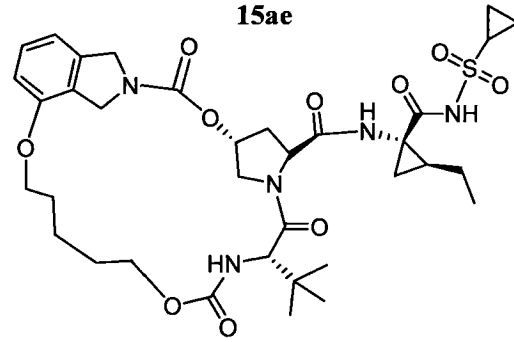
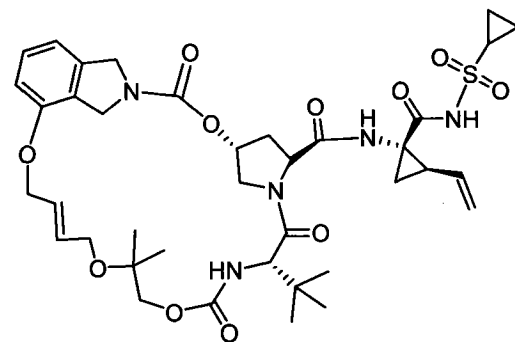
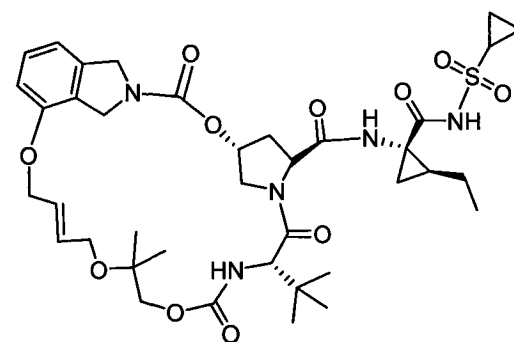
[0091]

**15j****15k****15m****15n****15p****15q****15r****15s**

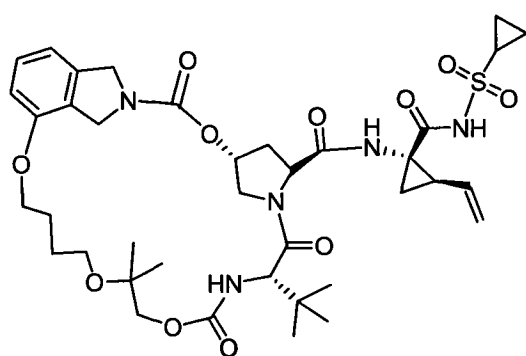
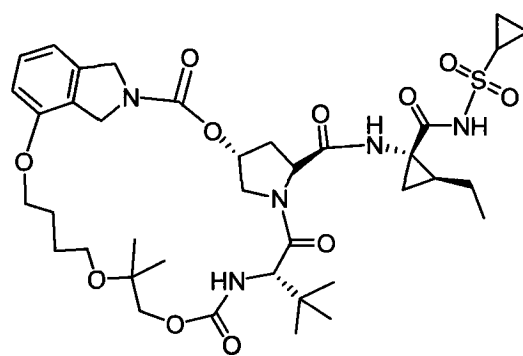
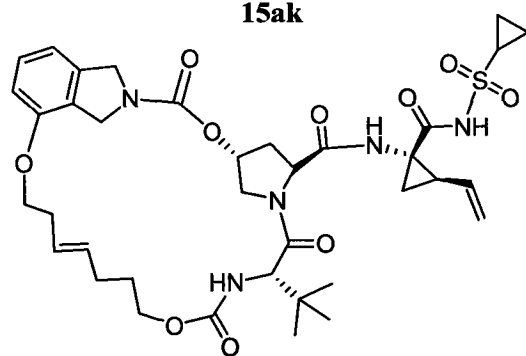
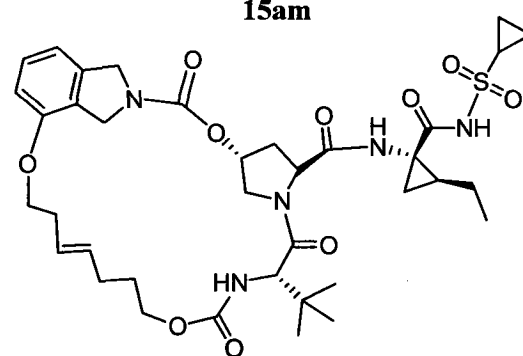
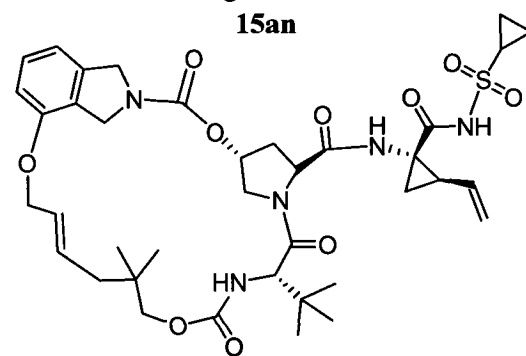
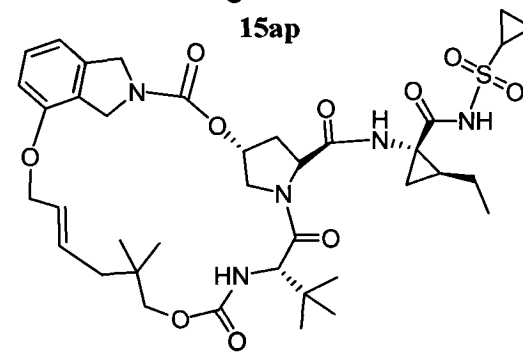
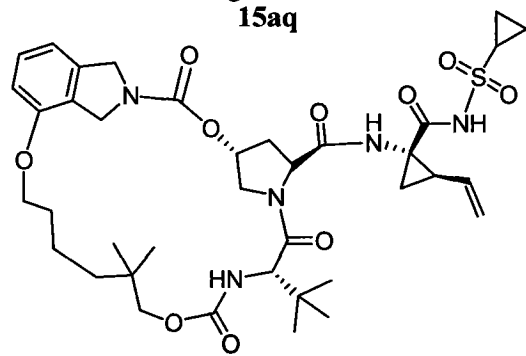
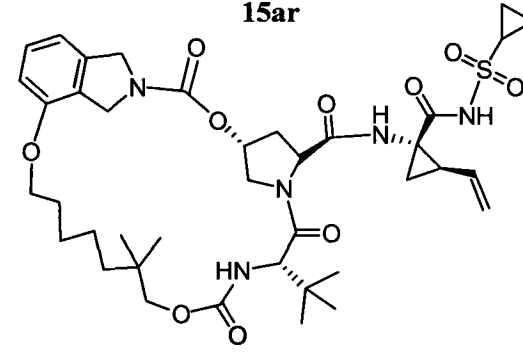
[0092]



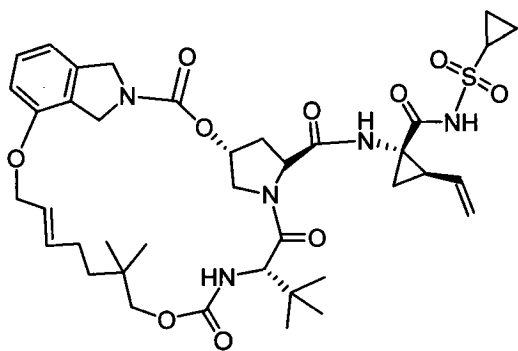
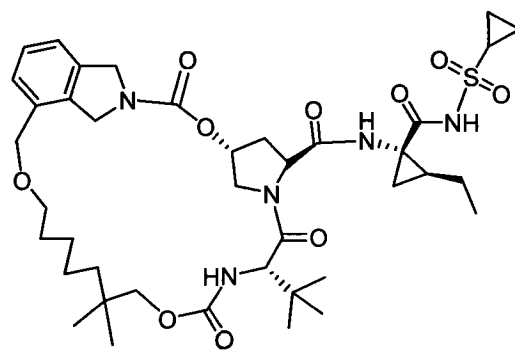
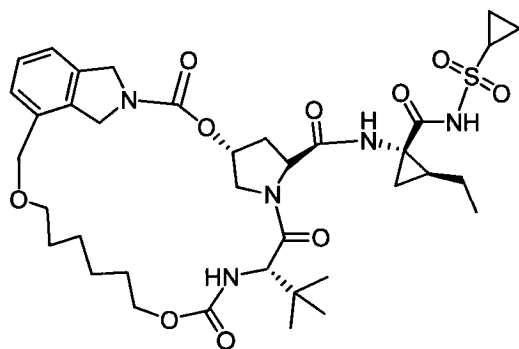
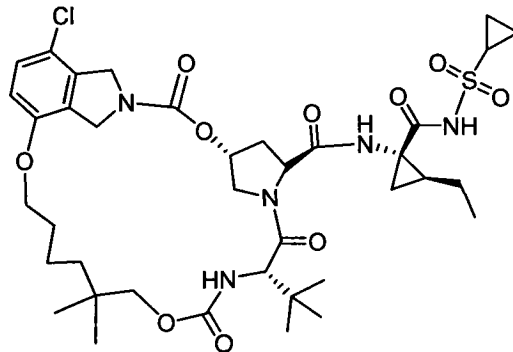
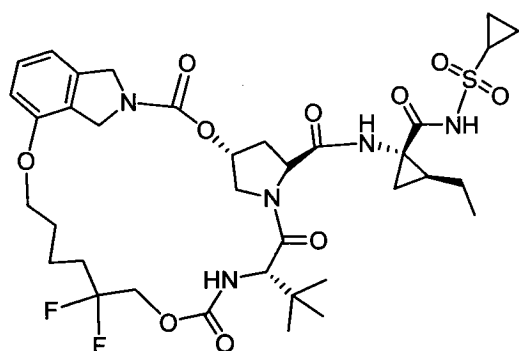
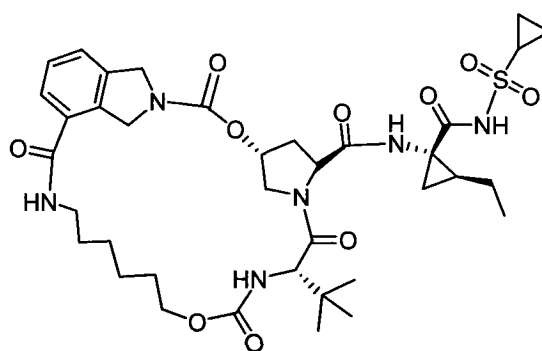
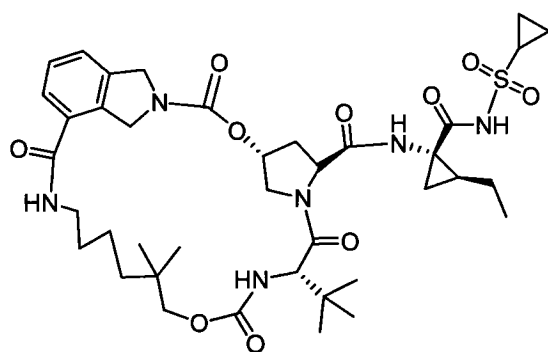
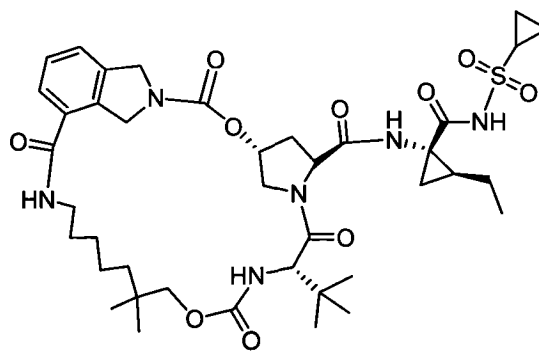
[0093]

**15ab****15ac****15ad****15ae****15af****15ag****15ah****15aj**

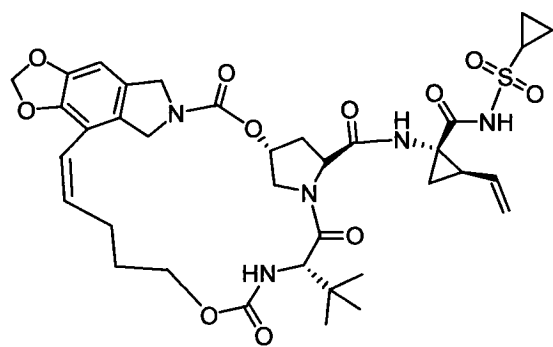
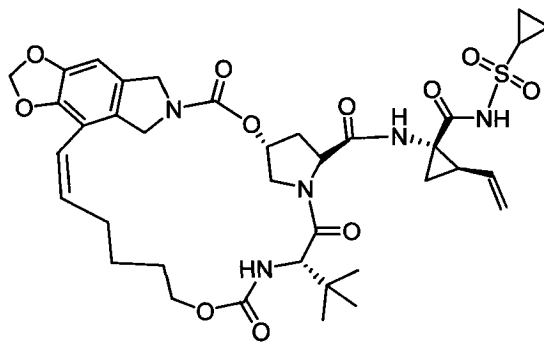
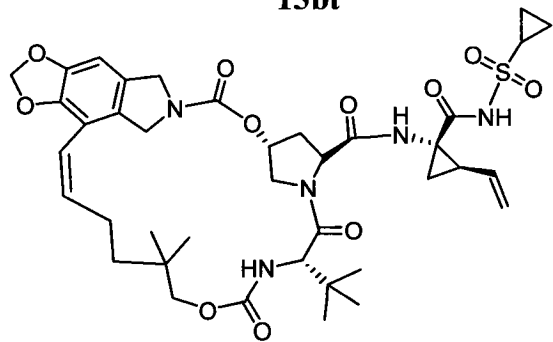
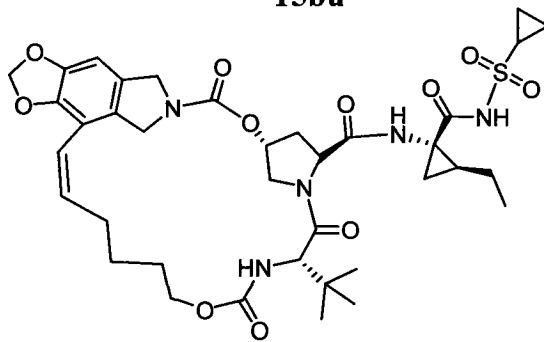
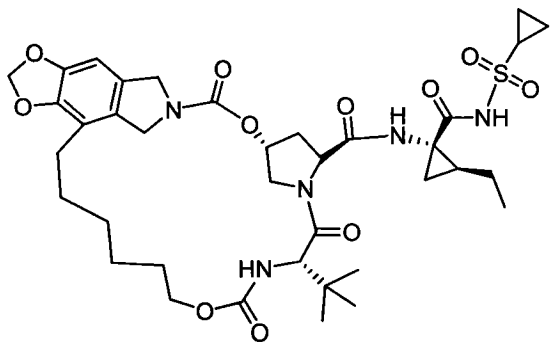
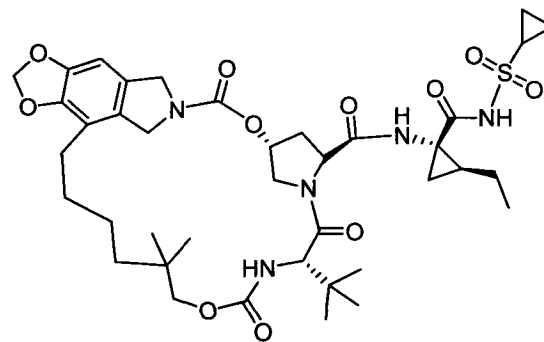
[0094]

**15ak****15am****15an****15ap****15aq****15ar****15as****15at**

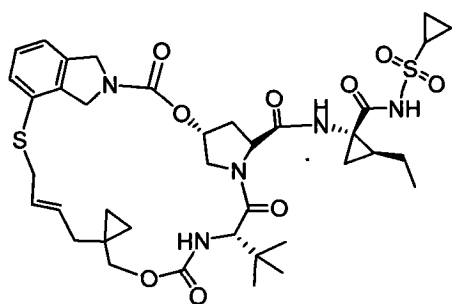
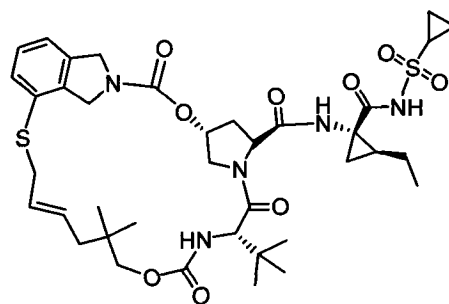
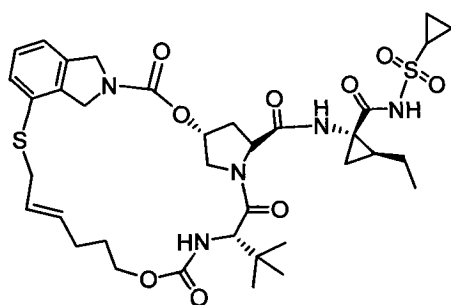
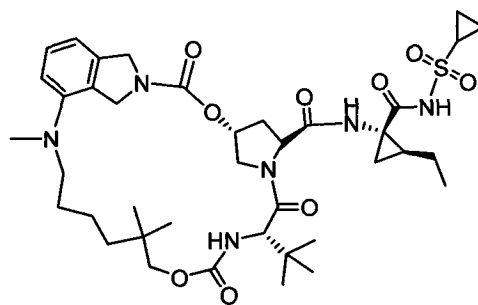
[0095]

**15au****15av****15aw****15ax****15ba****15bb****15bc****15bd**

[0096]

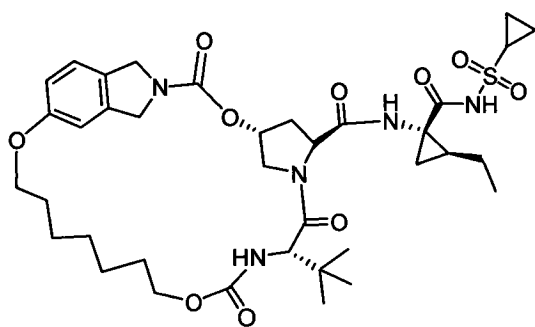
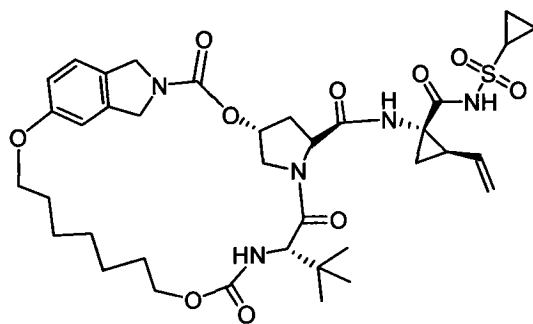
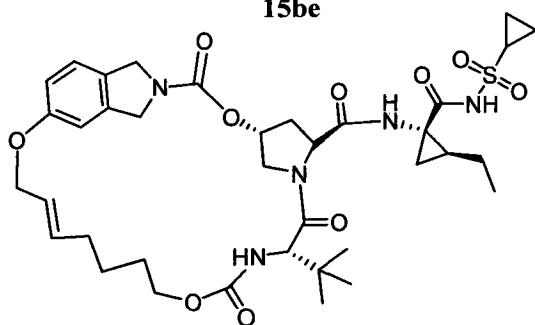
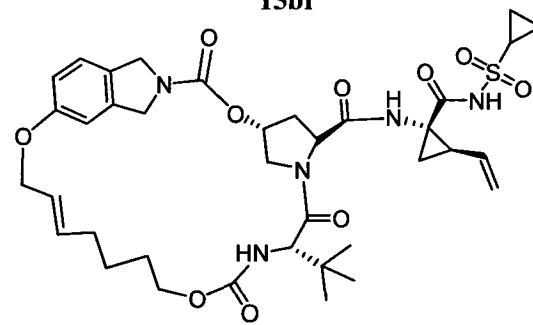
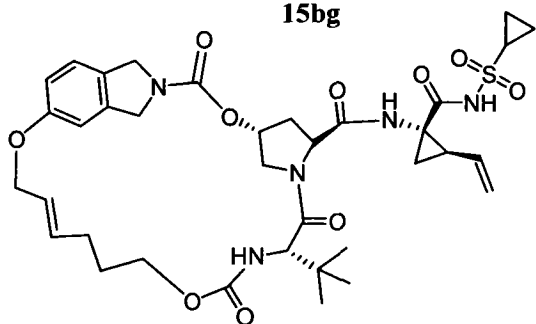
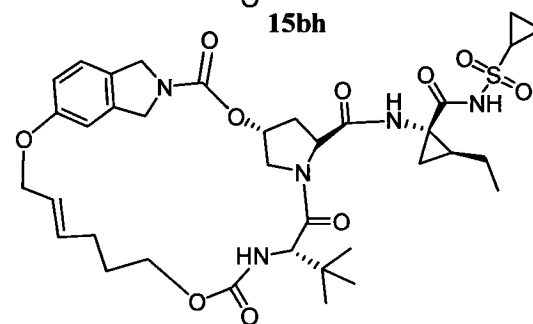
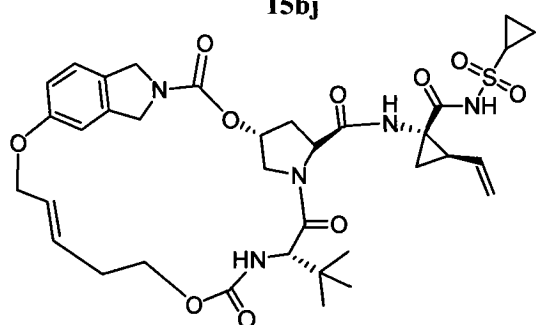
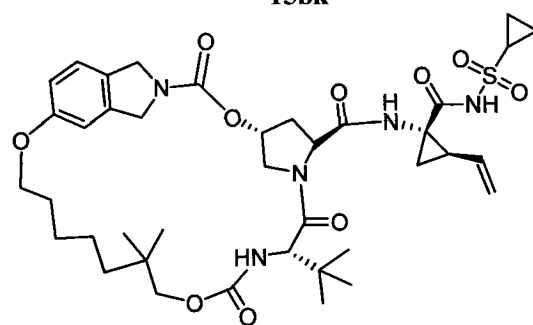
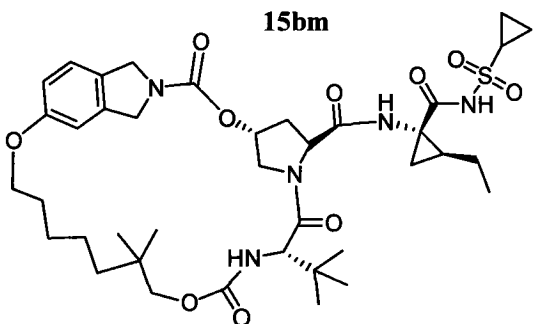
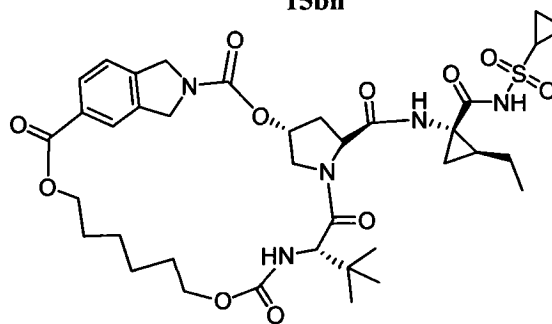
**15bt****15bu****15bv****15bw****15bx****15by**

[0097]

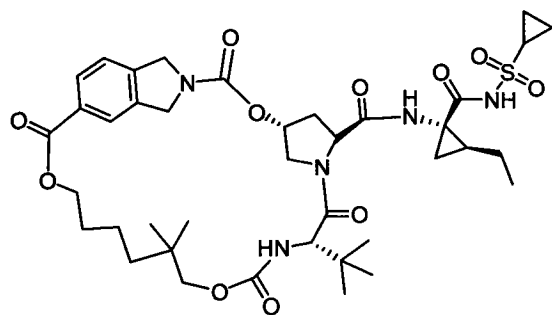
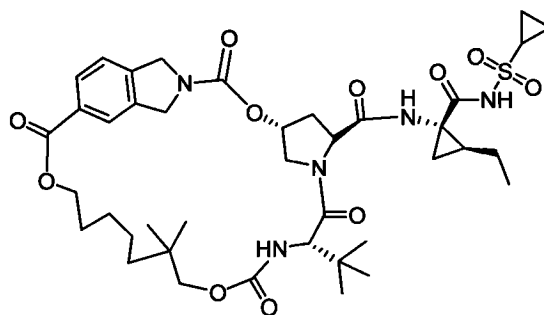
**15ca****15cb****15cc****15cd**

[0098] 式 1b 为如下任一结构：

[0099]

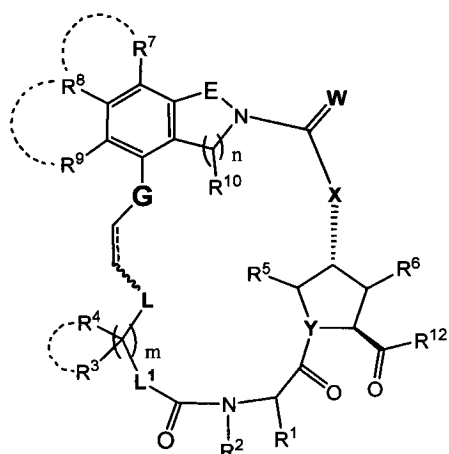
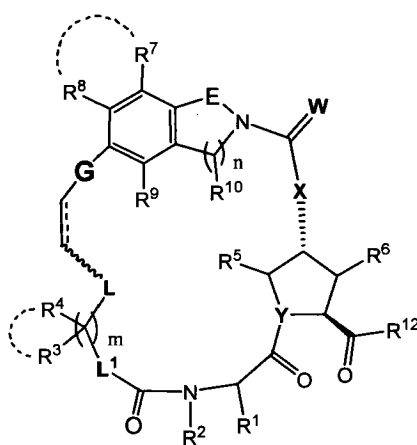
**15be****15bf****15bg****15bh****15bj****15bk****15bm****15bn****15bp****15bq**

[0100]

**15br****15bs**

[0101] 本发明的第二方面提供式 IIa 或 IIb 的多环化合物：

[0102]

**IIa****IIb**

[0103] 其中，

[0104] $m = 1$ 或 2 ; $n = 0, 1$ 或 2 ;

[0105] “.....”为单键或双键；

[0106] E 为氧、-NRa-、-CRbRc-、亚乙基、亚丙基、 C_1 - C_6 烷氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基；

[0107] Ra 为氢、 C_1 - C_{20} 烷基、 C_3 - C_{20} 环烷基、 C_6 - C_{20} 芳基、 C_2 - C_{20} 杂环芳基、 C_1 - C_{20} 烷基 - 羰基、 C_1 - C_{20} 烷氧基 - 羰基、 C_6 - C_{20} 芳氧基 - 羰基、 C_2 - C_{20} 杂环氧基 - 羰基、氨基羰基、 C_1 - C_{20} 烷基 - 氨基羰基、 C_1 - C_{20} 烷基 - 氨基磺酰基、 C_2 - C_{20} 杂环 - 氨基磺酰基、或 C_6 - C_{20} 芳基 - 氨基磺酰基；

[0108] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、 C_1 - C_{20} 烷基、 C_3 - C_{20} 环烷基、 C_6 - C_{20} 芳基、 C_1 - C_{20} 烷氧基、 C_1 - C_{20} 烷硫基、 C_1 - C_{20} 烷氧基 - 羰基、 C_6 - C_{20} 芳氧基、 C_6 - C_{20} 芳氧基 - 羰基、 C_2 - C_{20} 杂环氧基 - 羰基、 C_2 - C_{20} 杂环芳基、 C_1 - C_{20} 烷基氨基、 C_2 - C_{20} 杂环氨基、 C_6 - C_{20} 芳基氨基、氨基羰基、 C_1 - C_{20} 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1 - C_{20} 烷基 - 羰基氨基、 C_1 - C_{20} 烷基磺酰胺基、 C_2 - C_{20} 杂环 - 磺酰胺基、 C_6 - C_{20} 芳基 - 磺酰胺基、或 C_1 - C_{20} 烷基 - 氨基磺酰胺基；

[0109] G 为氧、硫、砜基、-NRa-、-OC(Rb)(Rc)-、-SC(Rb)(Rc)-、-N(Ra)C(Rb)(Rc)-、 C_1 - C_{20} 烷氧基、 C_1 - C_{20} 烷基氨基、 C_1 - C_{20} 烷氧基 - 羰基、羰基、羰基氨基或 C_1 - C_{20} 烷基 - 羰基氨基；当 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时，G 为亚甲基或不存在（即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接）；

[0110] L 和 L^1 各自独立地为氧、硫、 C_2 - C_{20} 烯基、 C_1 - C_{20} 烷基、 C_3 - C_{20} 环烷基、 C_2 - C_{20} 杂环基、

C₆-C₂₀ 芳基、C₃-C₂₀ 杂环芳基、C₁-C₂₀ 烷硫基、C₁-C₂₀ 烷氧基、C₃-C₂₀ 环烷氧基、C₂-C₂₀ 杂环基氧基、C₁-C₂₀ 烷基氨基、C₁-C₂₀ 烷氧基 - 羰基、C₆-C₂₀ 芳基、或 C₆-C₂₀ 芳氧基；

[0111] W 为氧或硫；

[0112] X 为氧、硫、氮或 -NRa-；其中，Ra 的定义与上述 E 和 G 中的 Ra 相同；

[0113] Y 为氮 (N) 或 CH；

[0114] R¹ 为氢 (H)、C₁-C₂₀ 烷基、C₃-C₂₀ 环烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₃-C₂₀ 杂环芳基、C₁-C₂₀ 烷基磺酰胺基、C₂-C₂₀ 杂环磺酰胺基、或 C₁-C₂₀ 烷氧基 - 羰基氨基；

[0115] R² 为氢 (H)、C₁-C₂₀ 烷基、C₃-C₂₀ 环烷基、C₁-C₂₀ 烷氧基 - 羰基、C₃-C₂₀ 环烷氧基 - 羰基、C₆-C₂₀ 芳基、C₃-C₂₀ 杂环芳基、C₆-C₂₀ 芳氧基 - 羰基、C₁-C₂₀ 烷基磺酰基、C₃-C₂₀ 环烷基磺酰基、C₁-C₂₀ 烷氧基磺酰基、C₃-C₂₀ 环烷氧基磺酰基、C₆-C₂₀ 芳基磺酰基、C₆-C₂₀ 芳氧基磺酰基、C₁-C₂₀ 烷基磺酰基、C₃-C₂₀ 环烷基磺酰基、或 C₆-C₂₀ 芳基磺酰基；

[0116] R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、C₁-C₂₀ 烷基、C₃-C₂₀ 环烷基、C₁-C₂₀ 烷氧基、C₁-C₂₀ 烷基氨基、C₂-C₂₀ 杂环氨基、C₆-C₂₀ 芳基、C₆-C₂₀ 芳基氨基、C₁-C₂₀ 烷基磺酰胺基、C₂-C₂₀ 杂环磺酰胺基、C₆-C₂₀ 芳基磺酰胺基、或 C₁-C₂₀ 烷基氨基磺酰胺基；其中，R³ 与 R⁴ 之间可以相互连接成环状结构；

[0117] R⁷、R⁸ 和 R⁹ 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、C₁-C₂₀ 烷基、C₁-C₂₀ 烷氧基、C₁-C₂₀ 烷硫基、C₁-C₂₀ 烷氧基 - 羰基、氨基羰基、C₁-C₂₀ 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、C₁-C₂₀ 烷基 - 羰基氨基、C₂-C₂₀ 杂环基氧基 - 羰基、C₆-C₂₀ 芳基、C₆-C₂₀ 芳氧基、C₆-C₂₀ 芳氧基 - 羰基、或 C₂-C₂₀ 杂环基；其中，R⁷ 与 R⁸ 和 / 或 R⁸ 与 R⁹ 之间可以相互连接成环状结构；

[0118] R¹⁰ 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲基、C₁-C₂₀ 烷基、C₃-C₂₀ 环烷基、C₁-C₂₀ 烷氧基、C₁-C₂₀ 烷硫基、C₁-C₂₀ 烷氧基 - 羰基、C₁-C₂₀ 烷基 - 羰基、C₁-C₂₀ 烷基 - 羰基氨基、C₆-C₂₀ 芳基、C₆-C₂₀ 芳氧基、C₆-C₂₀ 芳氧基 - 羰基或 C₂-C₂₀ 杂环；

[0119] R¹² 为氢 (H)、羟基 (OH)、氨基 (NH₂)、C₁-C₂₀ 烷基、C₃-C₂₀ 环烷基、C₁-C₂₀ 烷氧基、C₃-C₂₀ 环烷氧基、C₁-C₂₀ 烷基氨基、C₃-C₂₀ 环烷基氨基、C₂-C₂₀ 杂环氨基、C₆-C₂₀ 芳基、C₆-C₂₀ 芳氨基、C₃-C₂₀ 杂环芳氨基、C₁-C₂₀ 烷基磺酰胺基、C₃-C₂₀ 环烷基磺酰胺基、C₆-C₂₀ 芳基磺酰胺基、C₁-C₂₀ 烷氧基磺酰胺基、C₃-C₂₀ 环烷氧基磺酰胺基、C₆-C₂₀ 芳氧基磺酰胺基、C₁-C₂₀ 烷基磺酰胺基、C₃-C₂₀ 环烷基磺酰胺基、或 C₆-C₂₀ 芳基磺酰胺基。

[0120] 本发明中，较佳的，在式 IIa 或 IIb 中，

[0121] m = 1 或 2；n = 0、1 或 2；

[0122] “.....”为单键或双键；

[0123] E 为氧、-NRa-、-CRbRc-、亚乙基、亚丙基、C₁-C₆ 烷氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基；

[0124] Ra 为氢、C₁-C₁₅ 烷基、C₃-C₁₅ 环烷基、C₆-C₁₅ 芳基、C₂-C₁₅ 杂环芳基、C₁-C₁₅ 烷基 - 羰基、C₁-C₁₅ 烷氧基 - 羰基、C₆-C₁₅ 芳氧基 - 羰基、C₂-C₁₅ 杂环氧基 - 羰基、氨基羰基、C₁-C₁₅ 烷基 - 氨基羰基、C₁-C₁₅ 烷基 - 氨基磺酰基、C₂-C₁₅ 杂环 - 氨基磺酰基、或 C₆-C₁₅ 芳基 - 氨基磺酰基；

[0125] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、C₁-C₁₅ 烷基、C₃-C₁₅ 环烷基、C₆-C₁₅ 芳基、C₁-C₁₅ 烷氧基、C₁-C₁₅ 烷硫基、C₁-C₁₅ 烷氧基 - 羰基、C₆-C₁₅ 芳氧基、C₆-C₁₅ 芳氧基 - 羰基、C₂-C₁₅ 杂环氧基 - 羰基、C₂-C₁₅ 杂环芳基、C₁-C₁₅ 烷基氨基、C₂-C₁₅ 杂环氨基、C₆-C₁₅ 芳基氨基、

氨基羰基、 C_1-C_{15} 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_{15} 烷基 - 羰基氨基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{15} 杂环 - 磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳基 - 磺酰胺基、或 C_1-C_{15} 烷基 - 氨基磺酰胺基；

[0126] G 为氧、硫、砷基、 $-NRa-$ 、 $-OC(Rb)(Rc)-$ 、 $-SC(Rb)(Rc)-$ 、 $-N(Ra)C(Rb)(Rc)-$ 、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_1-C_{15} 烷氧基 - 羰基、羰基、羰基氨基或 C_1-C_{15} 烷基 - 羰基氨基；当 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时，G 为亚甲基或不存在（即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接）；

[0127] L 和 L^1 各自独立地为氧、硫、 C_2-C_{15} 烯基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_2-C_{15} 杂环基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_3-C_{15} 杂环芳基、 C_1-C_{15} 烷硫基、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_3-C_{15} 环烷氧基、 C_2-C_{15} 杂环基氧基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_1-C_{15} 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{15} 芳基、或 C_6-C_{15} 芳氧基；

[0128] W 为氧或硫；

[0129] X 为氧、硫、氮或 $-NRa-$ ；其中，Ra 的定义与上述 E 和 G 中的 Ra 相同；

[0130] Y 为氮 (N) 或 CH；

[0131] R^1 为氢 (H)、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_3-C_{15} 杂环芳基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{15} 杂环磺酰胺基、或 C_1-C_{15} 烷氧基 - 羰基胺基；

[0132] R^2 为氢 (H)、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_1-C_{15} 烷氧基 - 羰基、 C_3-C_{15} 环烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_3-C_{15} 杂环芳基、 C_6-C_{15} 芳氧基 - 羰基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰基、 C_3-C_{15} 环烷基磺酰基、 C_1-C_{15} 烷氧基磺酰基、 C_3-C_{15} 环烷氧基磺酰基、 C_6-C_{15} 芳基磺酰基、 C_6-C_{15} 芳氧基磺酰基、 C_1-C_{15} 烷氨基磺酰基、 C_3-C_{15} 环烷氨基磺酰基、或 C_6-C_{15} 芳氨基磺酰基；

[0133] R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、氟、羟基、腈基、硝基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_2-C_{15} 杂环氨基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳基氨基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{15} 杂环磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_{15} 烷基氨基磺酰胺基；其中， R^3 与 R^4 之间可以相互连接成环状结构；

[0134] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_1-C_{15} 烷硫基、 C_1-C_{15} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_1-C_{15} 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_{15} 烷基 - 羰基氨基、 C_2-C_{15} 杂环基氧基 - 羰基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳氧基、 C_6-C_{15} 芳氧基 - 羰基、或 C_2-C_{15} 杂环基；其中， R^7 与 R^8 和 / 或 R^8 与 R^9 之间可以相互连接成环状结构；

[0135] R^{10} 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_1-C_{15} 烷硫基、 C_1-C_{15} 烷氧基 - 羰基、 C_1-C_{15} 烷氨基 - 羰基、 C_1-C_{15} 烷基 - 羰基氨基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳氧基、 C_6-C_{15} 芳氧基 - 羰基或 C_2-C_{15} 杂环；

[0136] R^{12} 为氢 (H)、羟基 (OH)、氨基 (NH₂)、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_1-C_{15} 烷氧基、 C_3-C_{15} 环烷氧基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_3-C_{15} 环烷基氨基、 C_2-C_{15} 杂环氨基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳氨基、 C_3-C_{15} 杂环芳氨基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_3-C_{15} 环烷基磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳基磺酰胺基、 C_1-C_{15} 烷氧基磺酰胺基、 C_3-C_{15} 环烷氧基磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳氧基磺酰胺基、 C_1-C_{15} 烷氨基磺酰胺基、 C_3-C_{15} 环烷氨基磺酰胺基、或 C_6-C_{15} 芳氨基磺酰胺基。

[0137] 本发明中，更佳的，在式 IIa 或 IIb 中，

[0138] $m = 1$ 或 2 ； $n = 0, 1$ 或 2 ；

[0139] “.....”为单键或双键；

[0140] E 为氧、 $-NRa-$ 、 $-CRbRc-$ 、亚乙基、亚丙基、 C_1-C_6 烷氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基；

[0141] Ra 为氢、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_2-C_8 杂环芳基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{12} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_8 杂环氧基 - 羰基、氨基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 氨基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 氨基磺酰基、 C_2-C_8 杂环 - 氨基磺酰基、或 C_6-C_{12} 芳基 - 氨基磺酰基；

[0142] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{12} 芳氧基、 C_6-C_{12} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_8 杂环氧基 - 羰基、 C_2-C_{12} 杂环芳基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_2-C_8 杂环氨基、 C_6-C_{12} 芳基氨基、氨基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基氨基、 C_1-C_8 烷基磺酰胺基、 C_2-C_8 杂环 - 磺酰胺基、 C_6-C_{12} 芳基 - 磺酰胺基、或 C_1-C_8 烷基 - 氨基磺酰胺基；

[0143] G 为氧、硫、砜基、 $-NRa-$ 、 $-OC(Rb)(Rc)-$ 、 $-SC(Rb)(Rc)-$ 、 $-N(Ra)C(Rb)(Rc)-$ 、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、羰基、羰基氨基或 C_1-C_8 烷基 - 羰基氨基；当 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时，G 为亚甲基或不存在（即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接）；

[0144] L 和 L^1 各自独立地为氧、硫、 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_2-C_8 杂环基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_3-C_8 杂环芳基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_3-C_8 环烷氧基、 C_2-C_8 杂环基氧基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{12} 芳基、或 C_6-C_{12} 芳氧基；

[0145] W 为氧或硫；

[0146] X 为氧、硫、氮或 $-NRa-$ ；其中，Ra 的定义与上述 E 和 G 中的 Ra 相同；

[0147] Y 为氮 (N) 或 CH；

[0148] R^1 为氢 (H)、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 杂环芳基、 C_1-C_8 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{12} 杂环磺酰胺基、或 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基胺基；

[0149] R^2 为氢 (H)、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、 C_3-C_8 环烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_3-C_{12} 杂环芳基、 C_6-C_{12} 芳氧基 - 羰基、 C_1-C_8 烷基磺酰基、 C_3-C_8 环烷基磺酰基、 C_1-C_8 烷氧基磺酰基、 C_3-C_8 环烷氧基磺酰基、 C_6-C_{12} 芳基磺酰基、 C_6-C_{12} 芳氧基磺酰基、 C_1-C_8 烷氨基磺酰基、 C_3-C_8 环烷氨基磺酰基、或 C_6-C_{12} 芳氨基磺酰基；

[0150] R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、氟、羟基、腈基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_2-C_8 杂环氨基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_6-C_{12} 芳基氨基、 C_1-C_8 烷基磺酰胺基、 C_2-C_8 杂环磺酰胺基、 C_6-C_{12} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_8 烷基氨基磺酰胺基；其中， R^3 与 R^4 之间可以相互连接成环状结构；

[0151] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基氨基、 C_2-C_8 杂环基氧基 - 羰基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_6-C_{12} 芳氧基、 C_6-C_{12} 芳氧基 - 羰基、或 C_2-C_8 杂环基；其中， R^7 与 R^8 和 / 或 R^8 与 R^9 之间可以相互连接成环状结构；

[0152] R^{10} 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基氨基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_6-C_{12} 芳氧基、 C_6-C_{12} 芳氧基 - 羰基或 C_2-C_8 杂环；

[0153] R^{12} 为氢 (H)、羟基 (OH)、氨基 (NH₂)、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_3-C_8 环烷氧基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_3-C_8 环烷基氨基、 C_2-C_8 杂环氨基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_6-C_{12} 芳氨基、 C_3-C_{12} 杂环芳氨基、 C_1-C_8 烷基磺酰胺基、 C_3-C_8 环烷基磺酰胺基、 C_6-C_{12} 芳基磺酰胺基、 C_1-C_8 烷氧基磺酰胺基、 C_3-C_8 环烷氧基磺酰胺基、 C_6-C_{12} 芳氧基磺酰胺基、 C_1-C_8 烷氨基磺酰胺基、

C₃-C₈ 环烷基磺酰胺基、或 C₆-C₁₂ 芳基磺酰胺基。

[0154] 本发明中,进一步优选的,式 IIa 或 IIb 中,

[0155] $m = 1; n = 1$;

[0156] “.....”为单键或双键;

[0157] E 为亚甲基 (-CH₂-);

[0158] G 为氧、硫、-SCH₂-、-N(Ra)CH₂-、-NRa-、亚甲基 (-CH₂-)、-OCH₂-、-CH₂OCH₂-、C₁-C₃ 烷氧基-羰基、羰基氨基或 C₁-C₃ 烷基-羰基氨基;当 R⁷ 与 R⁸ 或 R⁸ 与 R⁹ 之间相互连接成环状结构时,G 为亚甲基或不存在(即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接);其中,Ra 为氢、甲基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基或 C₁-C₆ 烷氧基-羰基;

[0159] L 为亚甲基 (-CH₂-);

[0160] L¹ 为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、或 C₁-C₆ 烷基氨基;

[0161] W 和 X 均为氧(O);

[0162] Y 为氮(N);

[0163] R¹ 为 C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₆ 烷基磺酰胺基、C₂-C₆ 杂环磺酰胺基、或 C₁-C₆ 烷氧基-羰基氨基;

[0164] R²、R⁵ 和 R⁶ 各自独立地为氢;

[0165] R³ 和 R⁴ 各自独立地为氢、甲基、氟、或 R³ 与 R⁴ 之间相互连接成环丙基;

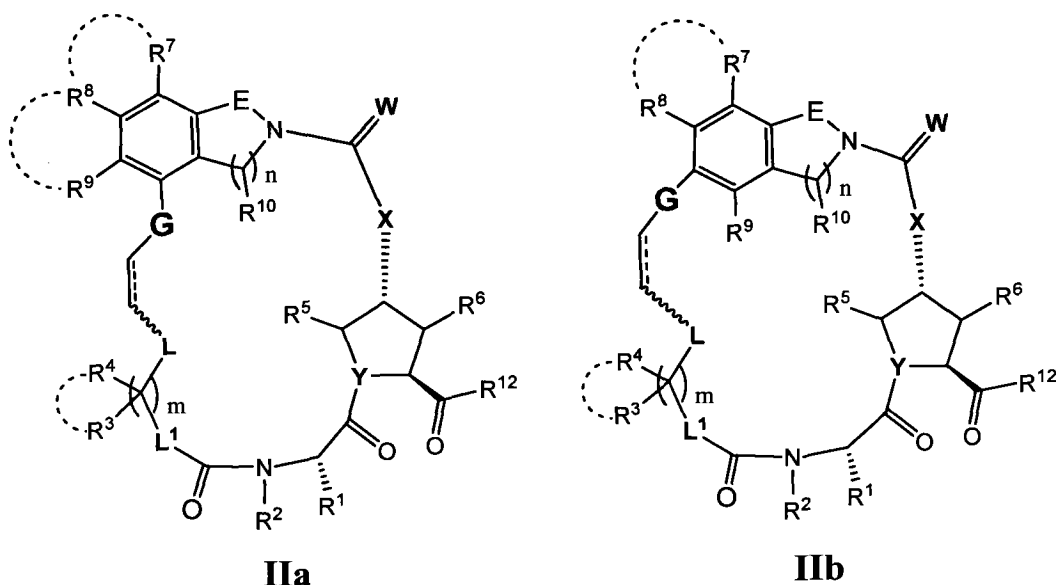
[0166] R⁷、R⁸ 和 R⁹ 各自独立地为氢、卤素、C₁-C₃ 烷基、或 C₁-C₃ 烷氧基;

[0167] R¹⁰ 为氢;

[0168] R¹² 为羟基(OH) 或 C₁-C₃ 烷氧基。

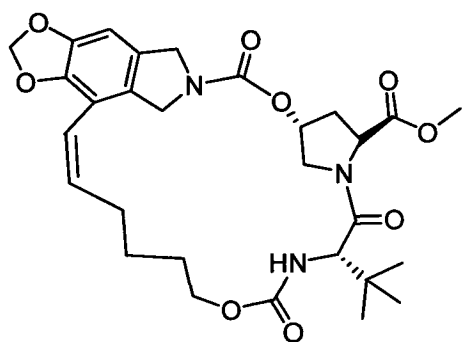
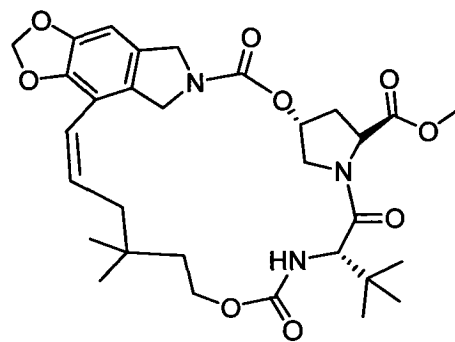
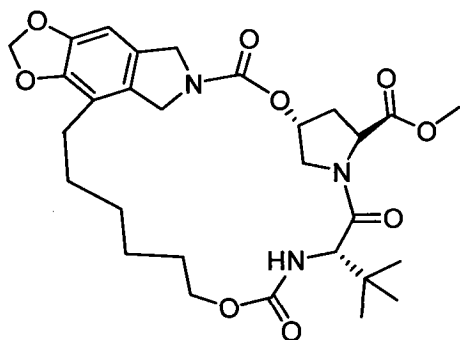
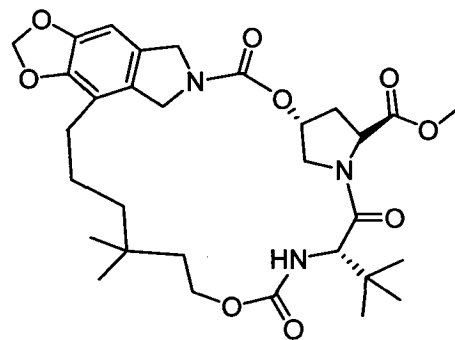
[0169] 本发明中,所述的 IIa 或 IIb 的绝对构型如下所示:

[0170]

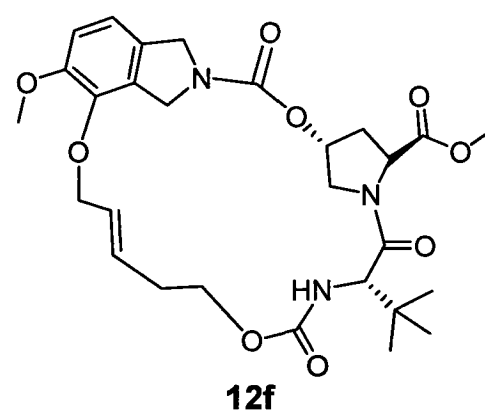
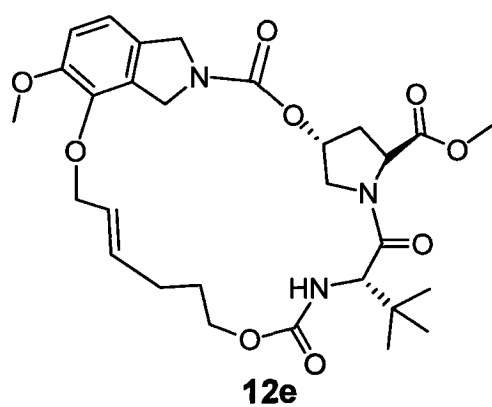
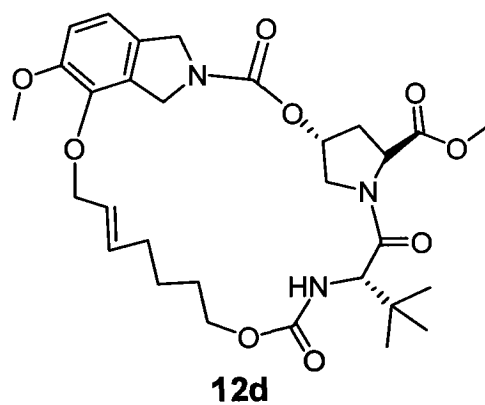
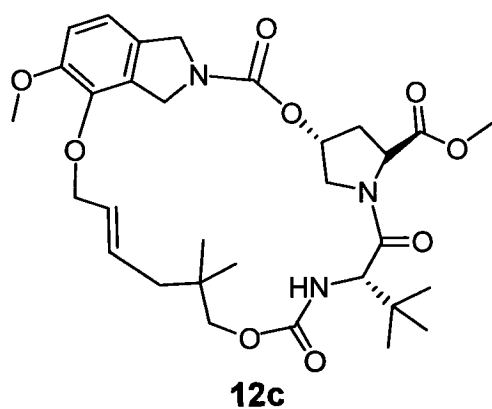
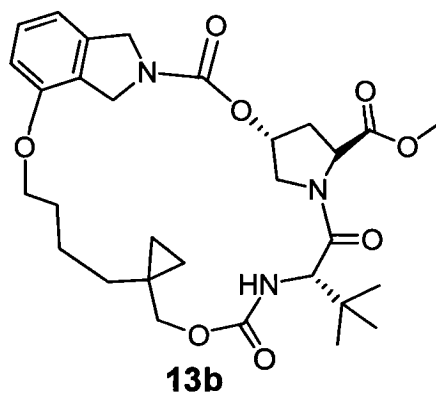
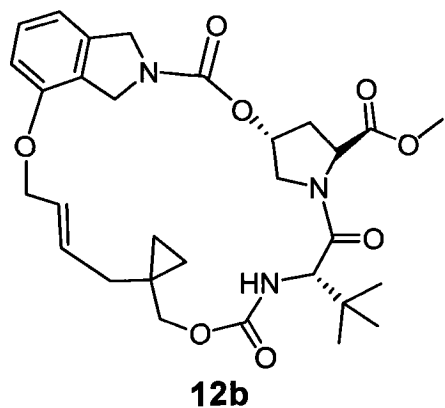
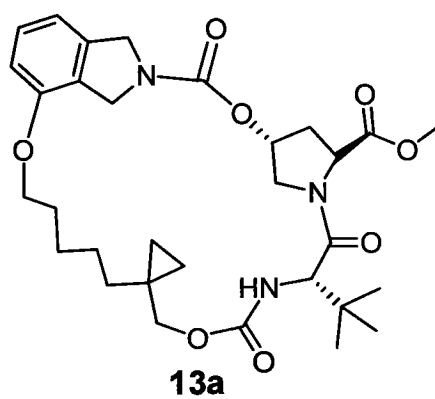
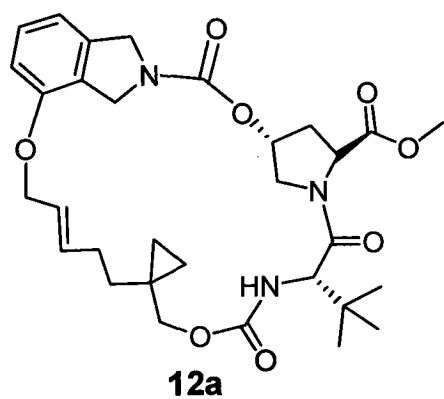


[0171] 本发明中,最佳的式 IIa 为如下任一结构:

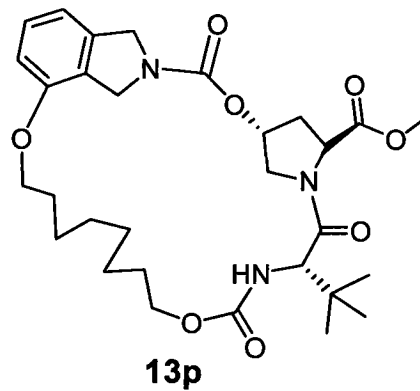
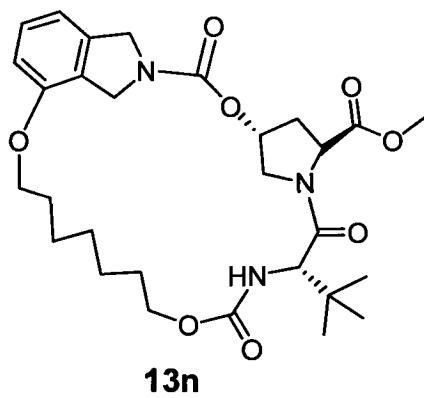
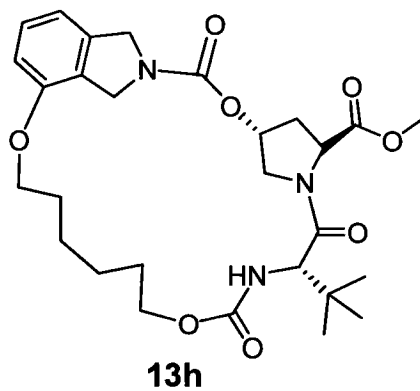
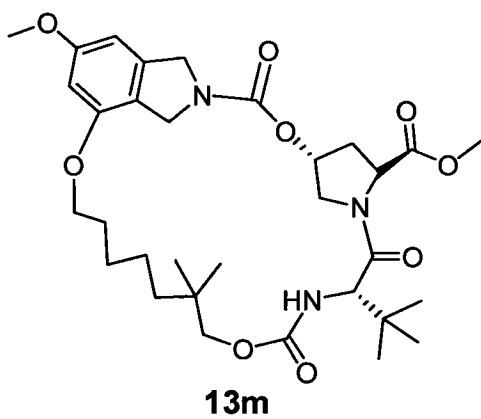
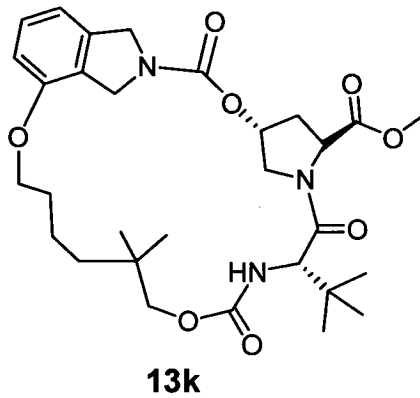
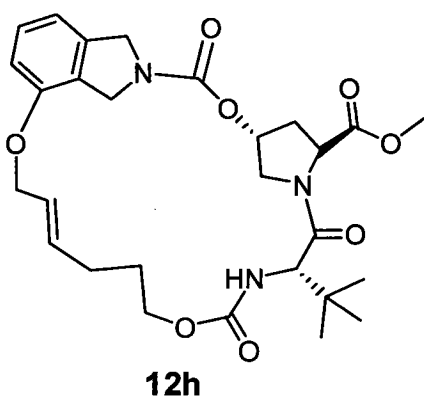
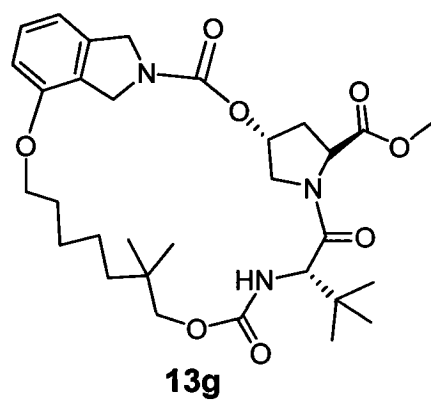
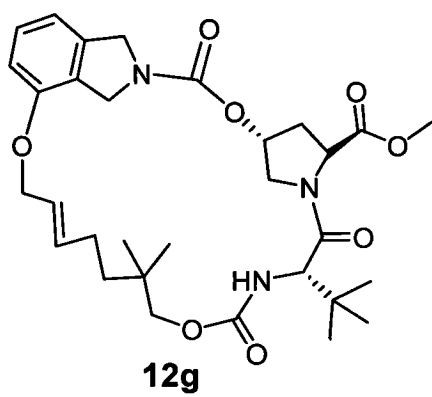
[0172]

**12ak****12am****13ak****13am**

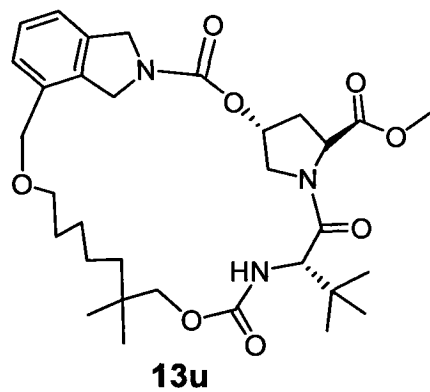
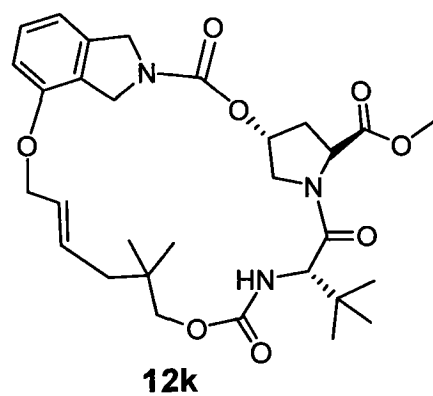
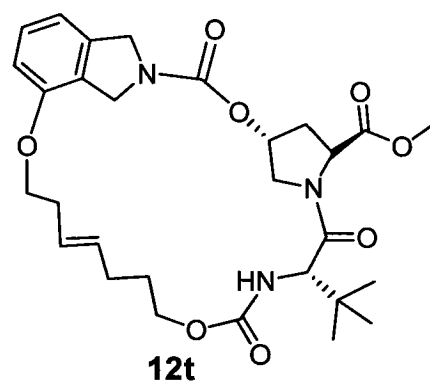
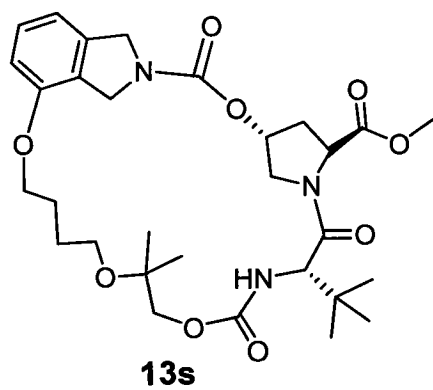
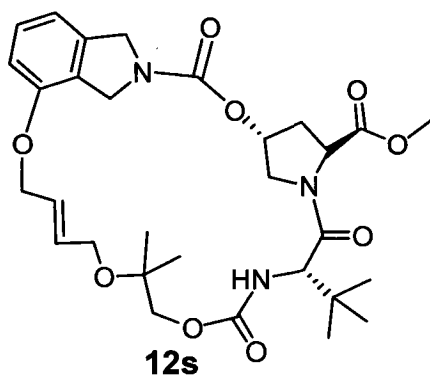
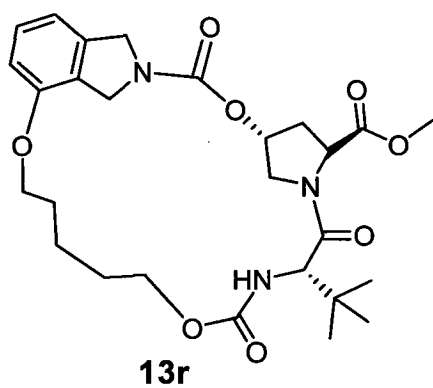
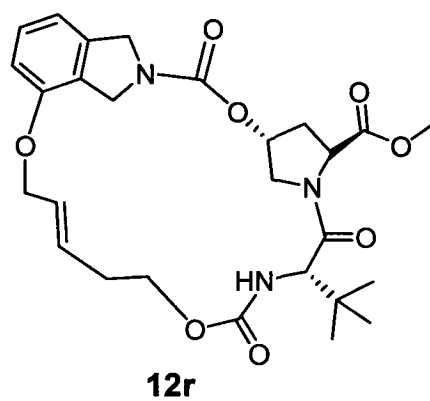
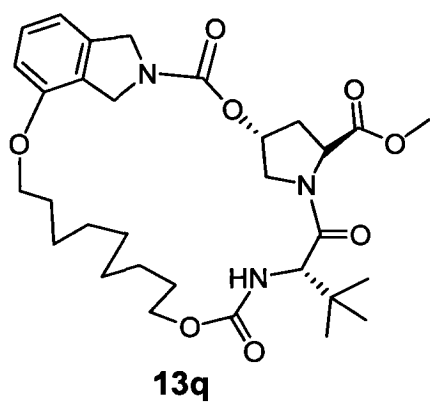
[0173]



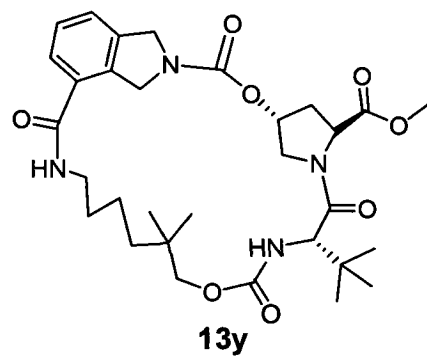
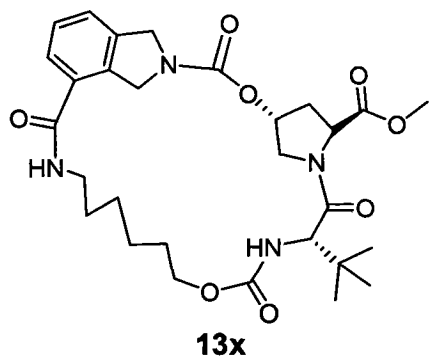
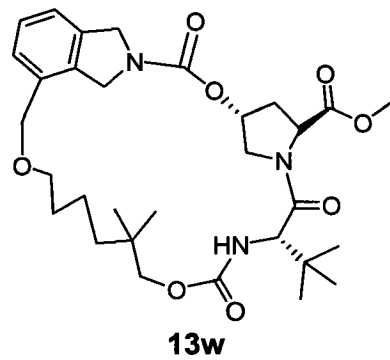
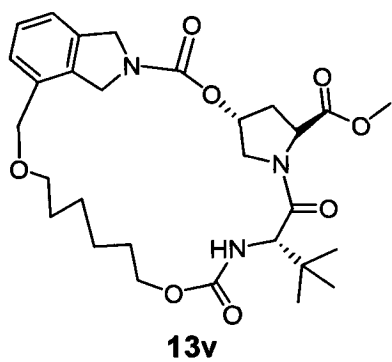
[0174]



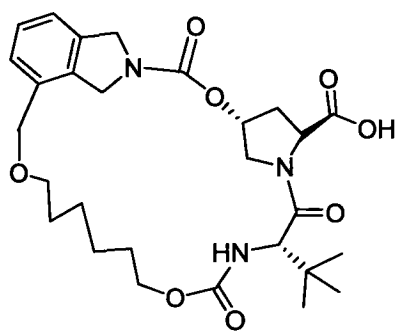
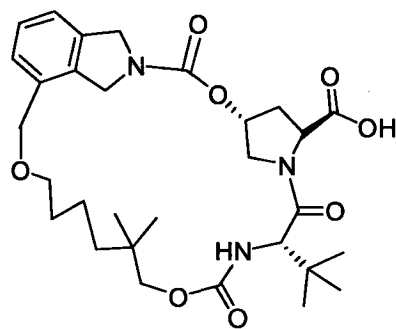
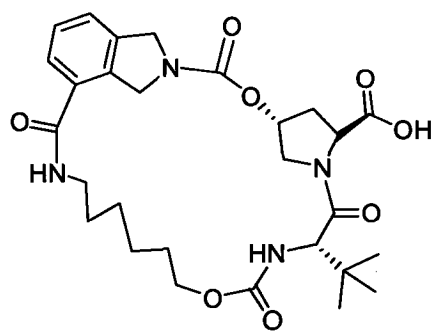
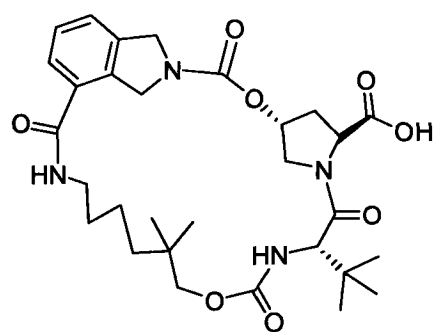
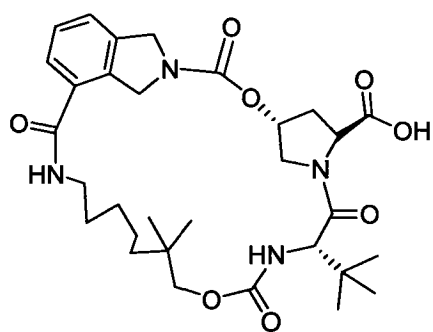
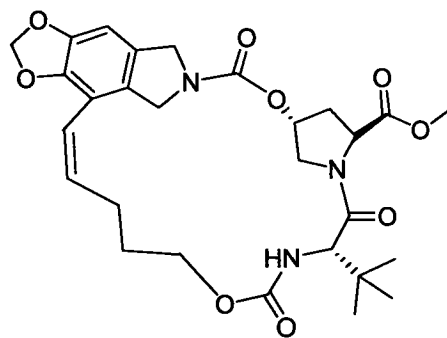
[0175]



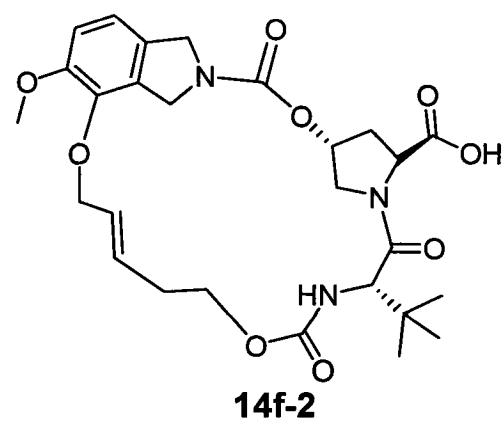
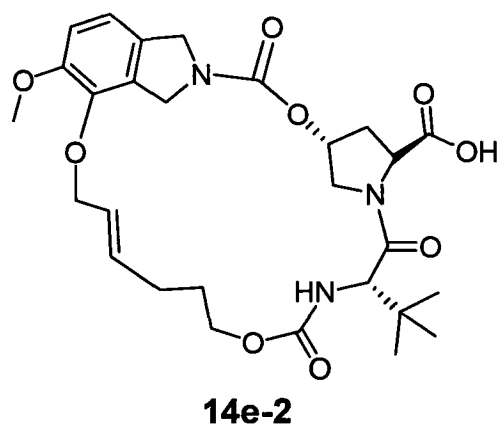
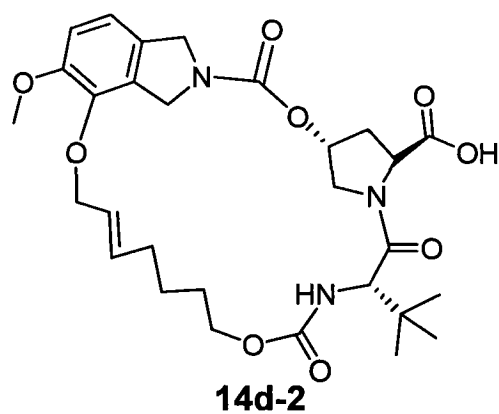
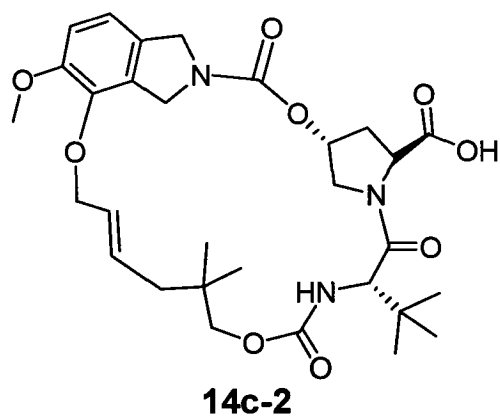
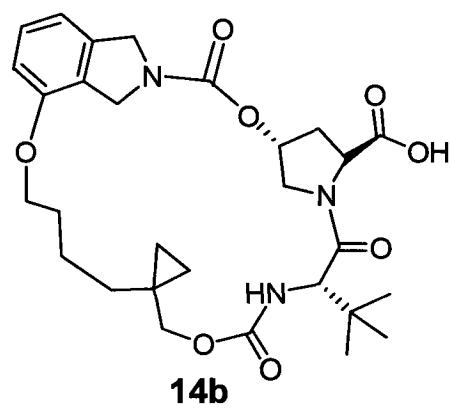
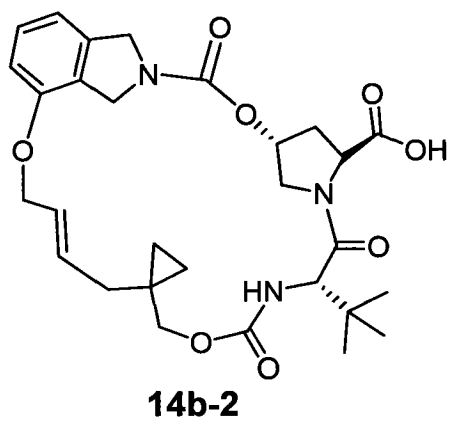
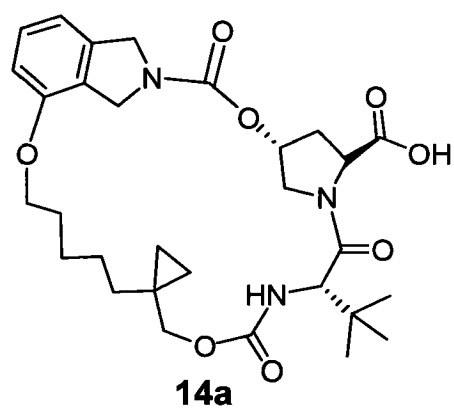
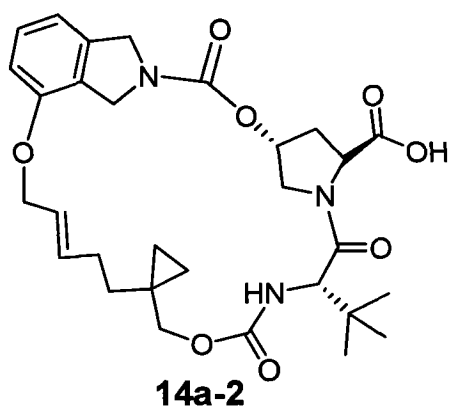
[0176]



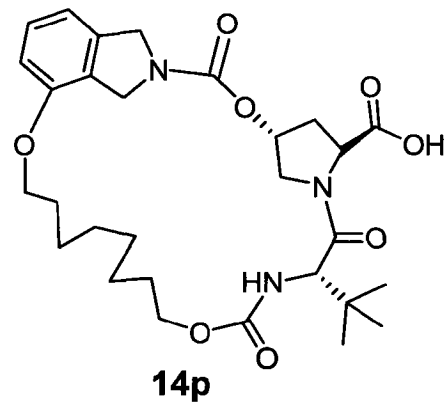
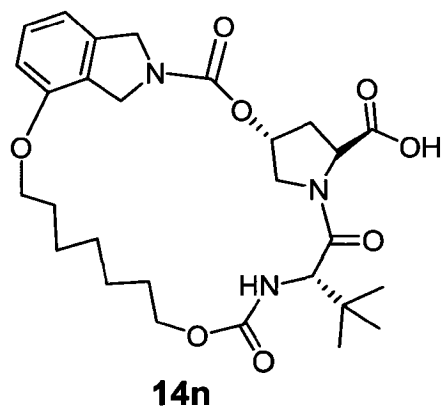
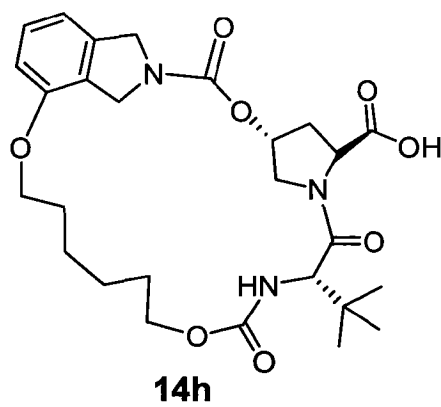
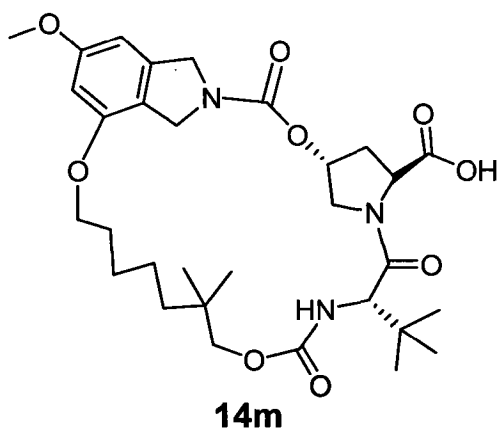
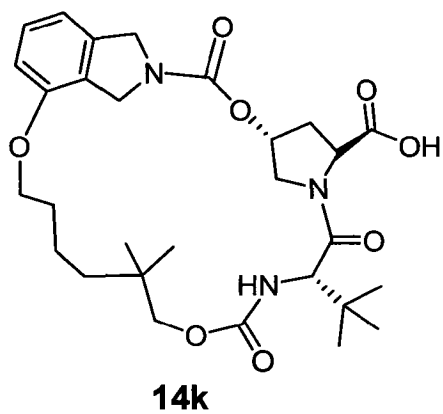
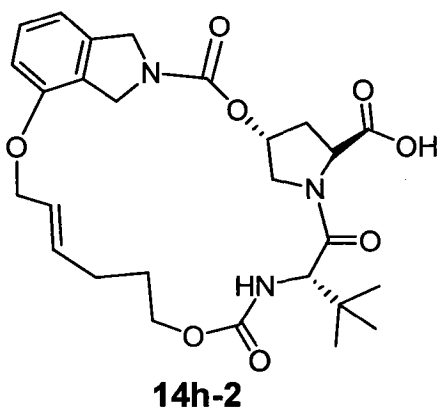
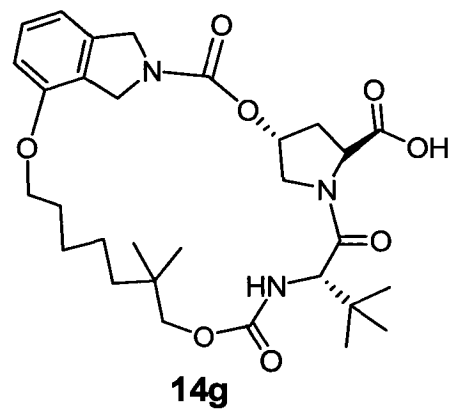
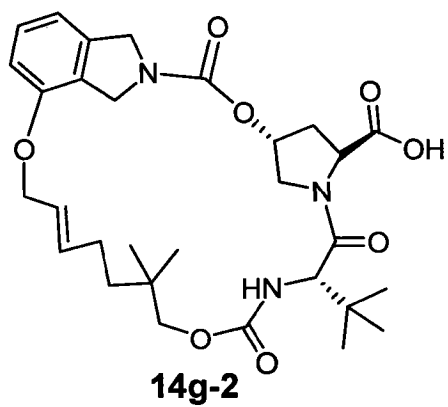
[0177]

**14v****14w****14x****14y****14z****12ah**

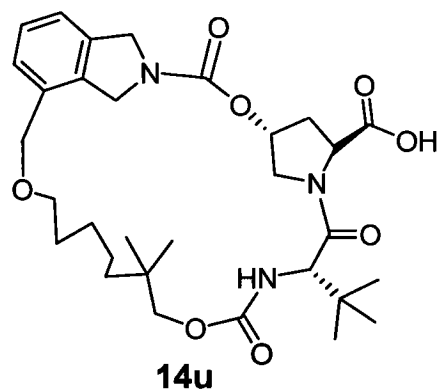
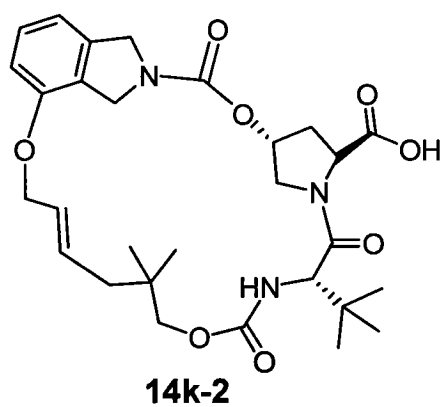
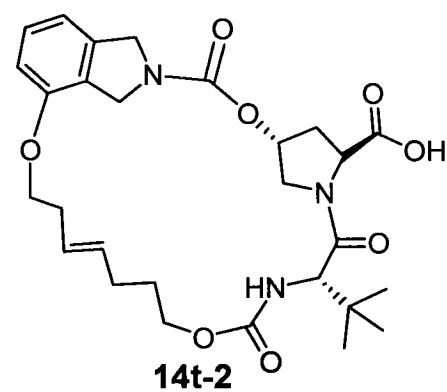
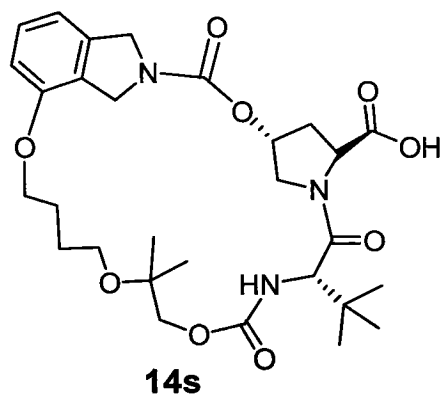
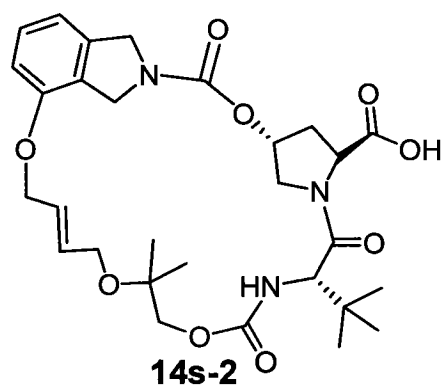
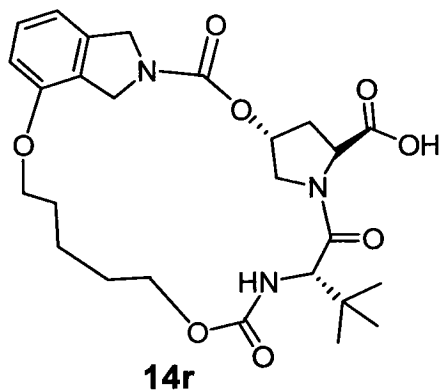
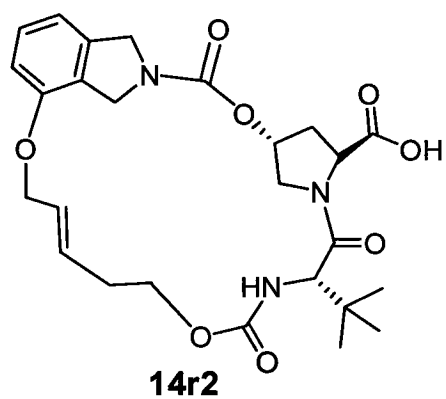
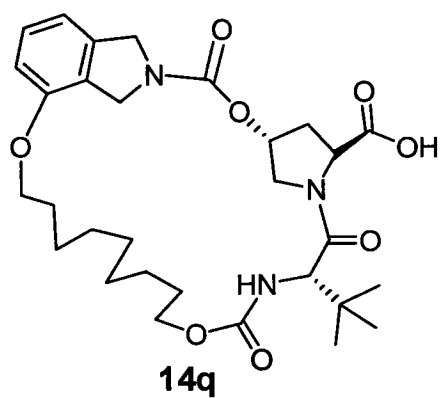
[0178]



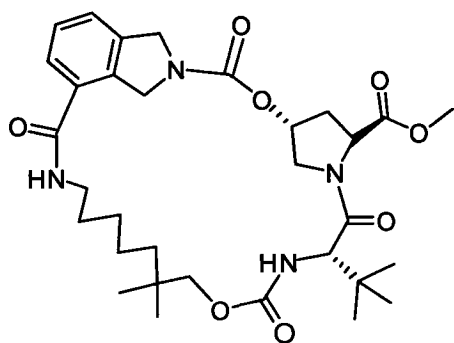
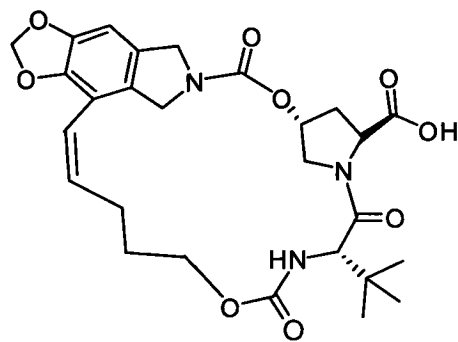
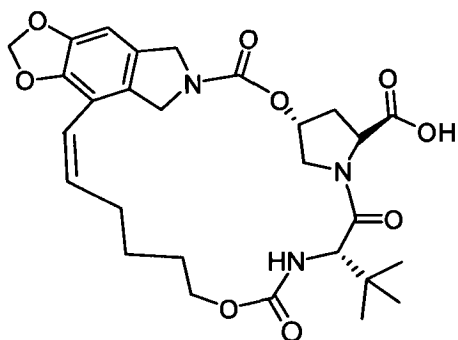
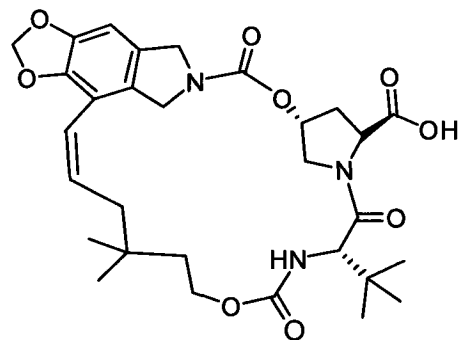
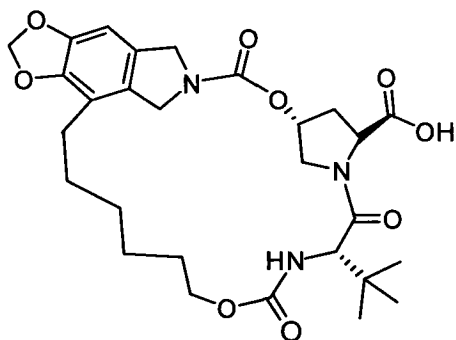
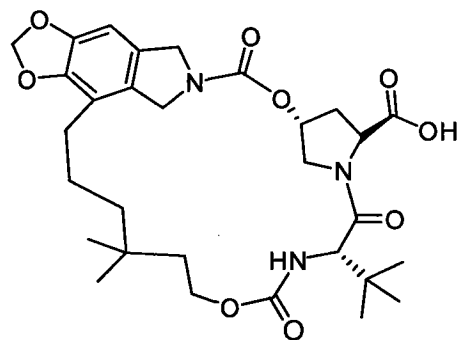
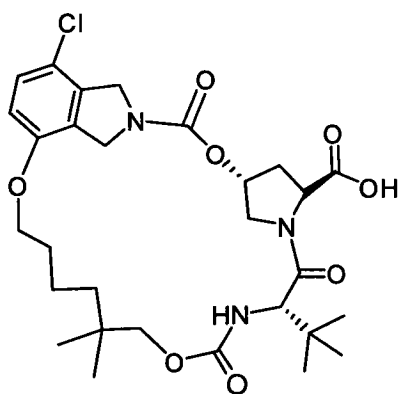
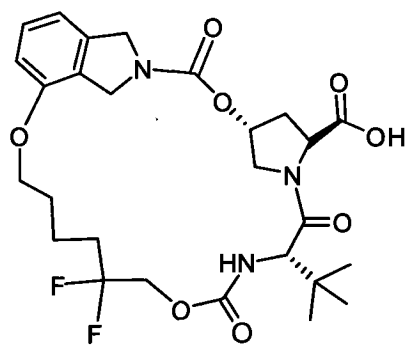
[0179]



[0180]

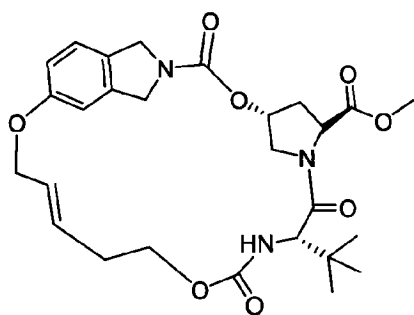
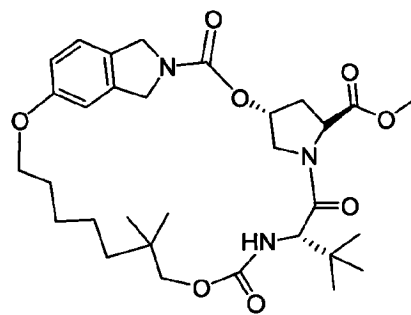
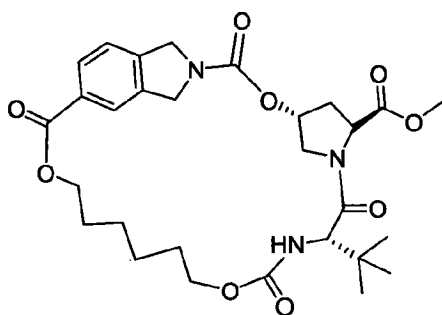
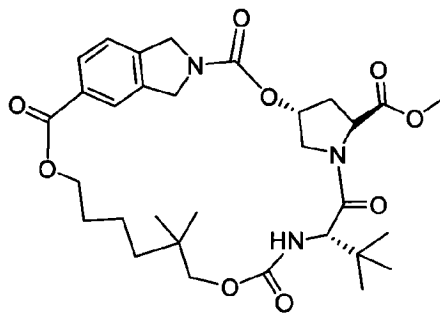
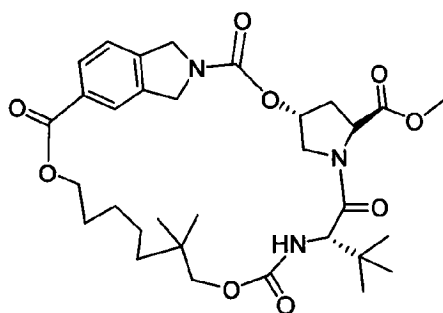
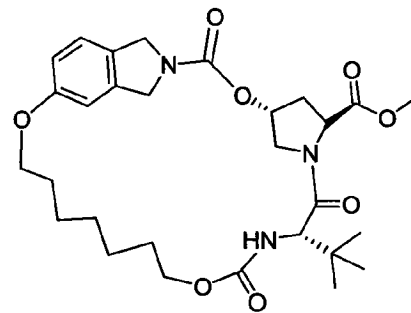
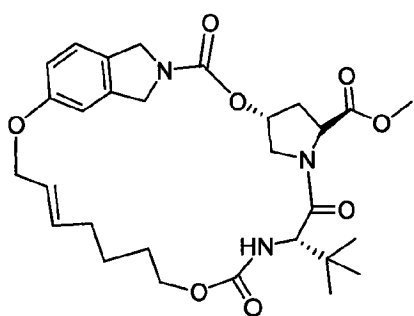
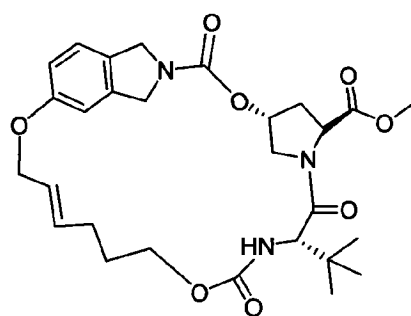


[0181]

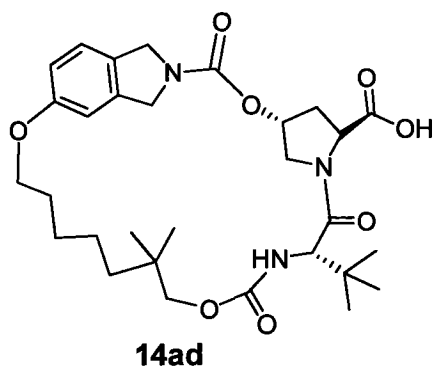
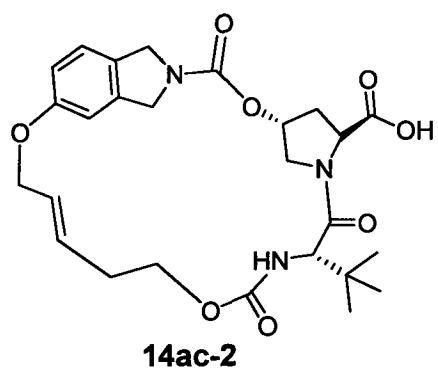
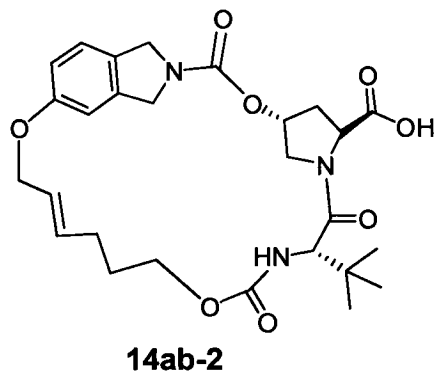
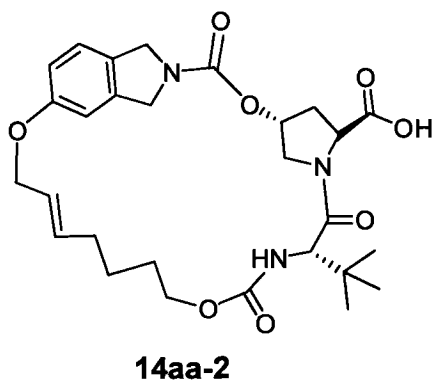
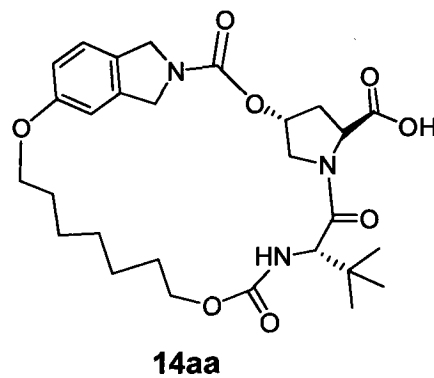
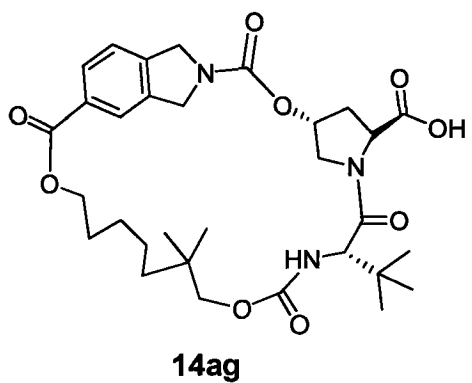
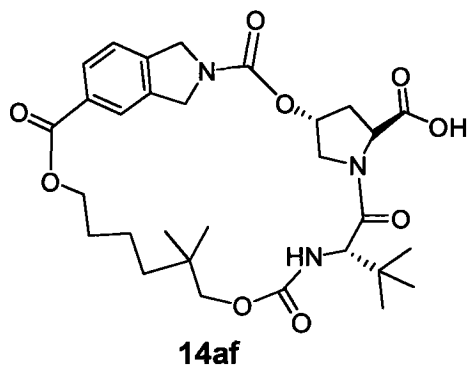
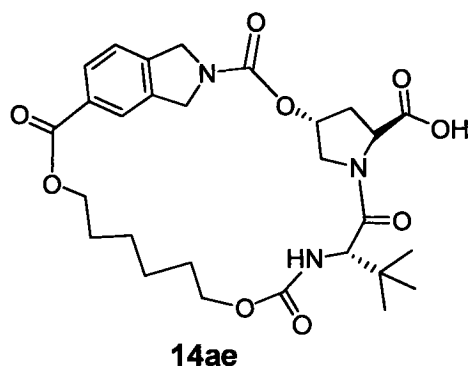
**13z****14ah-2****14ak-2****14am-2****14ak****14am****14ax****14ba**

[0182] 式 IIb 为如下任一结构：

[0183]

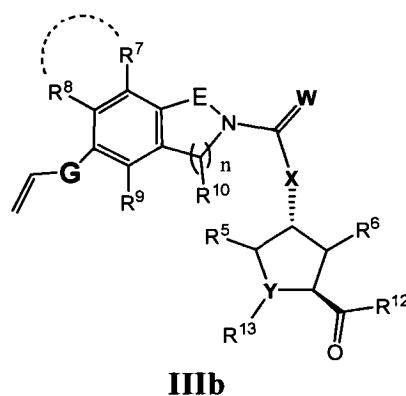
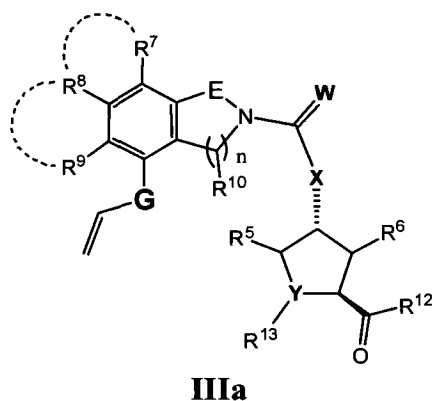
**12ac****13ad****13ae****13af****13ag****13aa****12aa****12ab**

[0184]



[0185] 本发明的第三方面,提供一种制备化合物 Ia 或 Ib 的中间体化合物 IIIa 或 IIIb ;

[0186]



[0187] 在式 IIIa 和 IIIb 中,

[0188] $n = 0, 1$ 或 2 ;

[0189] E 为氧、 $-NRa-$ 、 $-CRbRc-$ 、亚乙基、亚丙基、 C_1-C_6 烷氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基;

[0190] Ra 为氢、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 杂环芳基、 C_1-C_{20} 烷基-羰基、 C_1-C_{20} 烷氧基-羰基、 C_6-C_{20} 芳氧基-羰基、 C_2-C_{20} 杂环氧基-羰基、氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基-氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基-氨基磺酰基、 C_2-C_{20} 杂环-氨基磺酰基、或 C_6-C_{20} 芳基-氨基磺酰基;

[0191] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷硫基、 C_1-C_{20} 烷氧基-羰基、 C_6-C_{20} 芳氧基、 C_6-C_{20} 芳氧基-羰基、 C_2-C_{20} 杂环氧基-羰基、 C_2-C_{20} 杂环芳基、 C_1-C_{20} 烷基氨基、 C_2-C_{20} 杂环氨基、 C_6-C_{20} 芳基氨基、氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基-氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_{20} 烷基-羰基氨基、 C_1-C_{20} 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{20} 杂环磺酰胺基、 C_6-C_{20} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_{20} 烷基-氨基磺酰胺基;

[0192] G 为氧、硫、砜基、 $-NRa-$ 、 $-OC(Rb)(Rc)-$ 、 $-SC(Rb)(Rc)-$ 、 $-N(Ra)C(Rb)(Rc)-$ 、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷基氨基、 C_1-C_{20} 烷氧基-羰基、羰基、羰基氨基或 C_1-C_{20} 烷基-羰基氨基; 当 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时, G 为亚甲基或不存在(即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接);

[0193] W 为氧或硫;

[0194] X 为氧、硫、氮或 $-NRa-$; 其中, Ra 的定义与上述 E 和 G 中的 Ra 相同;

[0195] Y 为氮(N)或 CH;

[0196] R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷基氨基、 C_2-C_{20} 杂环氨基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_6-C_{20} 芳基氨基、 C_1-C_{20} 烷基磺酰氨基、 C_2-C_{20} 杂环磺酰氨基、 C_6-C_{20} 芳基磺酰氨基、或 C_1-C_{20} 烷基氨基磺酰氨基;

[0197] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、 C_1-C_{20} 烷基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷硫基、 C_1-C_{20} 烷氧基-羰基、氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基-氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_{20} 烷基-羰基氨基、 C_2-C_{20} 杂环基氧基-羰基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_6-C_{20} 芳氧基、 C_6-C_{20} 芳氧基-羰基、或 C_2-C_{20} 杂环基; 其中, R^7 与 R^8 和 / 或 R^8 与 R^9 之间可以相互连接成环状结构;

[0198] R^{10} 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲基、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷硫基、 C_1-C_{20} 烷氧基-羰基、 C_1-C_{20} 烷基氨基-羰基、 C_1-C_{20} 烷基-羰基氨基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_6-C_{20} 芳氧基、 C_6-C_{20} 芳氧基-羰基或 C_2-C_{20} 杂环;

[0199] R^{12} 为氢(H)、羟基(OH)、氨基(NH_2)、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_3-C_{20}

环烷基氧基、 C_1-C_{20} 烷基氨基、 C_3-C_{20} 环烷基氨基、 C_2-C_{20} 杂环氨基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_6-C_{20} 芳氨基、 C_3-C_{20} 杂环芳氨基、 C_1-C_{20} 烷基磺酰胺基、 C_3-C_{20} 环烷基磺酰胺基、 C_6-C_{20} 芳基磺酰胺基、 C_1-C_{20} 烷基氧基磺酰胺基、 C_3-C_{20} 环烷基氧基磺酰胺基、 C_6-C_{20} 芳氧基磺酰胺基、 C_1-C_{20} 烷基氨基磺酰胺基、 C_3-C_{20} 环烷基氨基磺酰胺基、或 C_6-C_{20} 芳氨基磺酰胺基；

[0200] R^{13} 为氢、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 杂环芳基、 C_1-C_{20} 烷基 - 羰基、 C_6-C_{20} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_{20} 杂环氧基 - 羰基、 C_1-C_{20} 烷基 - 氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基 - 氨基磺酰基、 C_2-C_{20} 杂环氨基磺酰基、或 C_6-C_{20} 芳基 - 氨基磺酰基。

[0201] 本发明中, 较佳的, 在式 IIIa 或 IIIb 中,

[0202] $n = 0, 1$ 或 2 ;

[0203] E 为氧、 $-NRa-$ 、 $-CRbRc-$ 、亚乙基、亚丙基、 C_1-C_6 烷基氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基；

[0204] Ra 为氢、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_2-C_{15} 杂环芳基、 C_1-C_{15} 烷基 - 羰基、 C_1-C_{15} 烷基氧基 - 羰基、 C_6-C_{15} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_{15} 杂环氧基 - 羰基、氨基羰基、 C_1-C_{15} 烷基 - 氨基羰基、 C_1-C_{15} 烷基 - 氨基磺酰基、 C_2-C_{15} 杂环 - 氨基磺酰基、或 C_6-C_{15} 芳基 - 氨基磺酰基；

[0205] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_1-C_{15} 烷基氧基、 C_1-C_{15} 烷基硫基、 C_1-C_{15} 烷基氧基 - 羰基、 C_6-C_{15} 芳氧基、 C_6-C_{15} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_{15} 杂环氧基 - 羰基、 C_2-C_{15} 杂环芳基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_2-C_{15} 杂环氨基、 C_6-C_{15} 芳基氨基、氨基羰基、 C_1-C_{15} 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_{15} 烷基 - 羰基氨基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{15} 杂环磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_{15} 烷基 - 氨基磺酰胺基；

[0206] G 为氧、硫、砜基、 $-NRa-$ 、 $-OC(Rb)(Rc)-$ 、 $-SC(Rb)(Rc)-$ 、 $-N(Ra)C(Rb)(Rc)-$ 、 C_1-C_{15} 烷基氧基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_1-C_{15} 烷基氧基 - 羰基、羰基、羰基氨基或 C_1-C_8 烷基 - 羰基氨基；当 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时, G 为亚甲基或不存在（即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接）；

[0207] W 为氧或硫；

[0208] X 为氧、硫、氮或 $-NRa-$ ；其中, Ra 的定义与上述 E 和 G 中的 Ra 相同；

[0209] Y 为氮 (N) 或 CH；

[0210] R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_1-C_{15} 烷基氧基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_2-C_{15} 杂环氨基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳基氨基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{15} 杂环磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_{15} 烷基氨基磺酰胺基；

[0211] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_1-C_{15} 烷基氧基、 C_1-C_{15} 烷基硫基、 C_1-C_{15} 烷基氧基 - 羰基、氨基羰基、 C_1-C_{15} 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_{15} 烷基 - 羰基氨基、 C_2-C_{15} 杂环基氧基羰基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳氧基、 C_6-C_{15} 芳氧基羰基、或 C_2-C_{15} 杂环基；

[0212] 其中, R^7 与 R^8 和 / 或 R^8 与 R^9 之间可以相互连接成环状结构；

[0213] R^{10} 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_1-C_{15} 烷基氧基、 C_1-C_{15} 烷基硫基、 C_1-C_{15} 烷基氧基 - 羰基、 C_1-C_{15} 烷基氨基 - 羰基、 C_1-C_{15} 烷基 - 羰基氨基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳氧基、 C_6-C_{15} 芳氧基 - 羰基或 C_2-C_{15} 杂环；

[0214] R^{12} 为氢 (H)、羟基 (OH)、氨基 (NH₂)、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_1-C_{15} 烷基氧基、 C_3-C_{15}

环烷基氧基、 C_1-C_{15} 烷基氨基、 C_3-C_{15} 环烷基氨基、 C_2-C_{15} 杂环氨基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_6-C_{15} 芳氨基、 C_3-C_{15} 杂环芳氨基、 C_1-C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_3-C_{15} 环烷基磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳基磺酰胺基、 C_1-C_{15} 烷基氧基磺酰胺基、 C_3-C_{15} 环烷基氧基磺酰胺基、 C_6-C_{15} 芳氧基磺酰胺基、 C_1-C_{15} 烷基氨基磺酰胺基、 C_3-C_{15} 环烷基氨基磺酰胺基、或 C_6-C_{15} 芳氨基磺酰胺基；

[0215] R^{13} 为氢、 C_1-C_{15} 烷基、 C_3-C_{15} 环烷基、 C_6-C_{15} 芳基、 C_2-C_{15} 杂环芳基、 C_1-C_{15} 烷基 - 羰基、 C_6-C_{15} 芳氧基羰基、 C_2-C_{15} 杂环氧基羰基、 C_1-C_{15} 烷基 - 氨基羰基、 C_1-C_{15} 烷基 - 氨基磺酰基、 C_2-C_{15} 杂环氨基磺酰基、或 C_6-C_{15} 芳基 - 氨基磺酰基。

[0216] 本发明中, 最佳的, 在式 IIIa 或 IIIb 中,

[0217] $n = 0, 1$ 或 2 ;

[0218] E 为氧、 $-NRa-$ 、 $-CRbRc-$ 、亚乙基、亚丙基、 C_1-C_6 烷氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基；

[0219] Ra 为氢、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_2-C_8 杂环芳基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、 C_6-C_{12} 芳氧基羰基、 C_2-C_8 杂环氧基羰基、氨基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 氨基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 氨基磺酰基、 C_2-C_8 杂环 - 氨基磺酰基、或 C_6-C_{12} 芳基 - 氨基磺酰基；

[0220] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{12} 芳氧基、 C_6-C_{12} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_8 杂环氧基 - 羰基、 C_2-C_{12} 杂环芳基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_2-C_8 杂环氨基、 C_6-C_{12} 芳基氨基、氨基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基氨基、 C_1-C_8 烷基磺酰胺基、 C_2-C_8 杂环磺酰氨基、 C_6-C_{12} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_8 烷基 - 氨基磺酰胺基；

[0221] G 为氧、硫、砜基、 $-NRa-$ 、 $-OC(Rb)(Rc)-$ 、 $-SC(Rb)(Rc)-$ 、 $-N(Ra)C(Rb)(Rc)-$ 、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、羰基、羰基氨基或 C_1-C_8 烷基 - 羰基氨基；当 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时, G 为亚甲基或不存在 (即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接)；

[0222] W 为氧或硫；

[0223] X 为氧、硫、氮或 $-NRa-$ ；其中, Ra 的定义与上述 E 和 G 中的 Ra 相同；

[0224] Y 为氮 (N) 或 CH；

[0225] R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_2-C_8 杂环氨基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_6-C_{12} 芳基氨基、 C_1-C_8 烷基磺酰胺基、 C_2-C_8 杂环磺酰胺基、 C_6-C_{12} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_8 烷基氨基磺酰胺基；

[0226] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、氨基羰基、 C_1-C_8 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基氨基、 C_2-C_8 杂环基氧基羰基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_6-C_{12} 芳氧基、 C_6-C_{12} 芳氧基羰基、或 C_2-C_8 杂环基；其中, R^7 与 R^8 和 / 或 R^8 与 R^9 之间可以相互连接成环状结构；

[0227] R^{10} 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷氧基 - 羰基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基、 C_1-C_8 烷基 - 羰基氨基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_6-C_{12} 芳氧基、 C_6-C_{12} 芳氧基 - 羰基或 C_2-C_8 杂环；

[0228] R^{12} 为氢 (H)、羟基 (OH)、氨基 (NH₂)、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_3-C_8 环烷基氧基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_3-C_8 环烷基氨基、 C_2-C_8 杂环氨基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_6-C_{12} 芳氨基、 C_3-C_{12} 杂环芳氨基、 C_1-C_8 烷基磺酰胺基、 C_3-C_8 环烷基磺酰胺基、 C_6-C_{12} 芳基磺酰胺基、 C_1-C_8

烷氧基磺酰胺基、C₃-C₈ 环烷氧基磺酰胺基、C₆-C₁₂ 芳氧基磺酰胺基、C₁-C₈ 烷氨基磺酰胺基、C₃-C₈ 环烷氨基磺酰胺基、或 C₆-C₁₂ 芳氨基磺酰胺基；

[0229] R¹³ 为氢、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基、C₂-C₁₂ 杂环芳基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、C₆-C₁₂ 芳氧基羰基、C₂-C₈ 杂环氧基羰基、C₁-C₈ 烷基-氨基羰基、C₁-C₈ 烷基-氨基磺酰基、C₂-C₈ 杂环氨基磺酰基、或 C₆-C₁₂ 芳基-氨基磺酰基。

[0230] 本发明中,进一步优选的,式 IIIa 或 IIIb 中,

[0231] n = 1；

[0232] E 为亚甲基 (-CH₂-)、；

[0233] G 为氧、硫、-SCH₂-、-N(Ra)CH₂-、-NRa-、亚甲基 (-CH₂-)、-OCH₂-、-CH₂OCH₂-、C₁-C₃ 烷氧基-羰基、羰基氨基或 C₁-C₃ 烷基-羰基氨基；当 R⁷ 与 R⁸ 或 R⁸ 与 R⁹ 之间相互连接成环状结构时,G 为亚甲基或不存在（即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接）；其中,Ra 为氢、甲基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基或 C₁-C₆ 烷氧基-羰基；

[0234] W 和 X 均为氧 (O)；

[0235] Y 为氮 (N)；

[0236] R⁵ 和 R⁶ 各自独立地为氢；

[0237] R⁷、R⁸ 和 R⁹ 各自独立地为氢、卤素、C₁-C₃ 烷基、或 C₁-C₃ 烷氧基；

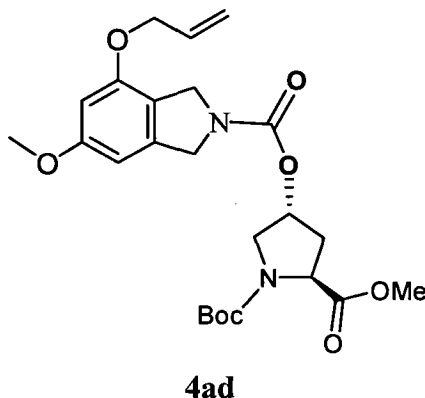
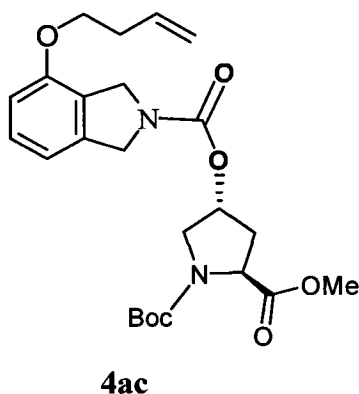
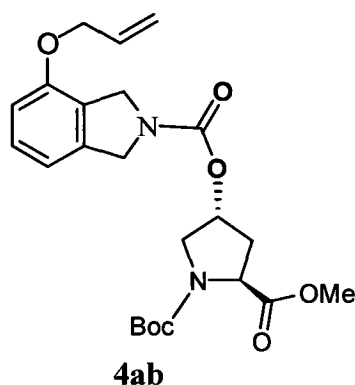
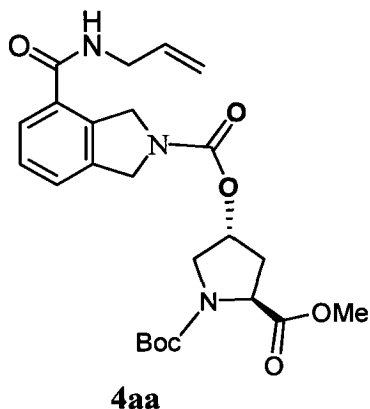
[0238] R¹⁰ 为氢；

[0239] R¹² 为羟基 (OH)、或 C₁-C₃ 烷氧基、。

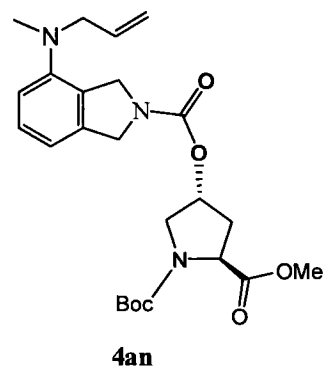
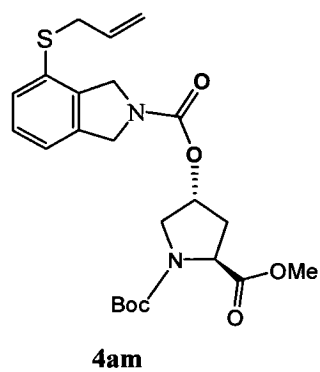
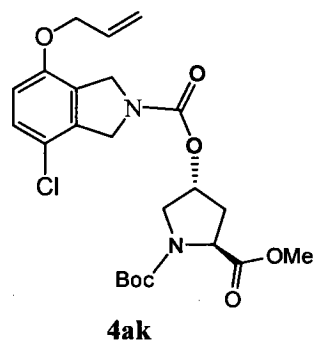
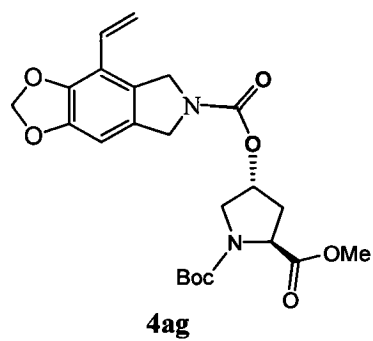
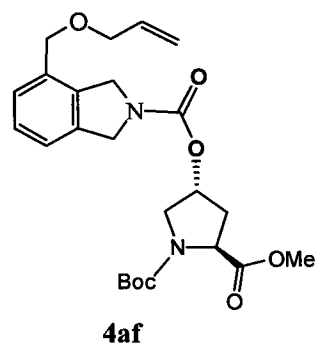
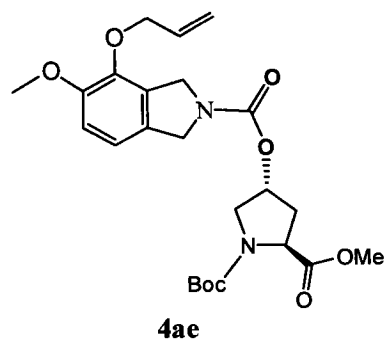
[0240] R¹³ 为氢、C₁-C₆ 烷基-羰基或 C₁-C₆ 烷氧基-羰基。

[0241] 本发明中,最佳的式 IIIa 为如下任一结构：

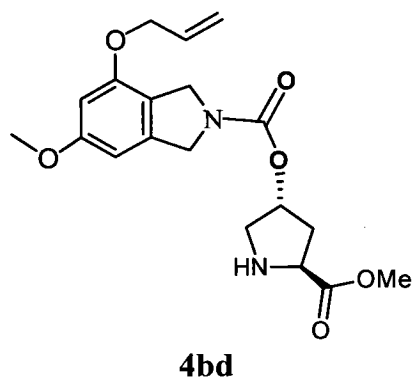
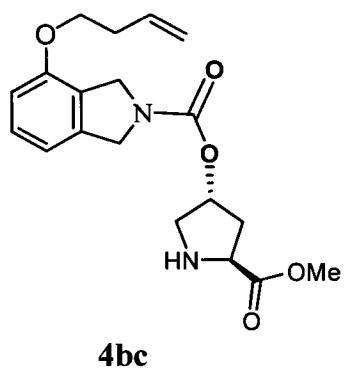
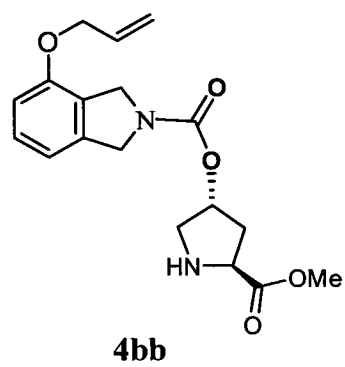
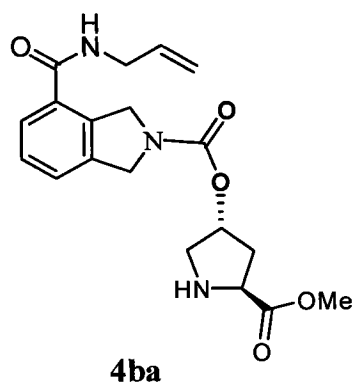
[0242]



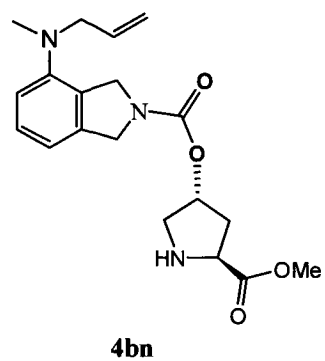
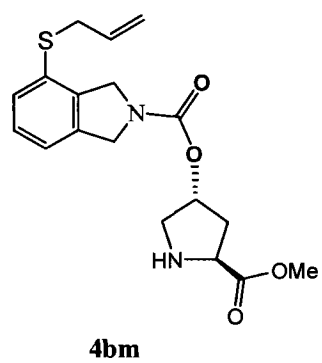
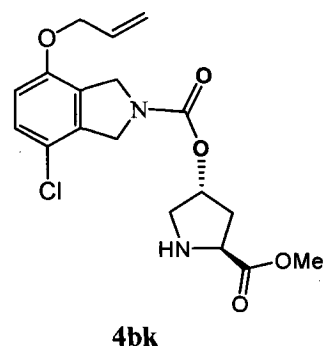
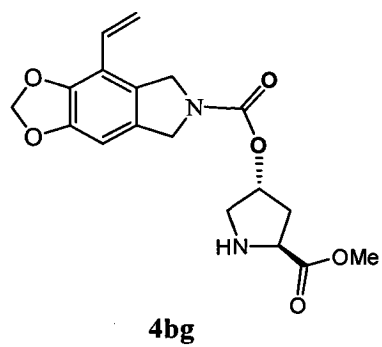
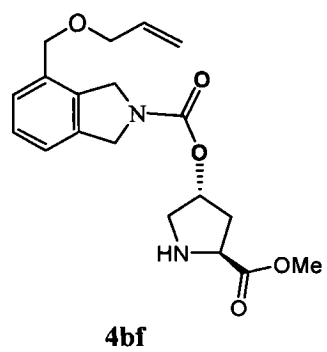
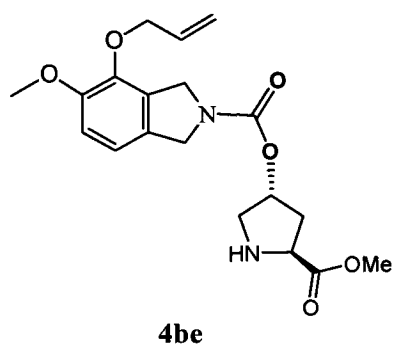
[0243]



[0244]

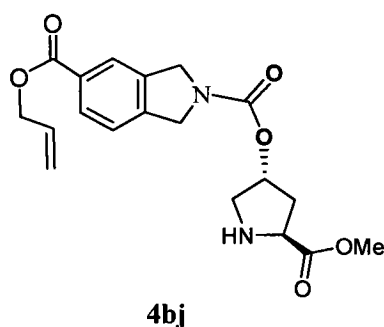
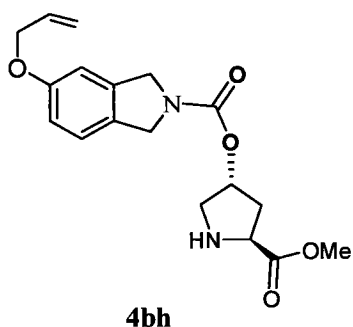
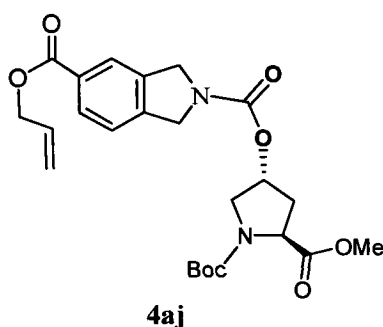
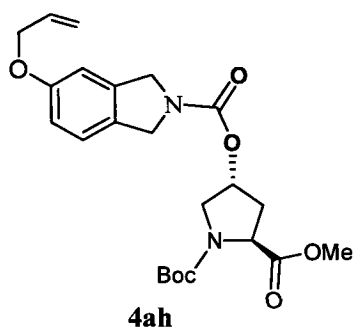


[0245]



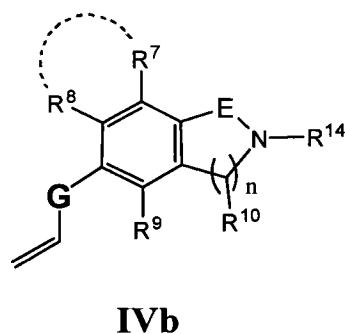
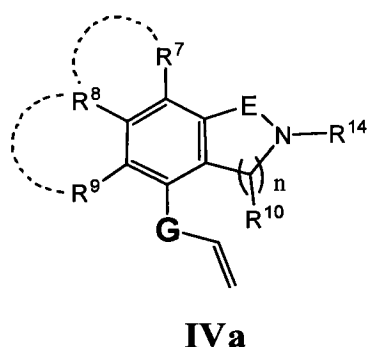
[0246] 式 IIIb 为如下任一结构：

[0247]



[0248] 本发明的第四方面,是提供一种制备化合物 Ia 或 Ib 的中间体化合物 IVa 或 IVb ;

[0249]



[0250] 在式 IVa 或 IVb 中,

[0251] $n = 0, 1$ 或 2 ;

[0252] E 为氧、 $-NRa-$ 、 $-CRbRc-$ 、亚乙基、亚丙基、 C_1-C_6 烷氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基 ;

[0253] Ra 为氢、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_2-C_{20} 杂环芳基、 C_1-C_{20} 烷基 - 羰基、 C_1-C_{20} 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{20} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_{20} 杂环氧基 - 羰基、氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基 - 氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基 - 氨基磺酰基、 C_2-C_{20} 杂环 - 氨基磺酰基、或 C_6-C_{20} 芳基 - 氨基磺酰基 ;

[0254] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{20} 环烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷硫基、 C_1-C_{20} 烷氧基 - 羰基、 C_6-C_{20} 芳氧基、 C_6-C_{20} 芳氧基 - 羰基、 C_2-C_{20} 杂环氧基 - 羰基、 C_2-C_{20} 杂环芳基、 C_1-C_{20} 烷基氨基、 C_2-C_{20} 杂环氨基、 C_6-C_{20} 芳基氨基、氨基羰基、 C_1-C_{20} 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、 C_1-C_{20} 烷基 - 羰基氨基、 C_1-C_{20} 烷基磺酰胺基、 C_2-C_{20} 杂环 - 磺酰胺基、 C_6-C_{20} 芳基磺酰胺基、或 C_1-C_{20} 烷基 - 氨基磺酰胺基 ;

[0255] G 为氧、硫、砜基、 $-NRa-$ 、 $-OC(Rb)(Rc)-$ 、 $-SC(Rb)(Rc)-$ 、 $-N(Ra)C(Rb)(Rc)-$ 、 C_1-C_{20} 烷氧基、 C_1-C_{20} 烷基氨基、 C_1-C_{20} 烷氧基 - 羰基、羰基、羰基氨基或 C_1-C_{20} 烷基 - 羰基氨基 ; 当

R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时, G 为亚甲基或不存在(即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接);

[0256] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 烷氧基、 C_1 - C_{20} 烷硫基、 C_1 - C_{20} 烷氧基-羰基、氨基羰基、 C_1 - C_{20} 烷基-氨基羰基、羰基氨基、 C_1 - C_{20} 烷基-羰基氨基、 C_2 - C_{20} 杂环基氧基-羰基、 C_6 - C_{20} 芳基、 C_6 - C_{20} 芳氧基、 C_6 - C_{20} 芳氧基-羰基、或 C_2 - C_{20} 杂环基;其中, R^7 与 R^8 和 / 或 R^8 与 R^9 之间可以相互连接成环状结构;

[0257] R^{10} 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲基、 C_1 - C_{20} 烷基、 C_3 - C_{20} 环烷基、 C_1 - C_{20} 烷氧基、 C_1 - C_{20} 烷硫基、 C_1 - C_{20} 烷氧基-羰基、 C_1 - C_{20} 烷氨基-羰基、 C_1 - C_{20} 烷基-羰基氨基、 C_6 - C_{20} 芳基、 C_6 - C_{20} 芳氧基、 C_6 - C_{20} 芳氧基-羰基或 C_2 - C_{20} 杂环;

[0258] R^{14} 为氢、 C_1 - C_{20} 烷基、 C_3 - C_{20} 环烷基、 C_6 - C_{20} 芳基、 C_2 - C_{20} 杂环芳基、 C_1 - C_{20} 烷氧基-羰基、 C_6 - C_{20} 芳氧基-羰基、 C_2 - C_{20} 杂环氧基-羰基、 C_1 - C_{20} 烷基-氨基羰基、 C_1 - C_{20} 烷基-氨基磺酰基、 C_2 - C_{20} 杂环氨基磺酰基、或 C_6 - C_{20} 芳氨基磺酰基。

[0259] 本发明中, 较佳的, 在式 IVa 或 IVb 中,

[0260] $n = 0, 1$ 或 2 ;

[0261] E 为氧、-NRa-、-CRbRc-、亚乙基、亚丙基、 C_1 - C_6 烷氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基;

[0262] Ra 为氢、 C_1 - C_{15} 烷基、 C_3 - C_{15} 环烷基、 C_6 - C_{15} 芳基、 C_2 - C_{15} 杂环芳基、 C_1 - C_{15} 烷基-羰基、 C_1 - C_{15} 烷氧基-羰基、 C_6 - C_{15} 芳氧基-羰基、 C_2 - C_{15} 杂环氧基-羰基、氨基羰基、 C_1 - C_{15} 烷基-氨基羰基、 C_1 - C_{15} 烷基-氨基磺酰基、 C_2 - C_{15} 杂环氨基磺酰基、或 C_6 - C_{15} 芳基-氨基磺酰基;

[0263] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、 C_1 - C_{15} 烷基、 C_3 - C_{15} 环烷基、 C_6 - C_{15} 芳基、 C_1 - C_{15} 烷氧基、 C_1 - C_{15} 烷硫基、 C_1 - C_{15} 烷氧基-羰基、 C_6 - C_{15} 芳氧基、 C_6 - C_{15} 芳氧基-羰基、 C_2 - C_{15} 杂环氧基-羰基、 C_2 - C_{15} 杂环芳基、 C_1 - C_{15} 烷基氨基、 C_2 - C_{15} 杂环氨基、 C_6 - C_{15} 芳基氨基、氨基羰基、 C_1 - C_{15} 烷基-氨基羰基、羰基氨基、 C_1 - C_{15} 烷基-羰基氨基、 C_1 - C_{15} 烷基磺酰胺基、 C_2 - C_{15} 杂环磺酰胺基、 C_6 - C_{15} 芳基磺酰胺基、或 C_1 - C_{15} 烷基-氨基磺酰胺基;

[0264] G 为氧、硫、砜基、-NRa-、-OC(Rb)(Rc)-、-SC(Rb)(Rc)-、-N(Ra)C(Rb)(Rc)-、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基氨基、 C_1 - C_8 烷氧基-羰基、羰基、羰基氨基或 C_1 - C_8 烷基-羰基氨基;当 R^7 与 R^8 或 R^8 与 R^9 之间相互连接成环状结构时, G 为亚甲基或不存在(即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接);

[0265] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、 C_1 - C_{15} 烷基、 C_1 - C_{15} 烷氧基、 C_1 - C_{15} 烷硫基、 C_1 - C_{15} 烷氧基-羰基、氨基羰基、 C_1 - C_{15} 烷基-氨基羰基、羰基氨基、 C_1 - C_{15} 烷基-羰基氨基、 C_2 - C_{15} 杂环基氧基-羰基、 C_6 - C_{15} 芳基、 C_6 - C_{15} 芳氧基、 C_6 - C_{15} 芳氧基-羰基、或 C_2 - C_{15} 杂环基;

[0266] 其中, R^7 与 R^8 和 / 或 R^8 与 R^9 之间可以相互连接成环状结构;

[0267] R^{10} 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲基、 C_1 - C_{15} 烷基、 C_3 - C_{15} 环烷基、 C_1 - C_{15} 烷氧基、 C_1 - C_{15} 烷硫基、 C_1 - C_{15} 烷氧基-羰基、 C_1 - C_{15} 烷氨基-羰基、 C_1 - C_{15} 烷基-羰基氨基、 C_6 - C_{15} 芳基、 C_6 - C_{15} 芳氧基、 C_6 - C_{15} 芳氧基-羰基或 C_2 - C_{15} 杂环;

[0268] R^{14} 为氢、 C_1 - C_{15} 烷基、 C_3 - C_{15} 环烷基、 C_6 - C_{15} 芳基、 C_2 - C_{15} 杂环芳基、 C_1 - C_{15} 烷氧基-羰基、 C_6 - C_{15} 芳氧基-羰基、 C_2 - C_{15} 杂环氧基-羰基、 C_1 - C_{15} 烷基-氨基羰基、 C_1 - C_{15} 烷基-氨基

磺酰基、C₂-C₁₅ 杂环氨基磺酰基、或 C₆-C₁₅ 芳氨基磺酰基。

[0269] 本发明中, 最佳的, 在式 IVa 或 IVb 中,

[0270] $n = 0, 1$ 或 2 ;

[0271] E 为氧、-NRa-、-CRbRc-、亚乙基、亚丙基、C₁-C₆ 烷氧基、羰基、氨基羰基、或羰基氨基 ;

[0272] Ra 为氢、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基、C₂-C₈ 杂环芳基、C₁-C₈ 烷基 - 羰基、C₁-C₈ 烷氧基 - 羰基、C₆-C₁₂ 芳氧基 - 羰基、C₂-C₈ 杂环氧基 - 羰基、氨基羰基、C₁-C₈ 烷基 - 氨基羰基、C₁-C₈ 烷基 - 氨基磺酰基、C₂-C₈ 杂环 - 氨基磺酰基、或 C₆-C₁₂ 芳基 - 氨基磺酰基 ;

[0273] Rb 和 Rc 各自独立地为氢、卤素、腈基、硝基、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷硫基、C₁-C₈ 烷氧基 - 羰基、C₆-C₁₂ 芳氧基、C₆-C₁₂ 芳氧基 - 羰基、C₂-C₈ 杂环氧基 - 羰基、C₂-C₁₂ 杂环芳基、C₁-C₈ 烷基氨基、C₂-C₈ 杂环氨基、C₆-C₁₂ 芳基氨基、氨基羰基、C₁-C₈ 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、C₁-C₈ 烷基 - 羰基氨基、C₁-C₈ 烷基磺酰胺基、C₂-C₈ 杂环磺酰胺基、C₆-C₁₂ 芳基磺酰胺基、或 C₁-C₈ 烷基 - 氨基磺酰胺基 ;

[0274] G 为氧、硫、砜基、-NRa-、-OC(Rb)(Rc)-、-SC(Rb)(Rc)-、-N(Ra)C(Rb)(Rc)-、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷基氨基、C₁-C₈ 烷氧基 - 羰基、羰基、羰基氨基或 C₁-C₈ 烷基 - 羰基氨基 ; 当 R⁷ 与 R⁸ 或 R⁸ 与 R⁹ 之间相互连接成环状结构时, G 为亚甲基或不存在 (即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接) ;

[0275] R⁷、R⁸ 和 R⁹ 各自独立地为氢、卤素、羟基、腈基、硝基、三氟甲烷基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷硫基、C₁-C₈ 烷氧基 - 羰基、氨基羰基、C₁-C₈ 烷基 - 氨基羰基、羰基氨基、C₁-C₈ 烷基 - 羰基氨基、C₂-C₈ 杂环基氧基 - 羰基、C₆-C₁₂ 芳基、C₆-C₁₂ 芳氧基、C₆-C₁₂ 芳氧基羰基、或 C₂-C₈ 杂环基 ; 其中, R⁷ 与 R⁸ 和 / 或 R⁸ 与 R⁹ 之间可以相互连接成环状结构 ;

[0276] R¹⁰ 为氢、卤素、羟基、腈基、三氟甲基、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷硫基、C₁-C₈ 烷氧基 - 羰基、C₁-C₈ 烷基 - 羰基、C₁-C₈ 烷基 - 羰基氨基、C₆-C₁₂ 芳基、C₆-C₁₂ 芳氧基、C₆-C₁₂ 芳氧基 - 羰基或 C₂-C₈ 杂环 ;

[0277] R¹⁴ 为氢、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基、C₂-C₁₂ 杂环芳基、C₁-C₈ 烷氧基 - 羰基、C₆-C₁₂ 芳氧基 - 羰基、C₂-C₈ 杂环氧基 - 羰基、C₁-C₈ 烷基 - 氨基羰基、C₁-C₈ 烷基 - 氨基磺酰基、C₂-C₈ 杂环氨基磺酰基、或 C₆-C₁₂ 芳氨基磺酰基。

[0278] 本发明中, 进一步优选的, 式 IVa 或 IVb 中,

[0279] $n = 1$;

[0280] E 为亚甲基 (-CH₂-)、;

[0281] G 为氧、硫、-SCH₂-、-N(Ra)CH₂-、-NRa-、亚甲基 (-CH₂-)、-OCH₂-、-CH₂OCH₂-、C₁-C₃ 烷氧基 - 羰基、羰基氨基或 C₁-C₃ 烷基 - 羰基氨基 ; 当 R⁷ 与 R⁸ 或 R⁸ 与 R⁹ 之间相互连接成环状结构时, G 为亚甲基或不存在 (即“.....”与多元杂环中的苯基直接连接) ; 其中, Ra 为氢、甲基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基或 C₁-C₆ 烷氧基 - 羰基 ;

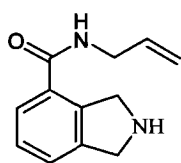
[0282] R⁷、R⁸ 和 R⁹ 各自独立地为氢、卤素、C₁-C₃ 烷基、或 C₁-C₃ 烷氧基 ;

[0283] R¹⁰ 为氢 ;

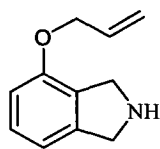
[0284] R¹⁴ 为氢、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基 - 羰基。

[0285] 本发明中, 最佳的, 式 IVa 为如下任一结构 :

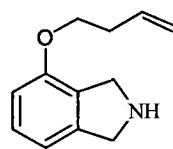
[0286]



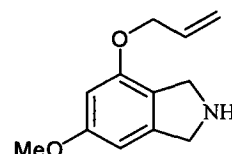
V-1



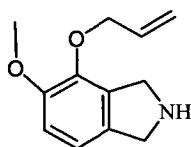
V-2



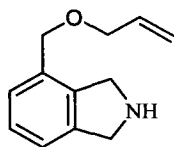
V-3



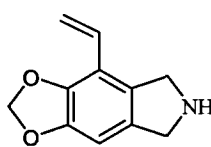
V-4



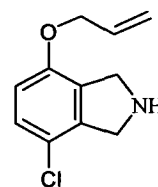
V-5



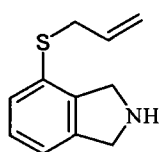
V-6



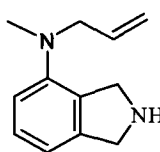
V-7



V-10



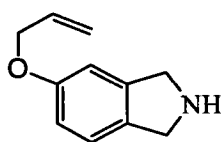
V-11



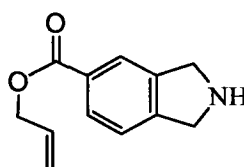
V-12

[0287] 式 IVb 为如下任一结构：

[0288]



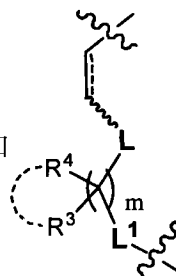
V-8



V-9

[0289] 本发明中,要特别说明的是,本领域技术人员可以理解,上述对于基团的描述中,

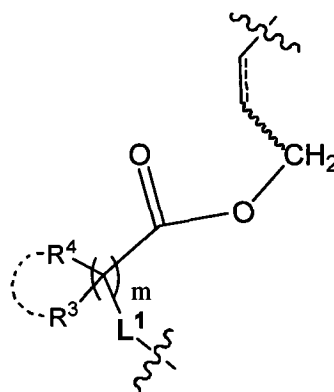
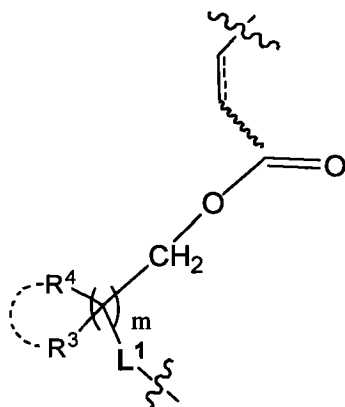
任何位于两个基团之间,且包含两种以上基团的基团,如



中, L 位于两个基团之

间,当 L 为“甲氧基-羰基”时,“甲氧基-羰基”与母体的连接方式包含两种方向,即甲氧基-羰基和羰基-氧甲基,如下所示：

[0290]



[0291] 接下来,对本发明涉及的化合物的制备方法做进一步的介绍:

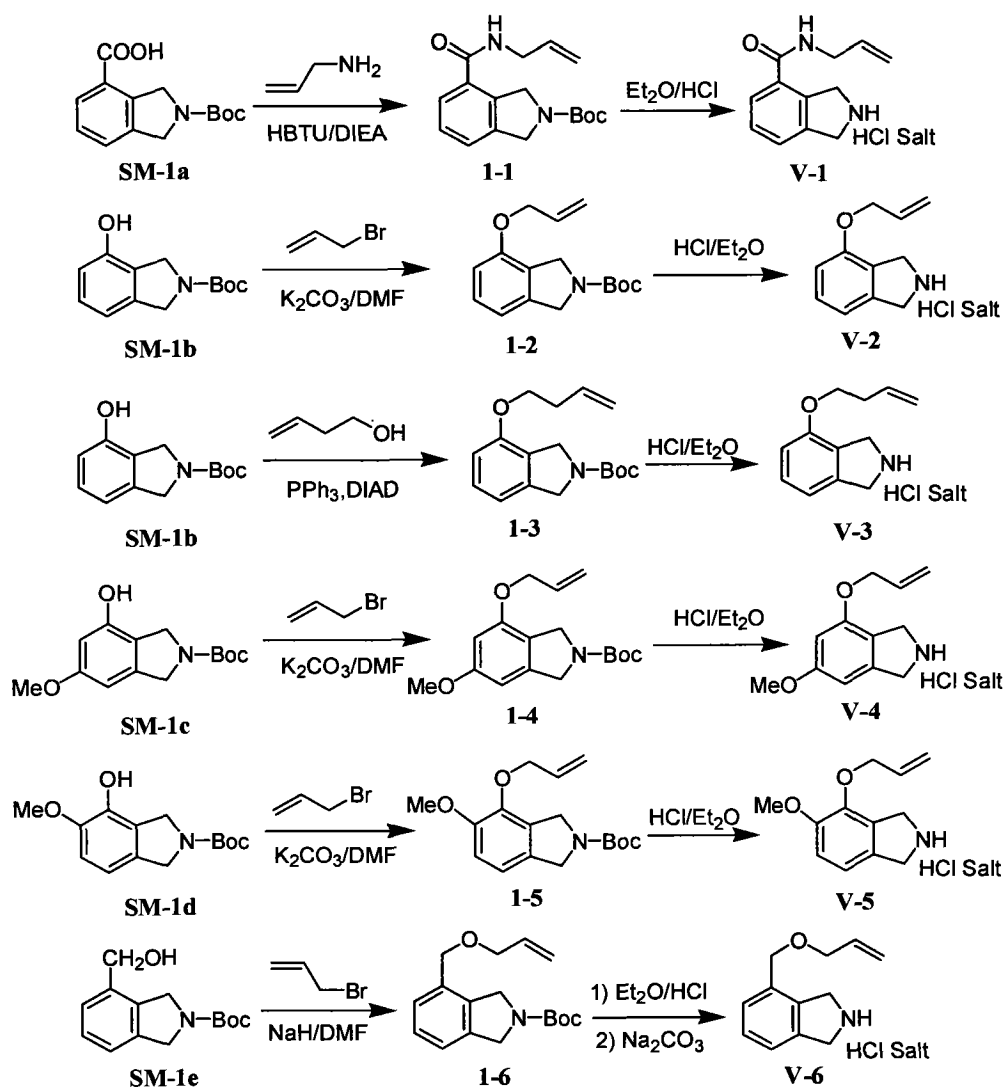
[0292] 本发明的关键创新点是首先合成出了新型杂环单体 V1-V12,由此合成出 IIIa-IIIb 杂环中间体,再分别通过三步反应合成出式 IIa-IIb 的大环状化合物,然后通过酰胺化合成了式 Ia-Ib 化合物。

[0293] 本发明中,制备各类新化合物涉及的反应路线,方法及条件均为本领域常规路线、方法和条件,根据本发明公开的下述的制备方法,本领域技术人员可采用与之相同的原理和方法,制得本发明的各通式化合物涉及的具体化合物。

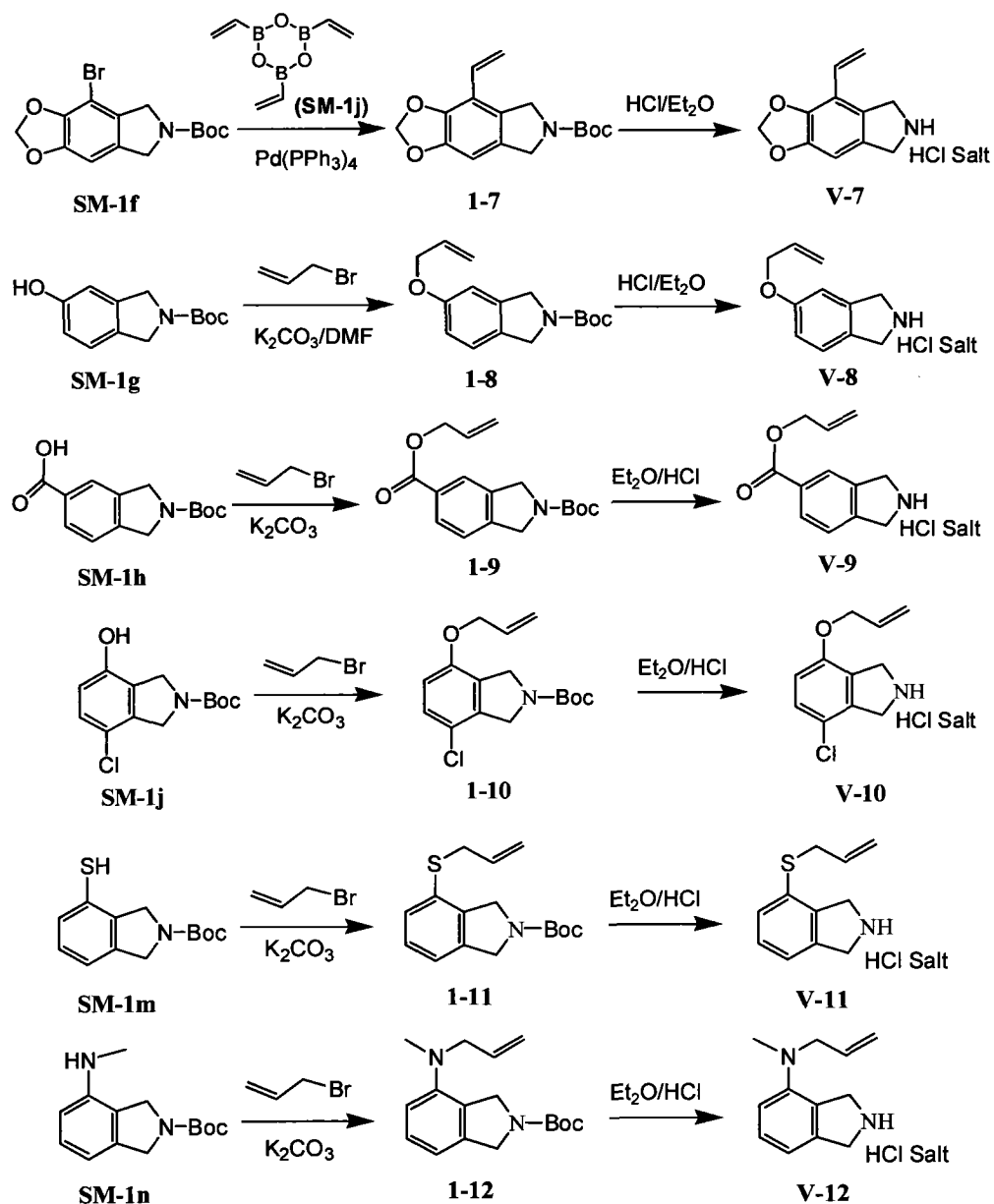
[0294] 较佳的,将本发明涉及的制备方法举例如下:

[0295] 反应路线 1:

[0296]

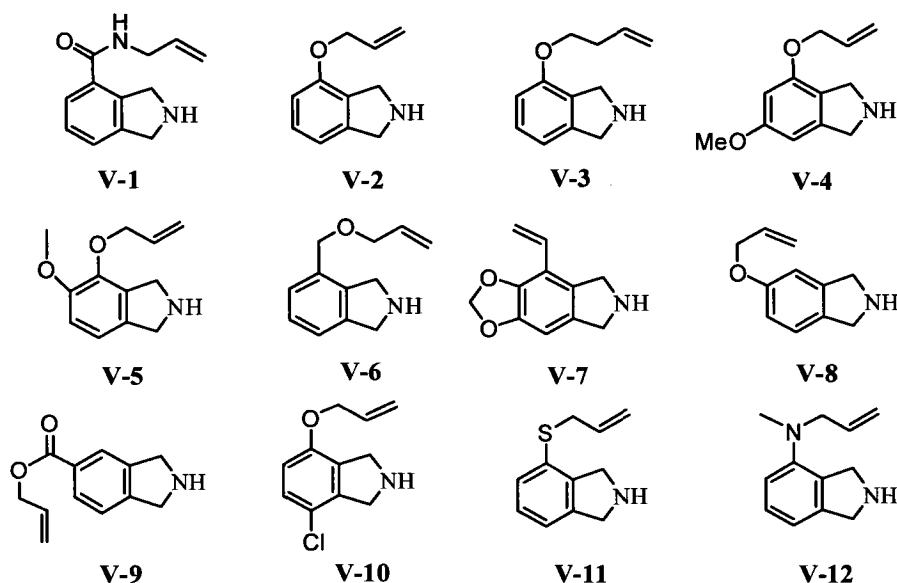


[0297]



[0298] 结构式系列 2 :

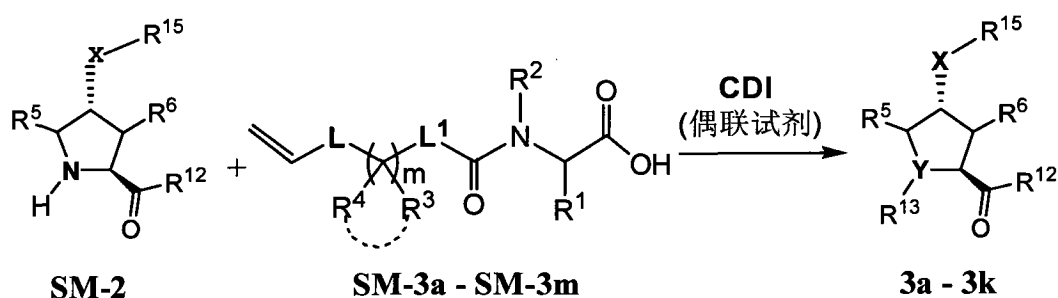
[0299]



[0300] 上述反应路线 1 中,首先采用原料 SM-1a、SM-1b、SM-1c、SM-1d、SM-1e、SM-1f、SM-1g、SM-1h、SM-1j、SM-1m、SM-1n 分别在有机溶剂(甲醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜)中,其中 SM-1a 在偶合试剂 HBTU 的作用下与 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NH}_2$ 反应生成 1-1;或 SM-1b、SM-1c、SM-1d、SM-1e、SM-1g、SM-1h、SM-1j、SM-1m、SM-1n 在无机碱(如:氢氧化钠、甲醇钠或钠氢)的作用下,分别与 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ 反应生成 1-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-8、1-9、1-10、1-11 或 1-12;或 SM-1f 与乙烯硼酸试剂 SM-1j 在钯(Pd)催化剂的作用下反应生成 1-7;然后第一步产物 1-1 至 1-9 再氢解脱去保护基(苄基 Bn)或如反应路线 1 中用强酸(HCl、TFA)脱去保护基 Boc 分别得到关键的结构式系列 2 中所示的产物 V-1、V-2、V-3、V-4、V-5、V-6、V-7、V-8、V-9、V-10、V-11 或 V-12:

[0301] 反应路线 2:

[0302]

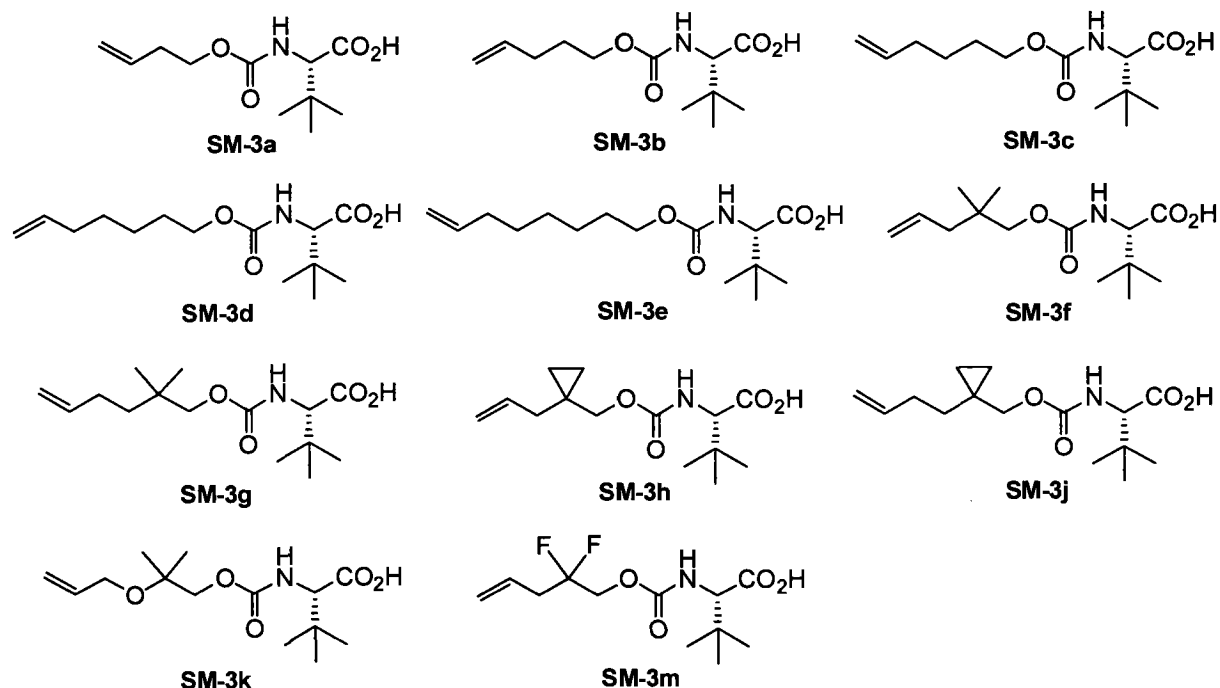


[0303] 上述反应路线 2 中首先采用原料 SM-2 在试剂 CDI 和 / 或 EDCI 的作用下,在有机溶剂(二氯甲烷、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺)中分别与 SM-3a、SM-3b、SM-3c、SM-3d、SM-3e、SM-3f、SM-3g、SM-3h、SM-3h、SM-3k、SM-3m 通过偶合酰胺化反应生成 3a、3b、3c、3d、3e、3f、3g、3h、3j、3k、3m 中间体,用于下一步制备反应:

[0304] 上述产物 3a-3m 中,上述 m、L、L¹ 和 R¹³ 分别与前述中的 L、L¹ 和 R¹³ 定义相同, R¹⁵ 为 H、C₁-C₁₅ 烷基-羰基、C₁-C₁₅ 烷氧基-羰基或 C₁-C₁₅ 烷基-氨基羰基;其中,上述氨基酸衍生物试剂 SM-3a-SM-3m (R¹³OH) 分别选自下列结构式系列 3:

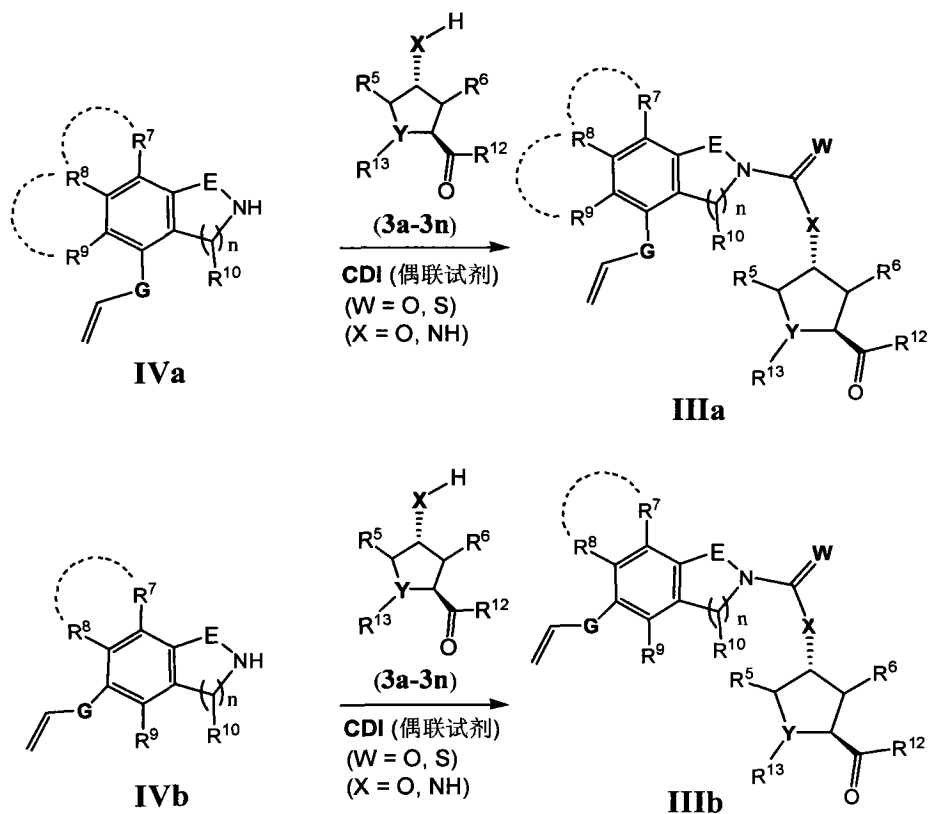
[0305] 结构式系列 3:

[0306]



[0307] 反应路线 3:

[0308]

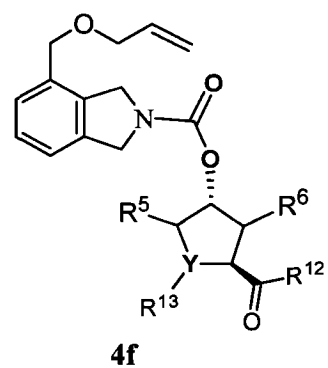
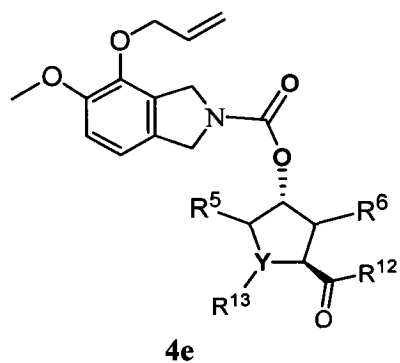
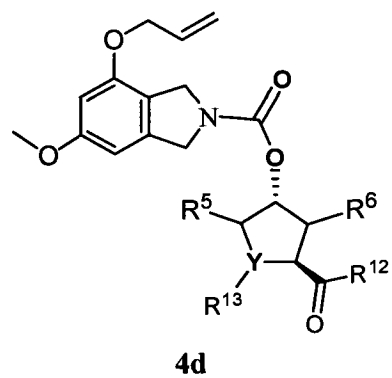
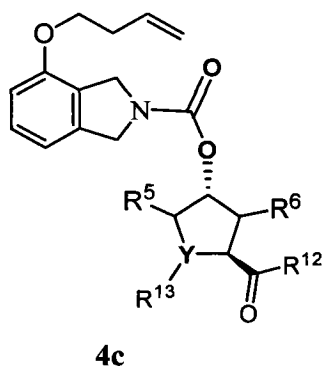
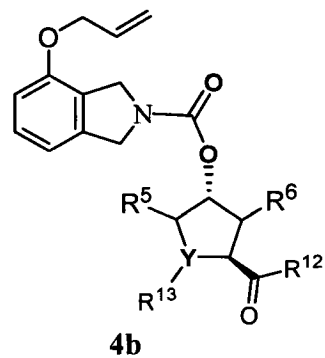
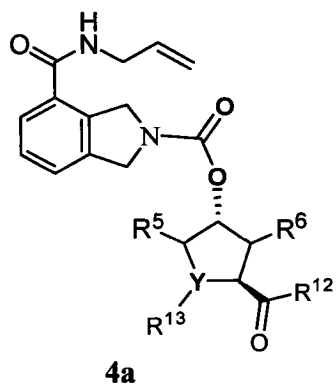


[0309] 其中,上述R¹³与发明内容中的R¹³定义相同,n = 1, or 2。上述反应路线3为本发明制备结构和性能创新的化合物 IIIa-IIIb 的具体例子,其中采用上述中间体 IVa-IVb(V-1至 V-12)与 SM-3a-SM-3m 分别在试剂 CDI 和 / 或 EDCI 的作用下,在有机溶剂(二氯甲烷、四氢呋喃或 N, N- 二甲基甲酰胺)中分别与反应路线 2 中的产物 (3a-3m) 通过偶合酰胺化

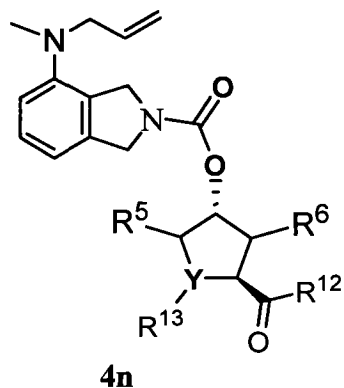
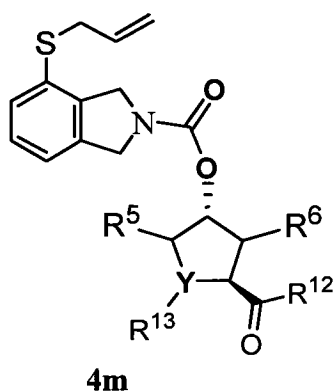
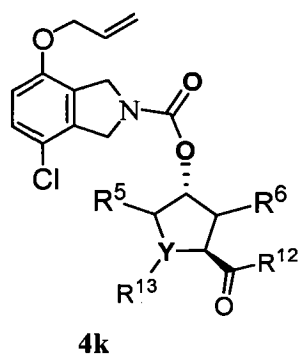
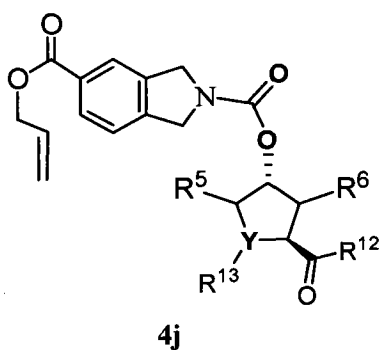
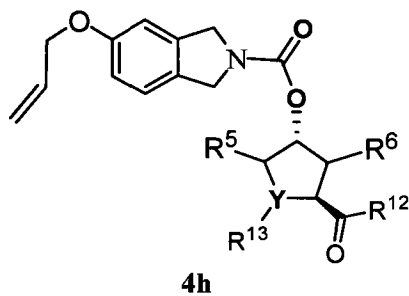
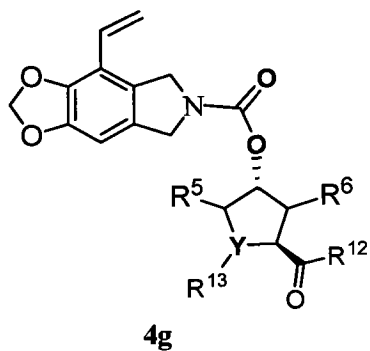
反应得到本发明的下列结构式系列 4 所示的含有各种杂环的化合物 IIIIa-IIIIf (4a-4n) :

[0310] 结构式系列 4 :

[0311]



[0312]

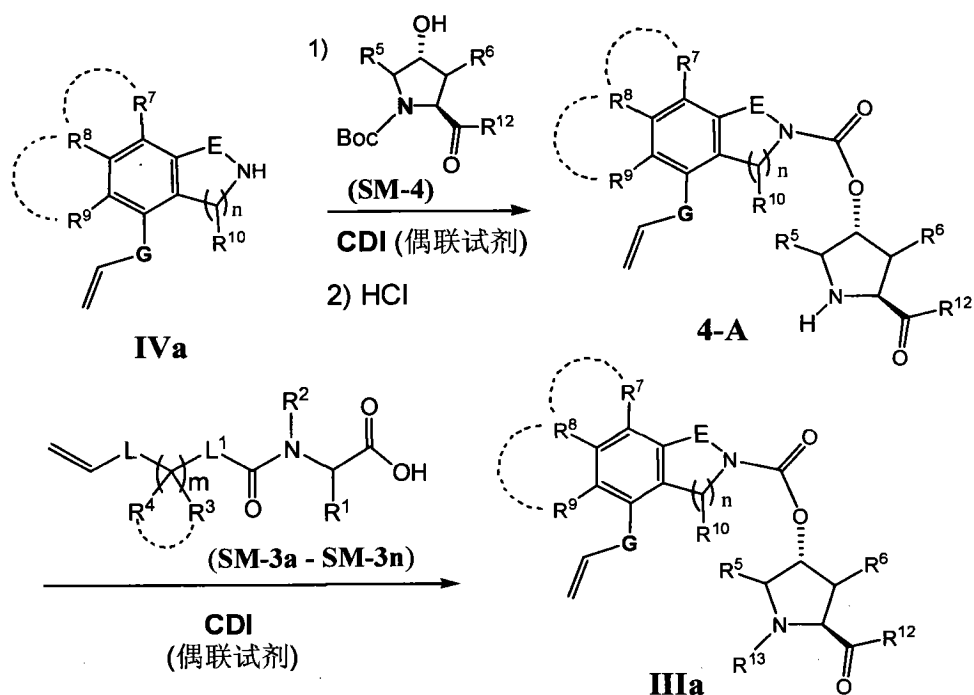


[0313] 其中,上述 R^{13} 分别选自 H、Boc 或结构式系列 3 中氨基酸衍生物 R^{13} -OH。

[0314] 为了优化可行的合成方法,当结构 IIIa-IIIb 中的“Y”为氮“N”原子时,本发明可通过下列反应路线 4a 和 4b 所示的另一种合成方法,IVa、IVb 和 SM-4 先在试剂 CDI 的作用下分别进行偶合反应得到中间体(如 4aa-4aj)、再用酸(HCl 或 TFA)脱去 Boc 保护基后分别得到中间体 4-A 和 4-B(如 4ba-4bj),再分别在试剂 CDI 和 / 或 EDCI 的作用下,在有机溶剂(二氯甲烷、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺)中通过偶合酰胺化反应得到本发明的结构式系列 4 所示的含有各种杂环的化合物 IIIa-IIIb(如 4a-4n)。

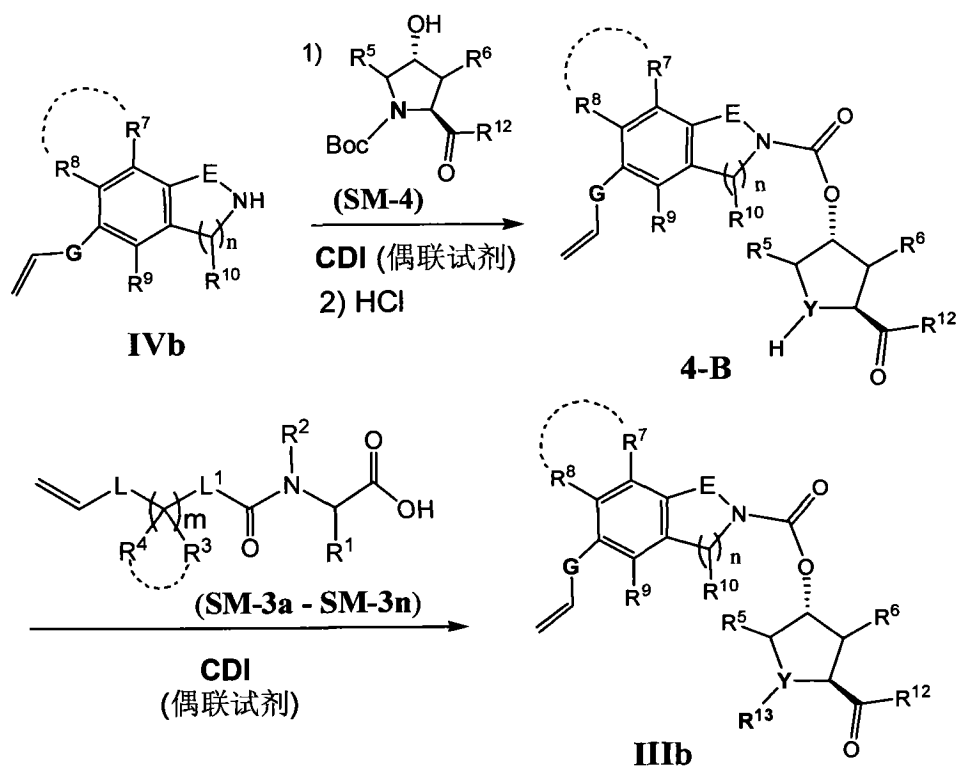
[0315] 反应路线 4a :

[0316]



[0317] 反应路线 4b :

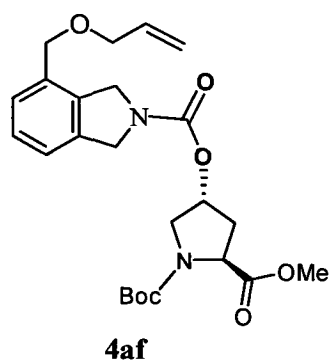
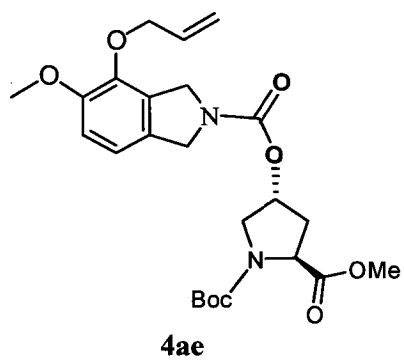
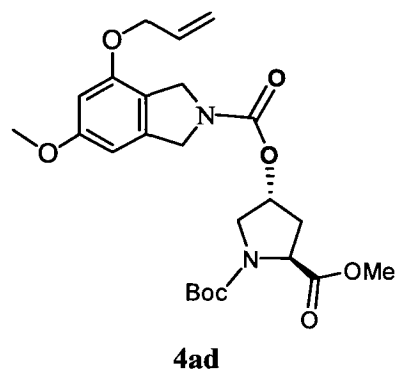
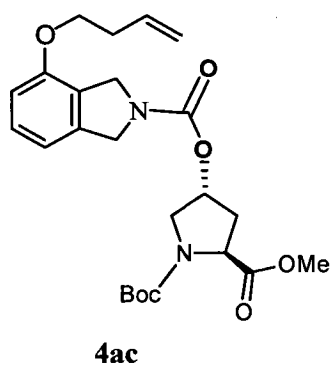
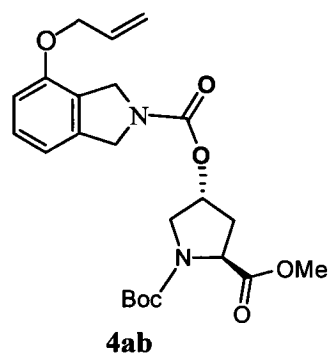
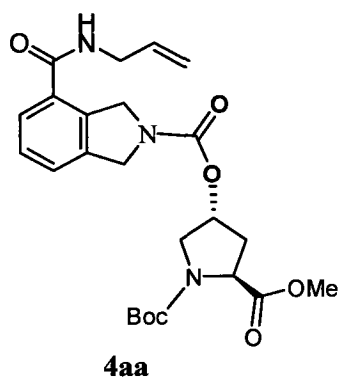
[0318]



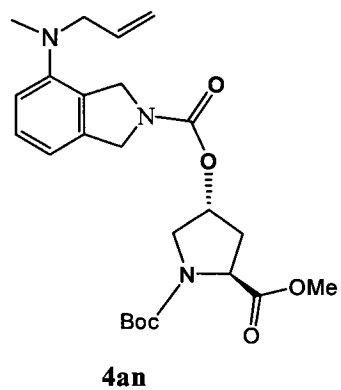
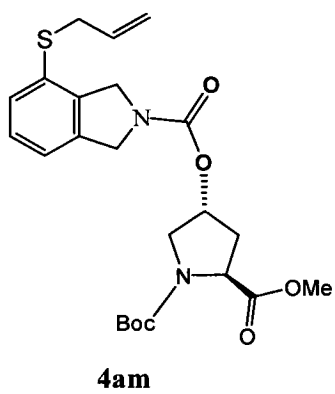
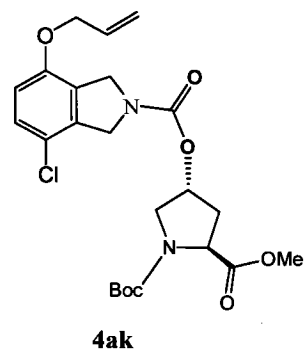
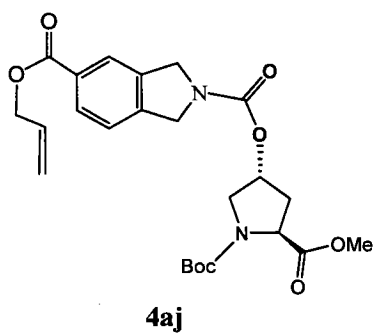
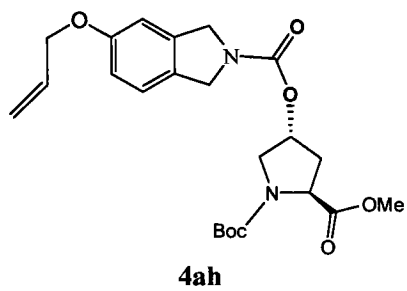
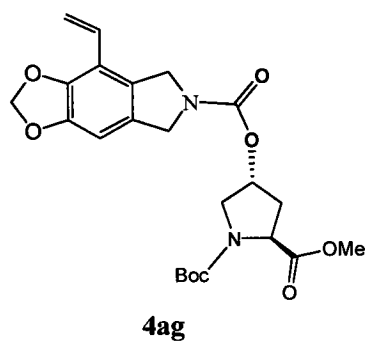
[0319] 其中,上述 R^{13} 分别选自结构式系列 3 中氨基酸衍生物 $\text{R}^{13}\text{-OH}$ 。依照上述反应路线 4a 和 4b,通过化合物 V(V-1-V-10) 与试剂 SM-4a(R^5 、 $\text{R}^6 = \text{H}$; $\text{R}^{12} = \text{OMe}$) 反应得到的各种杂环中间体 4A-4B(4aa-4an 和 4ba-4bn) 分别如下列结构式系列 5a 和 5b 所示:

[0320] 结构式系列 5a :

[0321]

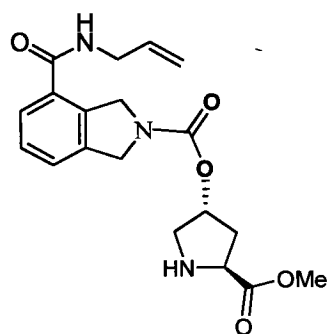
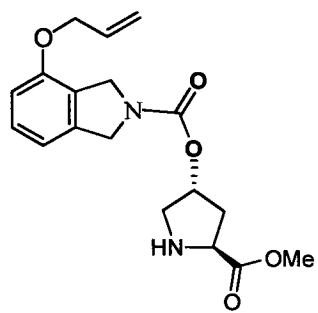
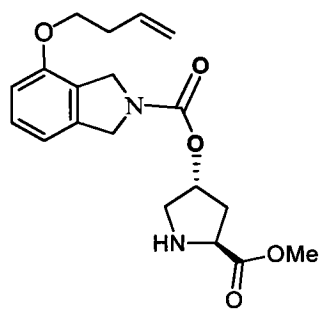
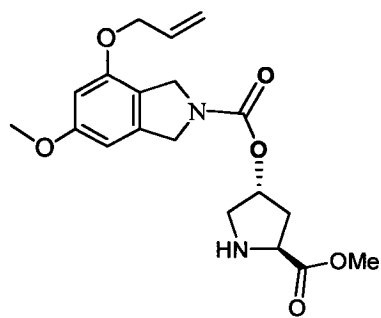
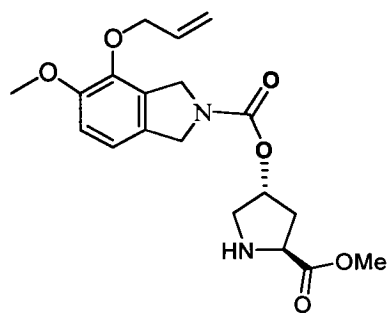
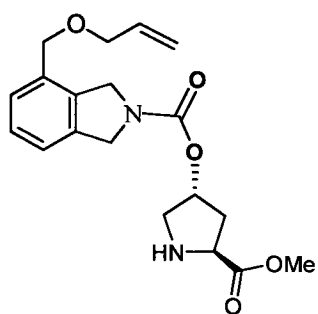


[0322]

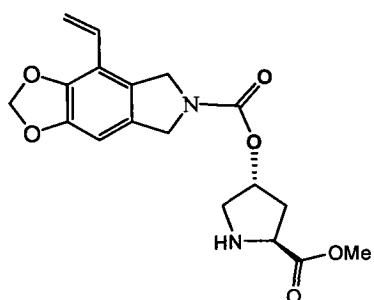


[0323] 结构式系列 5b :

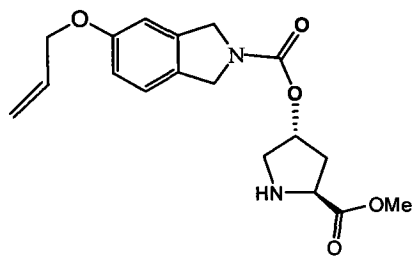
[0324]

**4ba****4bb****4bc****4bd****4be****4bf**

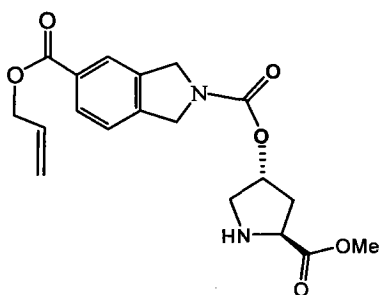
[0325]



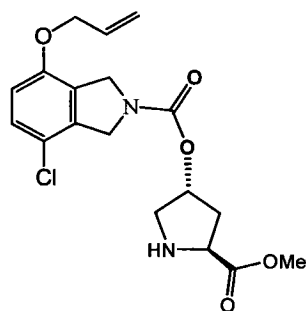
4bg



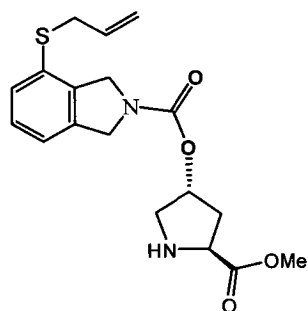
4bh



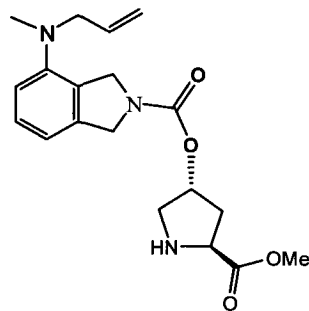
4bj



4bk



4bm

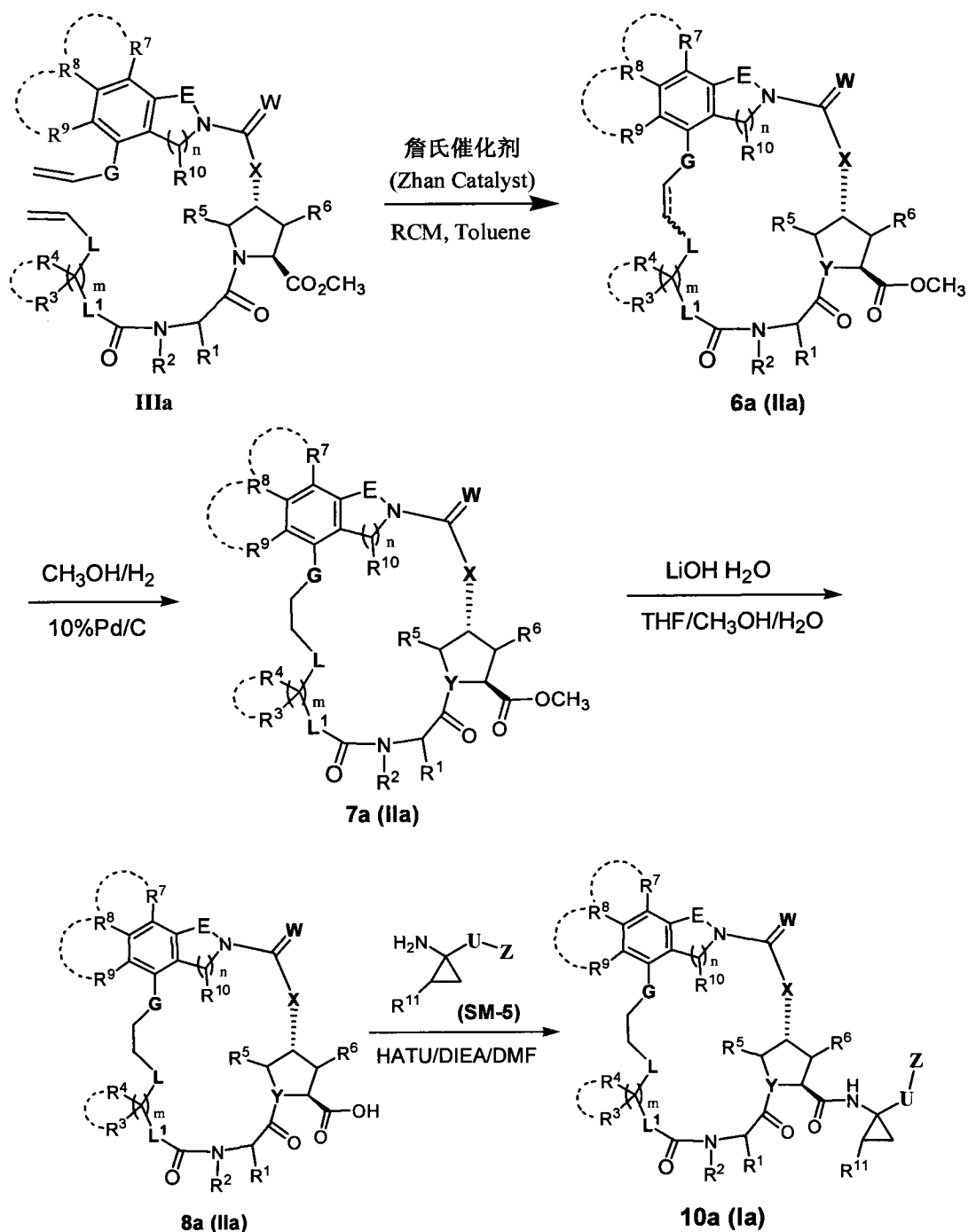


4bn

[0326] 从上述反应路线 1-4 所示的方法得到本发明中关键的杂环化合物 IIIa-IIIb (如 3a-3m) 后,为了从不同角度进行结构性能优化创新,本发明设计了下列的合成路线 (反应路线 5a-5d),将反应路线 4a-4b 中合成的双烯化合物 (IIIa 或 IIIb) 在无水有机溶剂 (如:二氯甲烷、二氯乙烷或甲苯) 中在烯炔复分解催化剂 (如:0.1-5% mol 的詹氏催化剂或 Grubbs 等催化剂) 的作用下分别通过烯炔复分解环化反应 (RCM:Ring-Closing Metathesis,0-100℃) 得到 17-25 元环的环烯炔产物 6a-6b (IIa-IIb),再在 Pd/C 催化作用下加氢还原大环中的碳碳双键得到产物 7a-7b,然后将其甲酯用碱 (如:LiOH) 的水或甲醇溶液水解酸化后得到大环状产物 8a-8b,最后在温度 0-80℃ 下通过偶合试剂 (如:EDCI 或 HATU) 的作用下与不同的氨基酸衍生物试剂 SM-5 的氨基通过酰胺化反应得到最终的新型大环状杂环化合物 Ia-Ib (例如化合物 10a-10b)。具体每一步反应的实验条件和产品分析结果分别列于实施例。

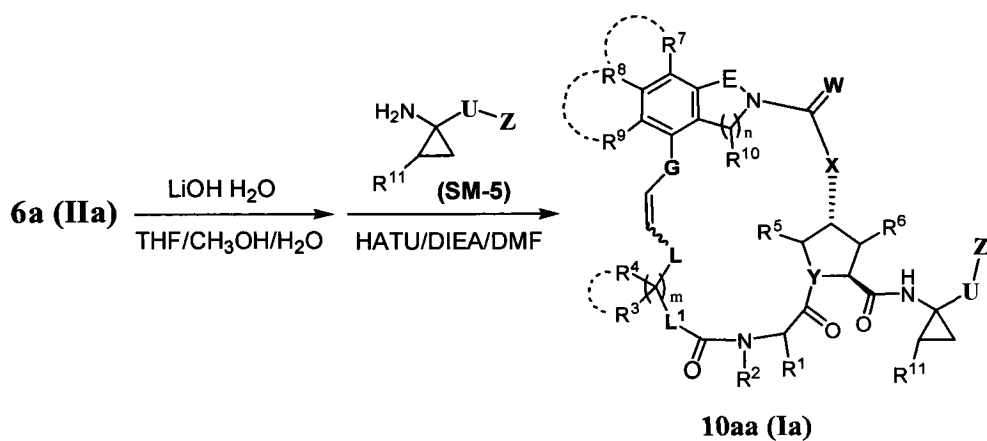
[0327] 反应路线 5a:

[0328]



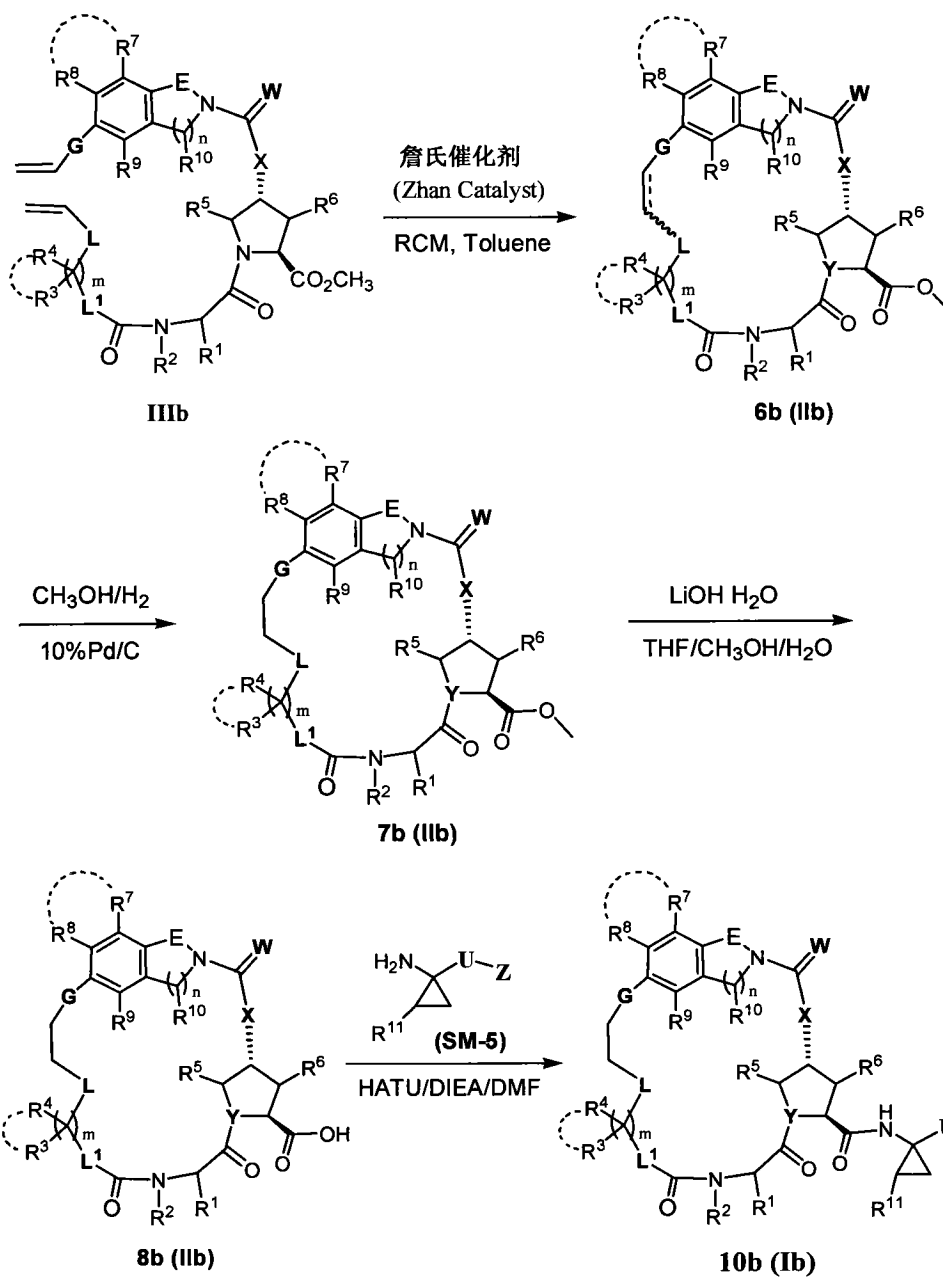
[0329] 反应路线 5b :

[0330]



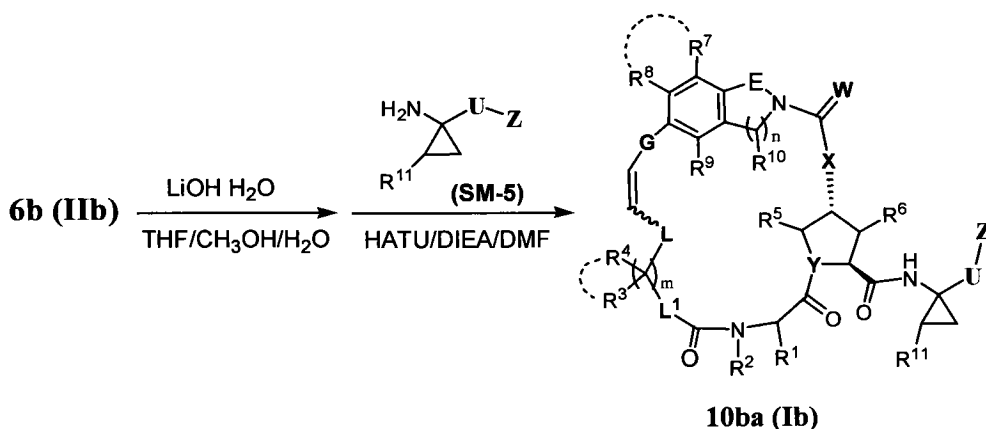
[0331] 反应路线 5c :

[0332]



[0333] 反应路线 5d :

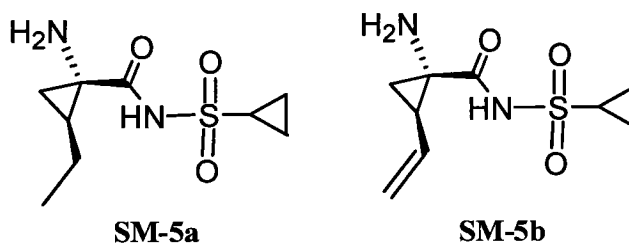
[0334]



[0335] 在上述反应路线 5a-5d 中,所需原料氨基酸衍生物 SM-5 最佳选自下列结构式系列 6 所示的结构 (SM-5a、SM-5b) :

[0336] 结构式系列 6 :

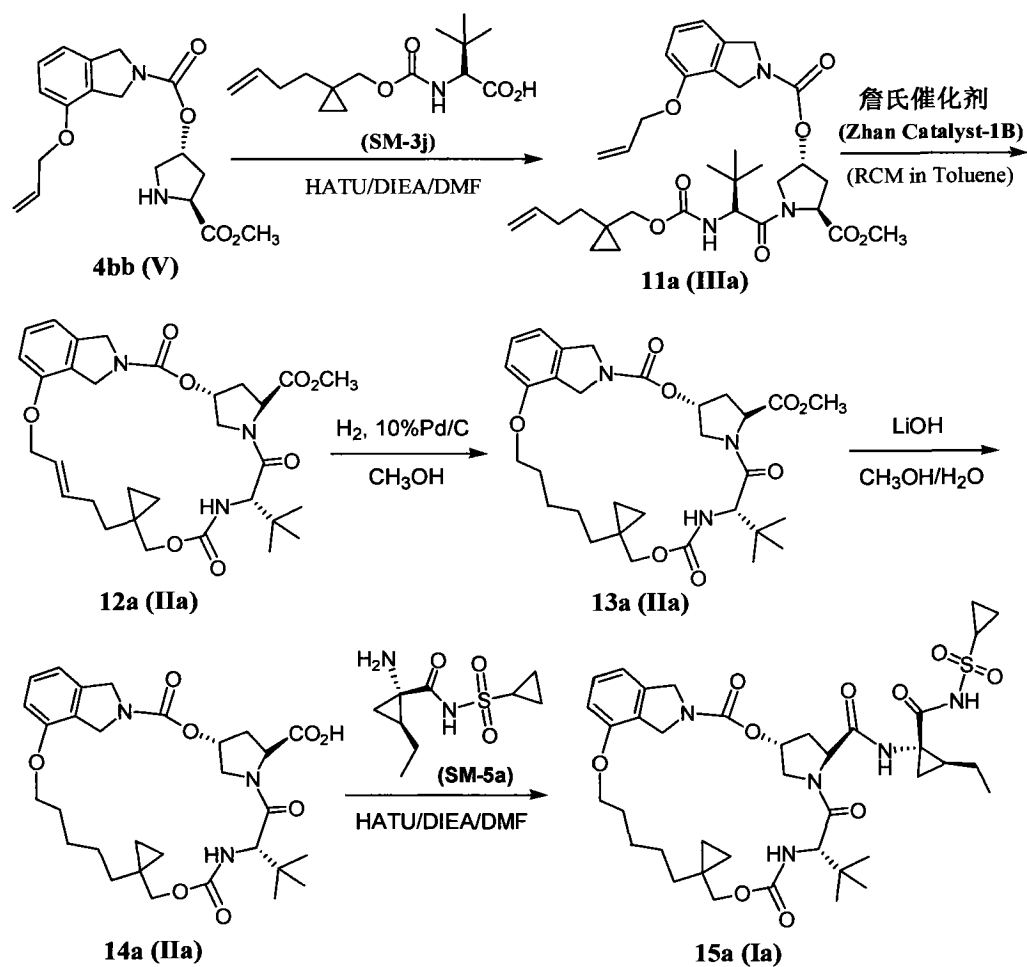
[0337]



[0338] 除了上述描述的合成方法,本发明进一步通过下列反应路线 6a 所示的一条具体合成路线,从化合物 4bb (V) 开始,在试剂 CDI 和 / 或 EDCI 的作用下,在有机溶剂 (二氯甲烷、四氢呋喃或 N, N- 二甲基甲酰胺) 中与 SM-3j 通过酰胺化反应生成双烯化合物 11a (IIIa),然后将第一步得到的双烯化合物 11a 在无水有机溶剂 (如 :二氯甲烷、二氯乙烷或甲苯) 中在烯烃复分解催化剂 (如 :0.1-10% mol 的詹氏催化剂或 Grubbs 等催化剂) 的作用下通过烯烃复分解环化反应 (RCM :Ring-Closing Metathesis, 0-100℃) 得到大环状杂环烯烃产物 12a (IIa),并且可以在 Pd/C 催化作用下加氢还原大环中的碳碳双键得到产物 13a,再将其甲酯用碱 (如 :LiOH) 的水或甲醇溶液水解酸化后得到大环状产物 14a,最后在温度 0-80℃ 下通过偶合试剂 (如 :EDCI 或 HATU) 的作用下与不同的不同的氨基衍生物 SM-5a 通过酰胺化反应得到最终的新型大环状杂环化合物 15a (Ia)。在反应路线 6b 中,将上述第二步反应中得到的中间体 12a 不经过加氢还原反应,再与上述合成方法中第四步反应一样直接用碱 (如 :LiOH) 水解酸化后得到大环状产物 14b,最后在温度 0-80℃ 下通过偶合试剂 (如 :EDCI 或 HATU) 的作用下分别与不同的氨基衍生物 SM-5a、SM-5b 通过酰胺化反应分别得到最终的新型大环状杂环化合物 15b、15c。具体每一步反应的实验条件和产品 (例如结构式系列 9 中化合物 15a-15cd) 的分析结果分别列于实施例。

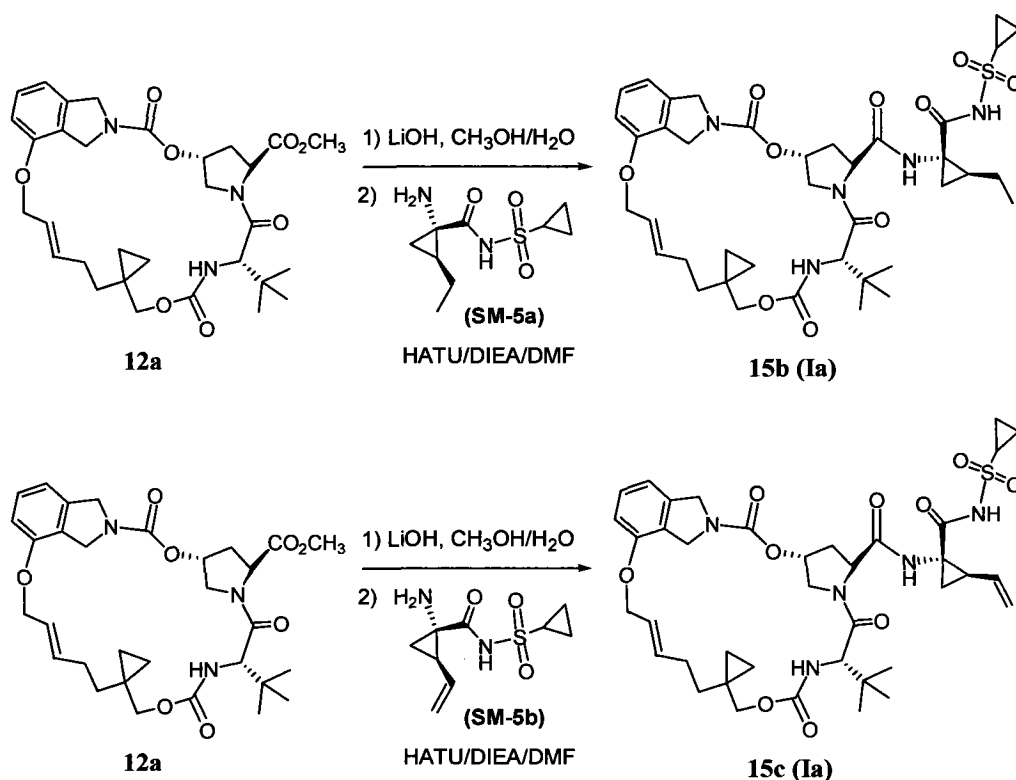
[0339] 反应路线 6a :

[0340]



[0341] 反应路线 6b :

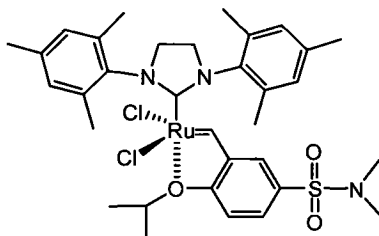
[0342]



[0343] 上述合成反应路线6中的双烯中间体化合物 IIIa-IIIb 的烯炔复分解环化反应所用的詹氏催化剂-1B (Zhan Catalyst-1B) 结构如下列结构式7所示：

[0344] 结构式7：

[0345]



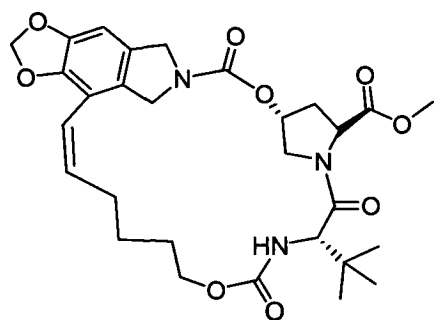
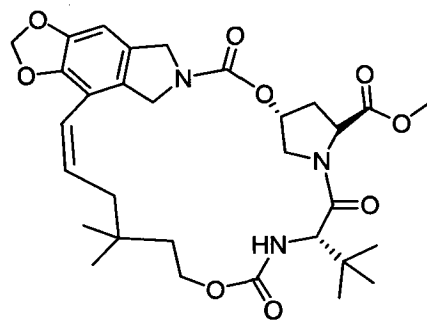
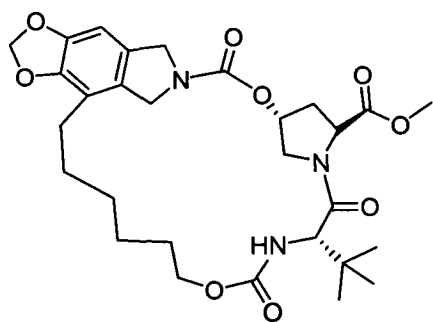
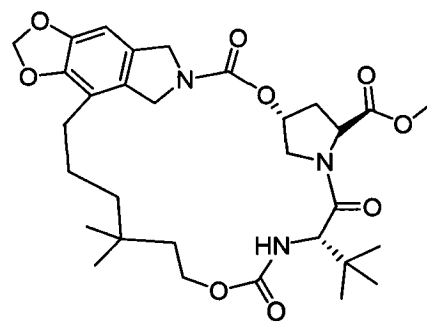
[0346] 詹氏催化剂-1B (Zhan Catalyst-1B)

[0347] 赞南专利产品；产品编号：RC-303

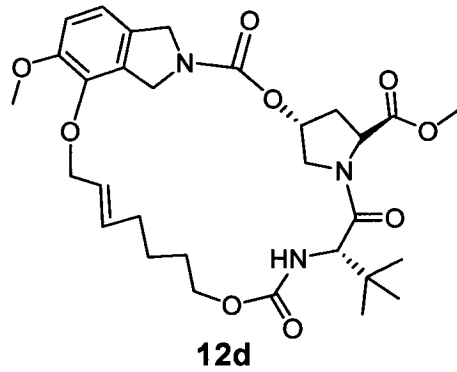
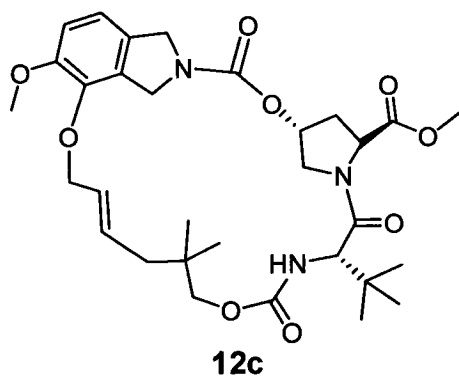
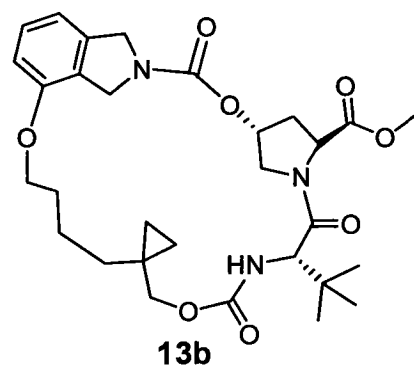
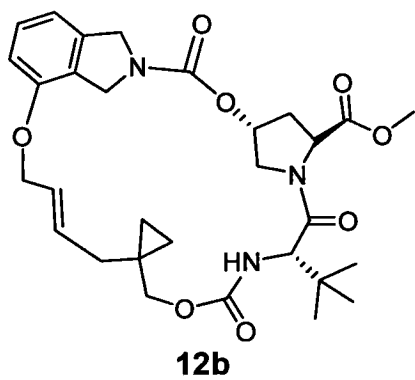
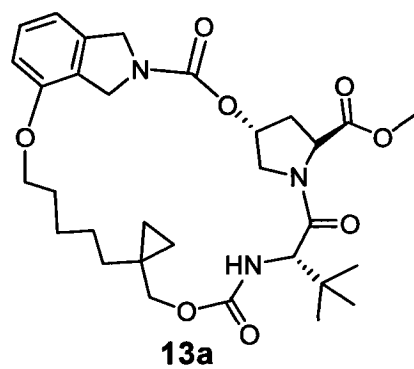
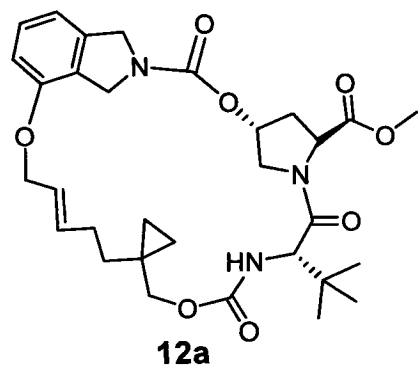
[0348] 总之，经上述反应路线5和6中的多步反应，合成了各种含不同新型功能团的大环状杂环中间体 IIa-IIb 和最终化合物 Ia-Ib，以下结构式系列8和9分别为本发明合成的新型大环状杂环中间体 IIa-IIb 和最终化合物 Ia-Ib 的具体例子，它们具有下列结构式系列8中结构式为 12a-14am (IIa-IIb) 和结构式系列9中结构式为 15a-15cd (Ia-Ib) 的化合物：

[0349] 结构式系列8：

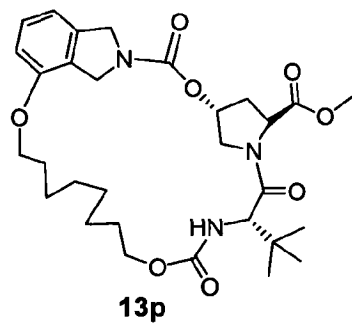
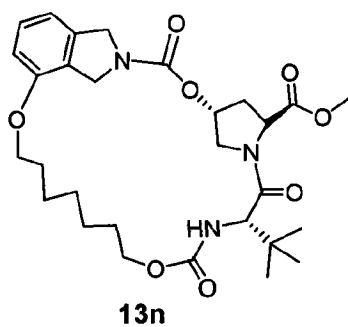
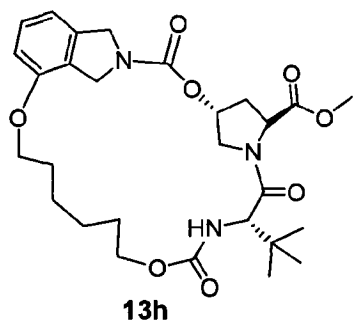
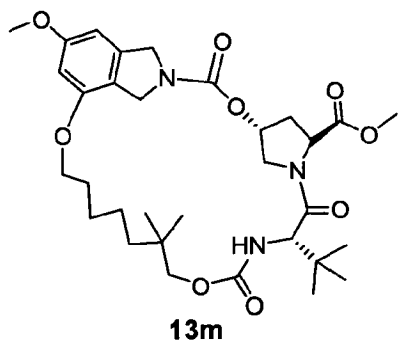
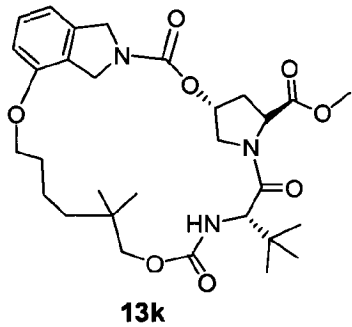
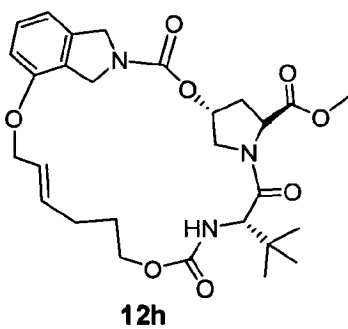
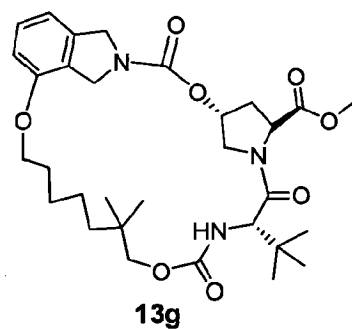
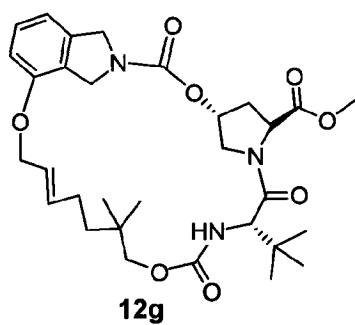
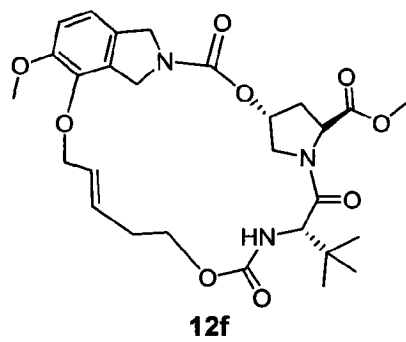
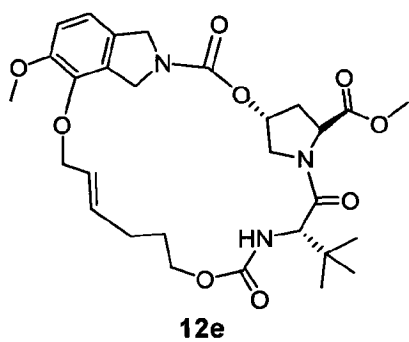
[0350]

**12ak****12am****13ak****13am**

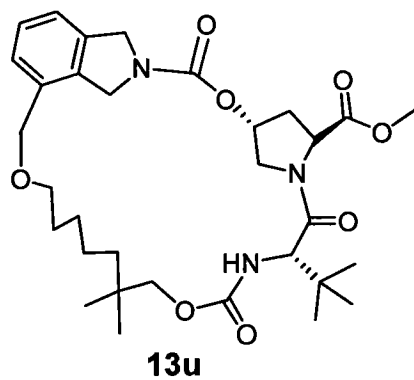
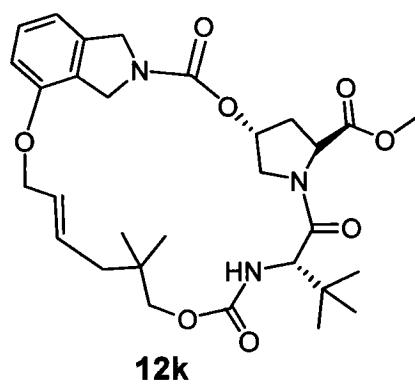
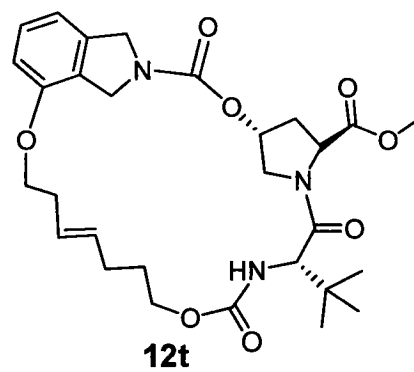
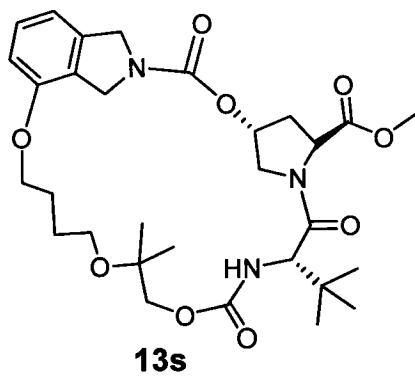
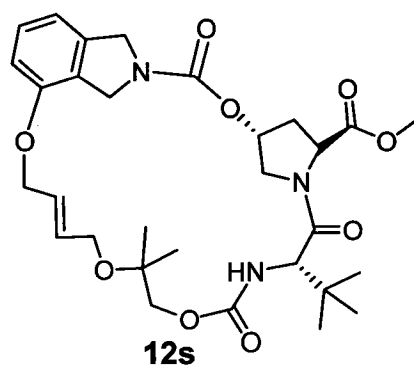
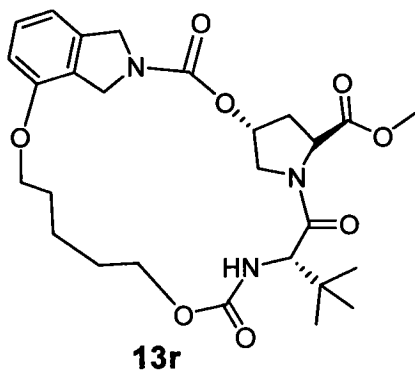
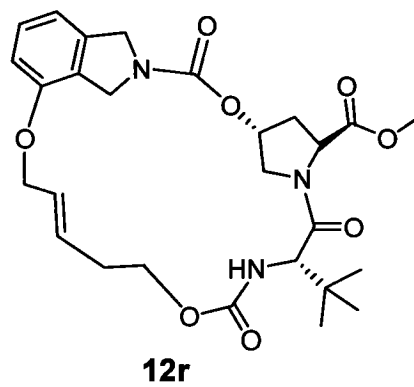
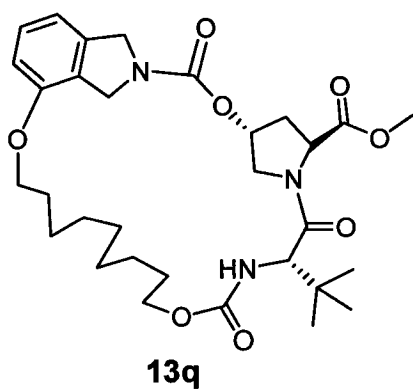
[0351]



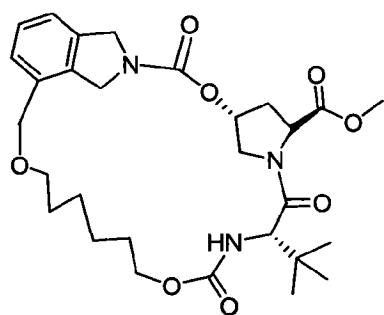
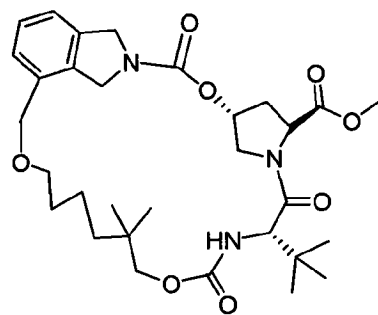
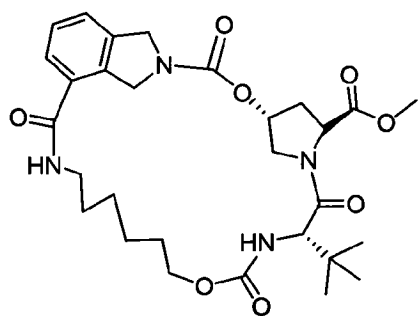
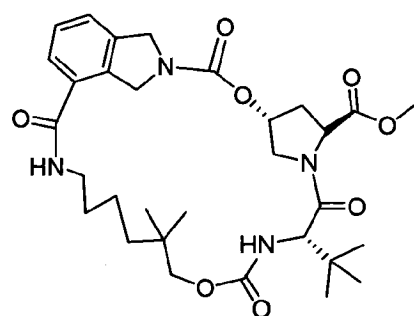
[0352]



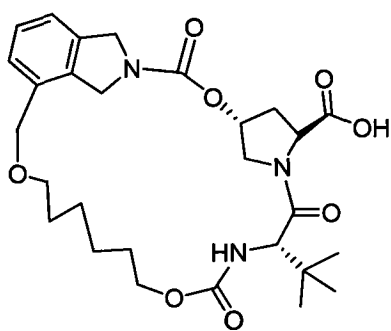
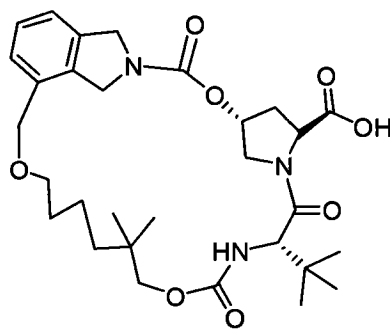
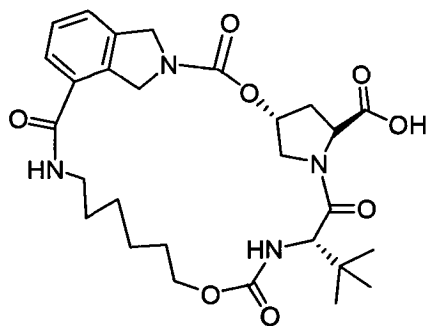
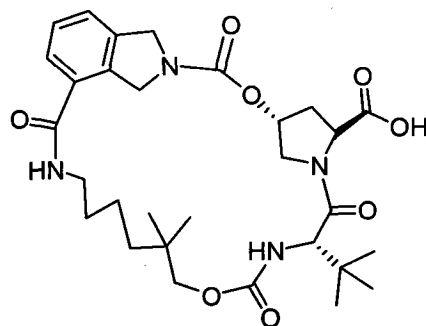
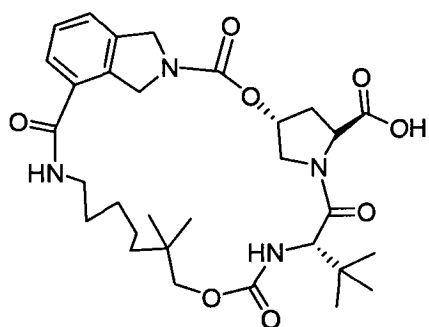
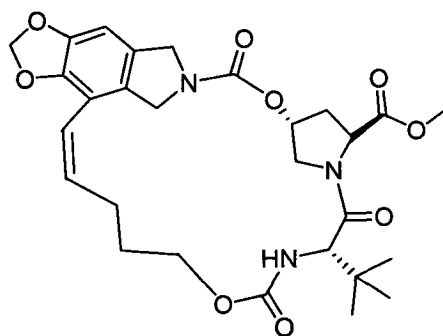
[0353]



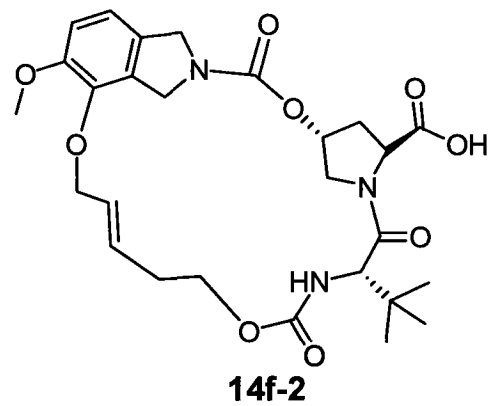
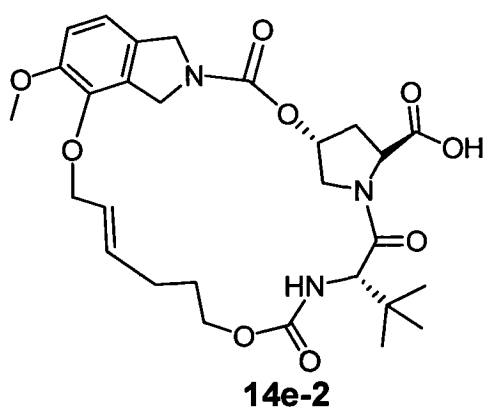
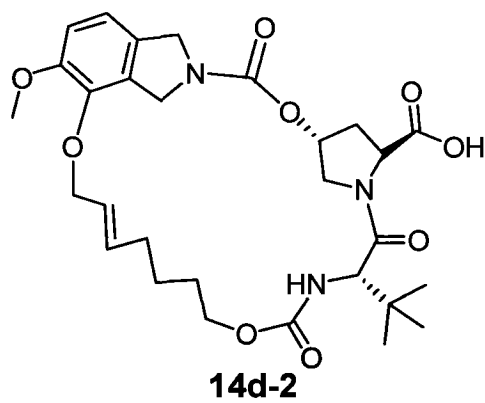
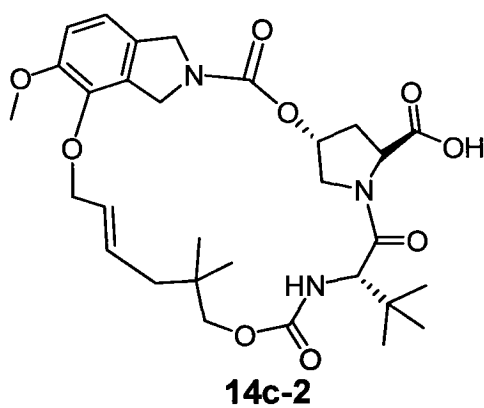
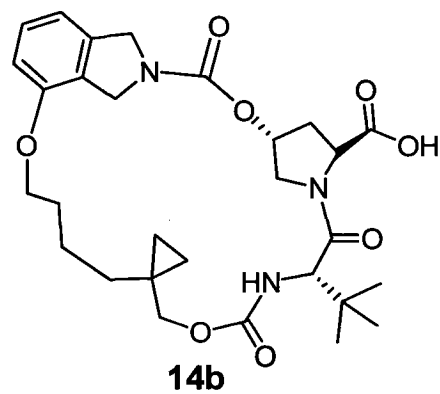
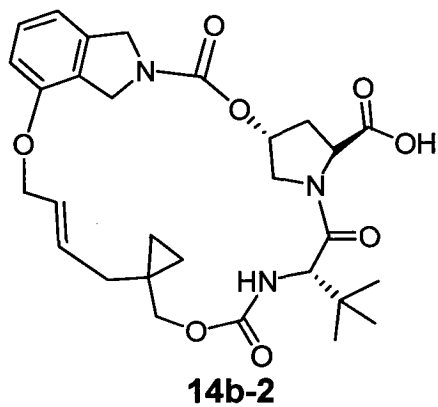
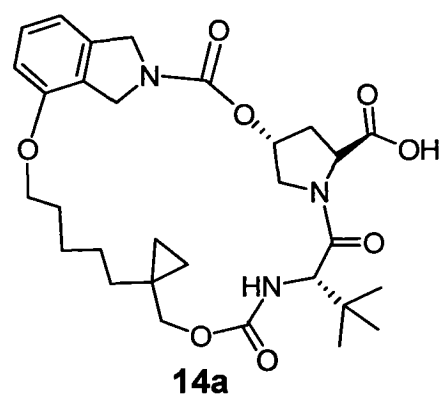
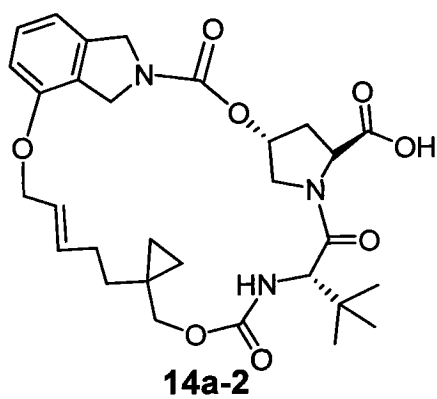
[0354]

**13v****13w****13x****13y**

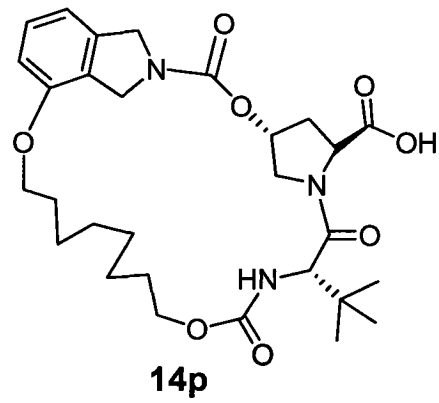
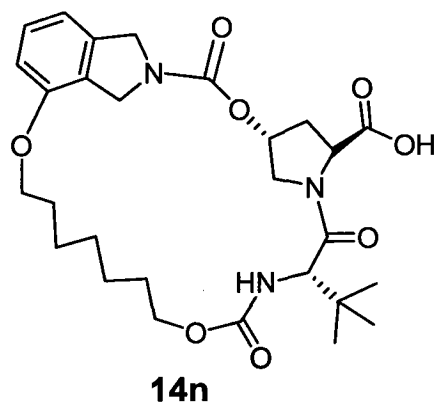
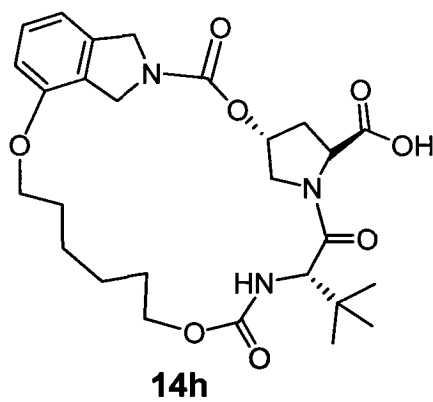
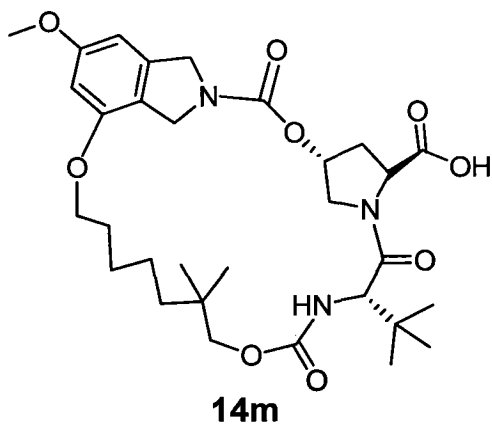
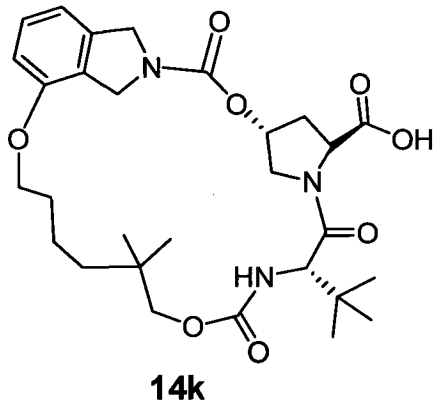
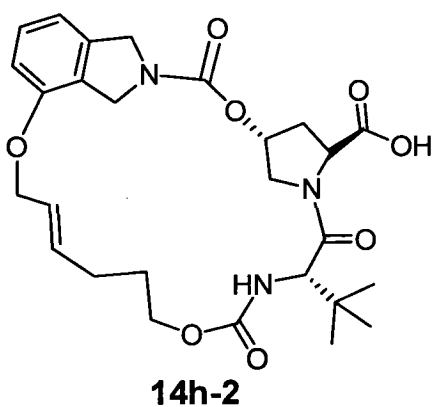
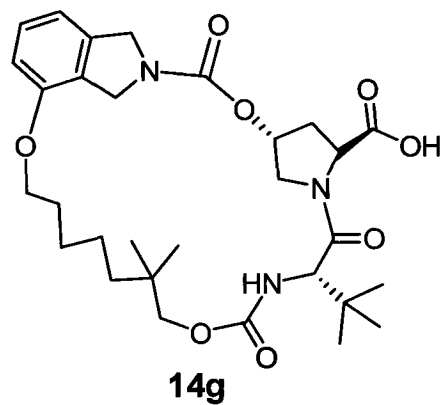
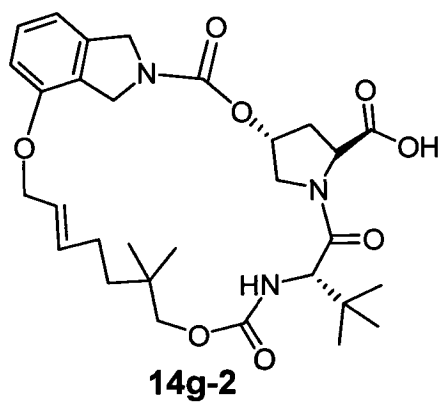
[0355]

**14v****14w****14x****14y****14z****12ah**

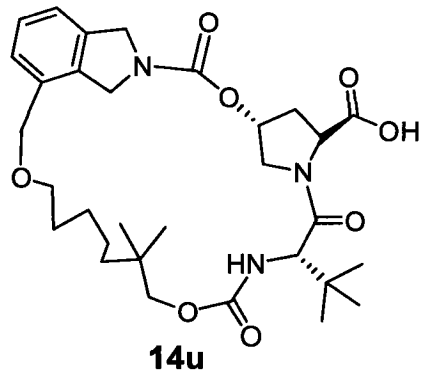
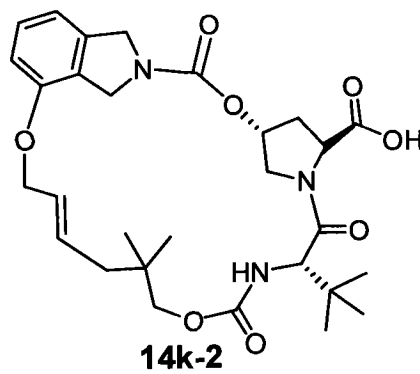
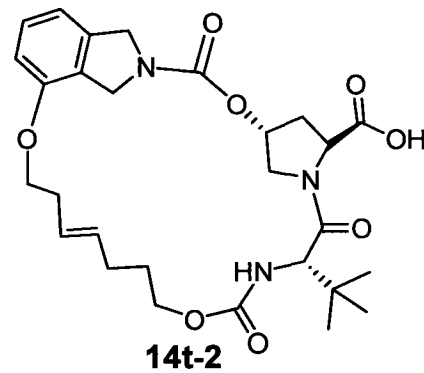
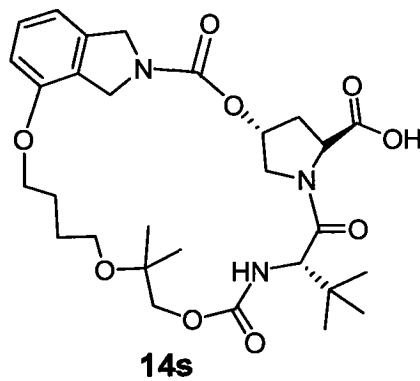
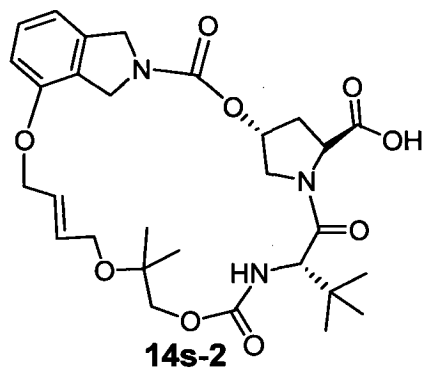
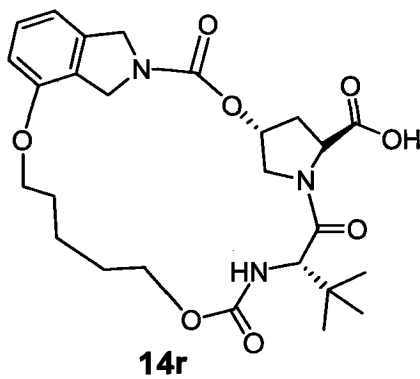
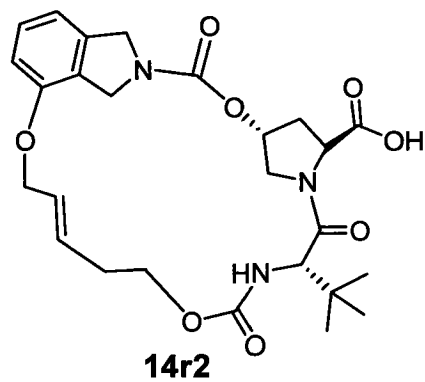
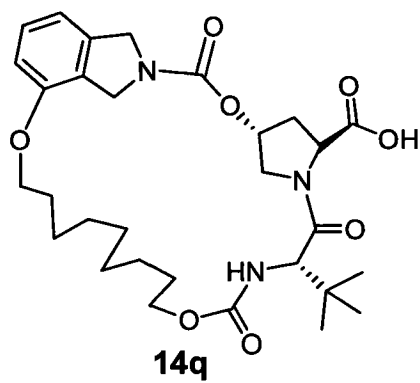
[0356]



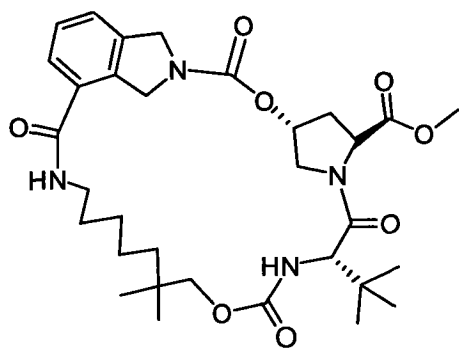
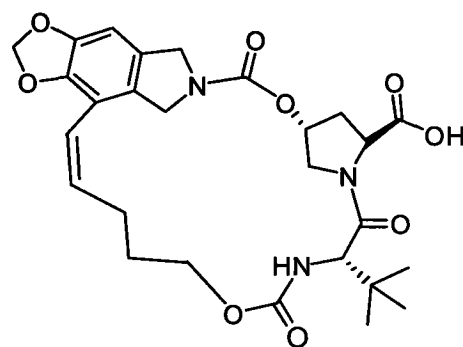
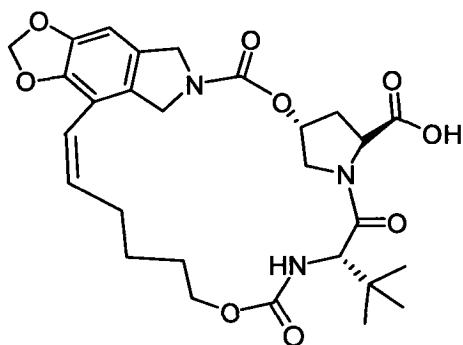
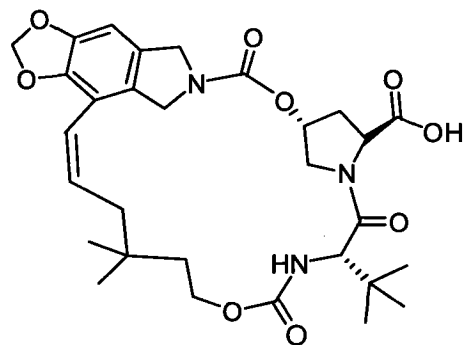
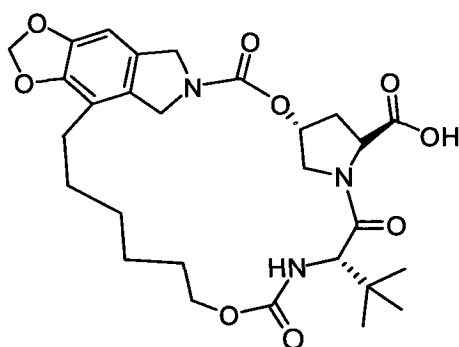
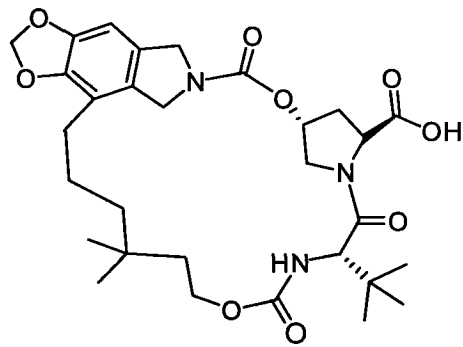
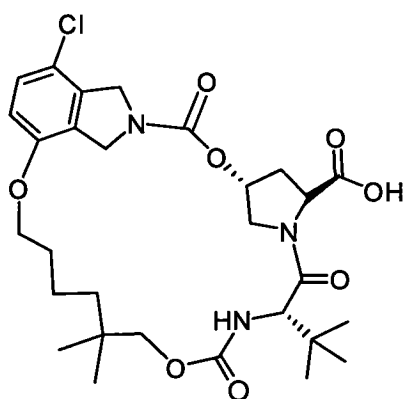
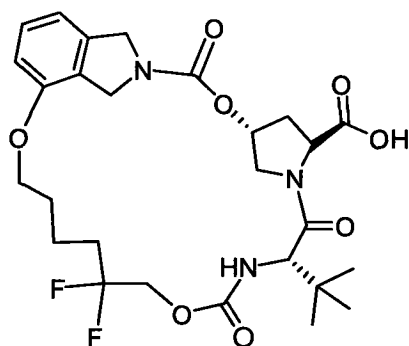
[0357]



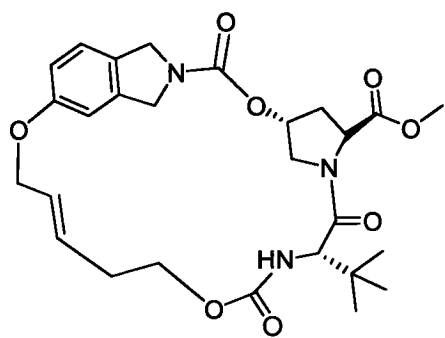
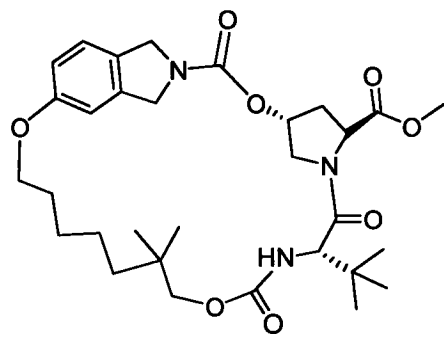
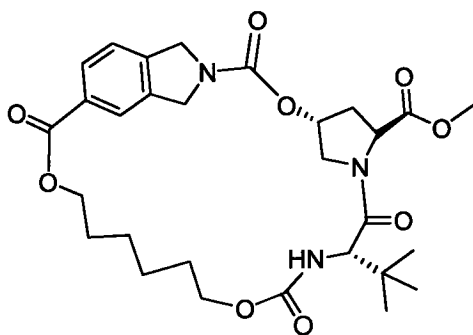
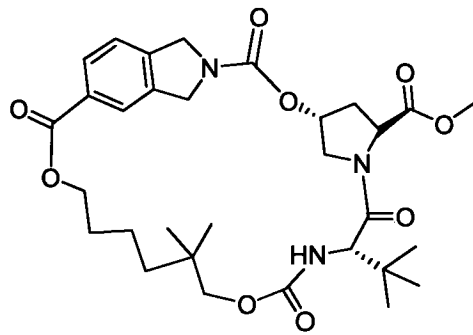
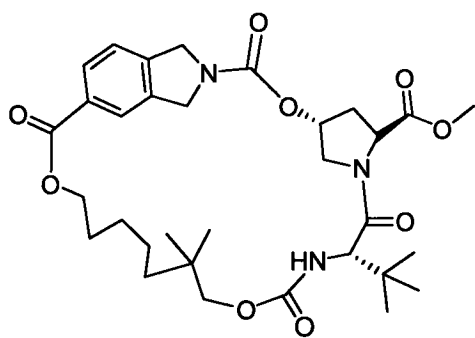
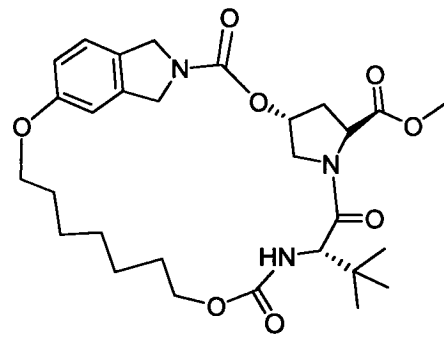
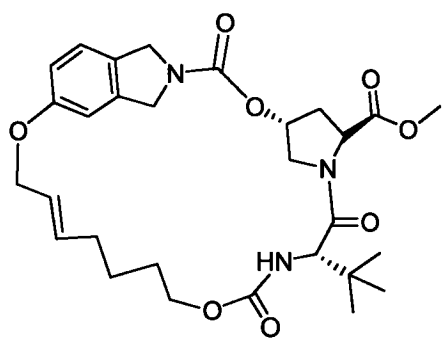
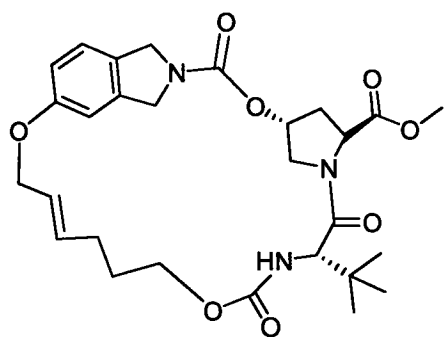
[0358]



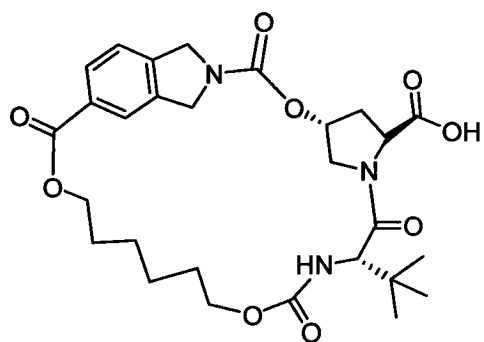
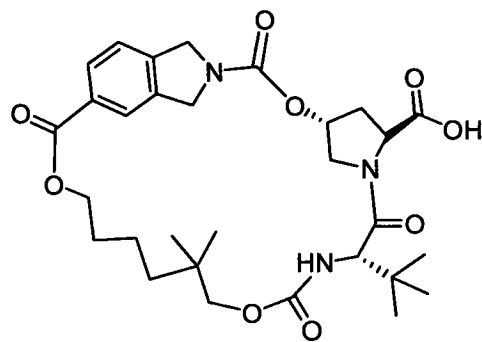
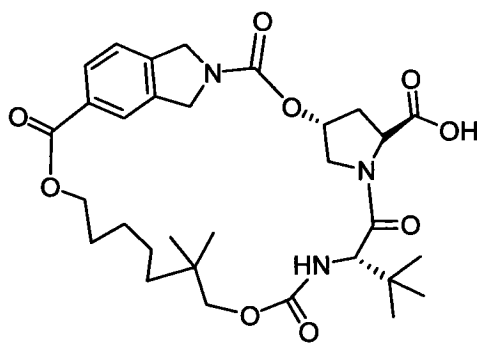
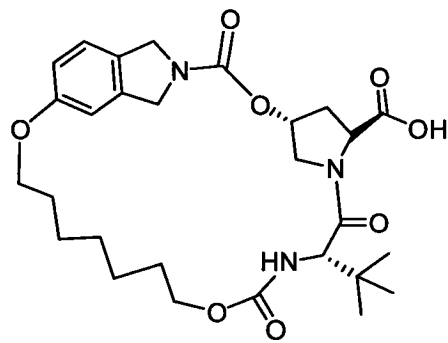
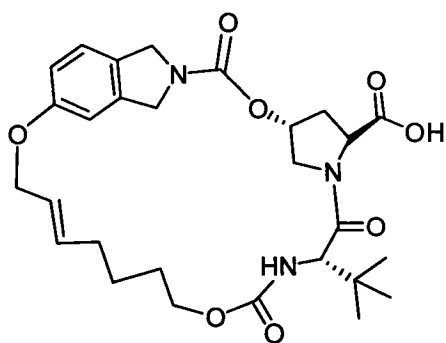
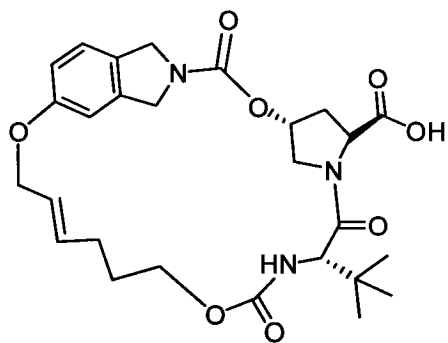
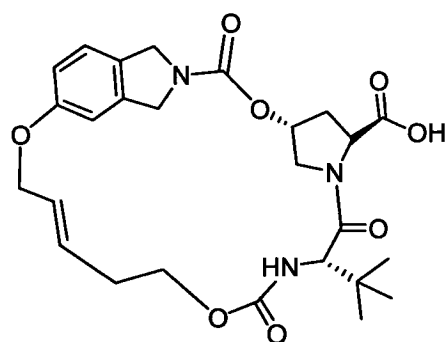
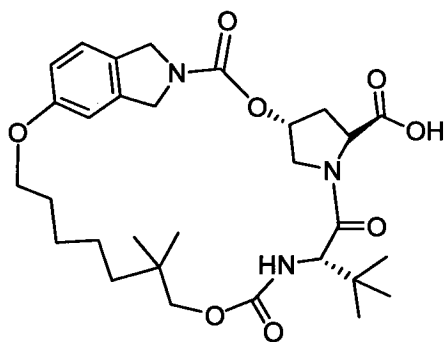
[0359]

**13z****14ah-2****14ak-2****14am-2****14ak****14am****14ax****14ba**

[0360]

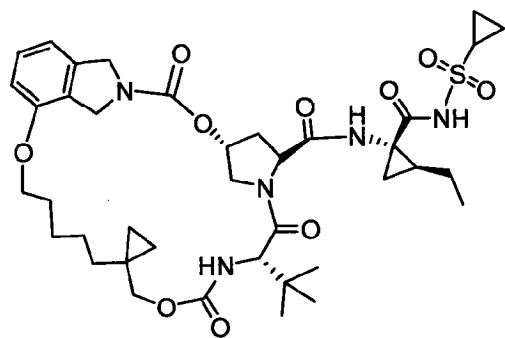
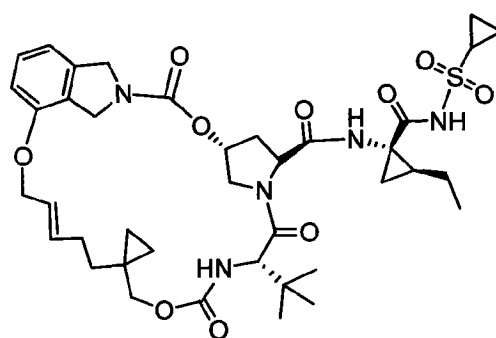
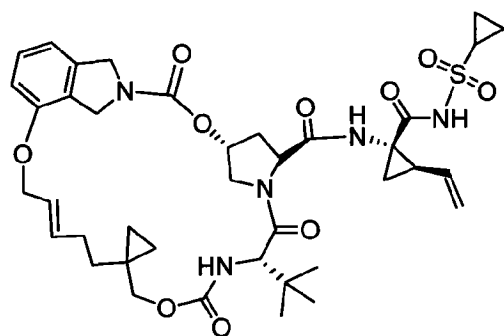
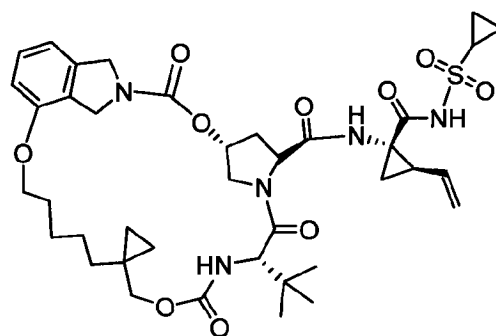
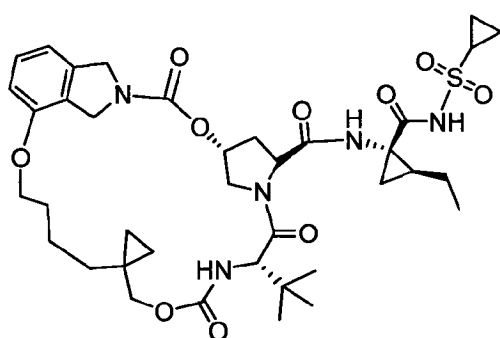
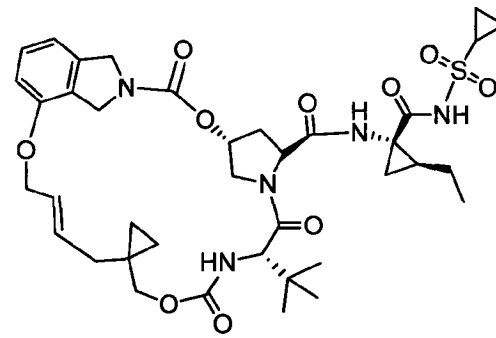
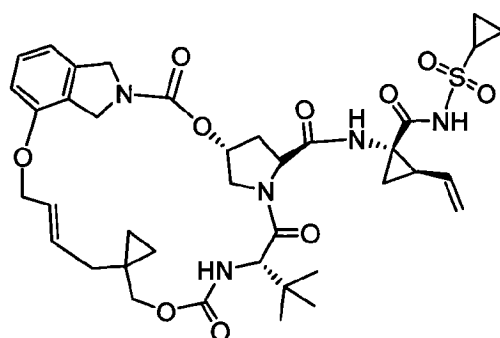
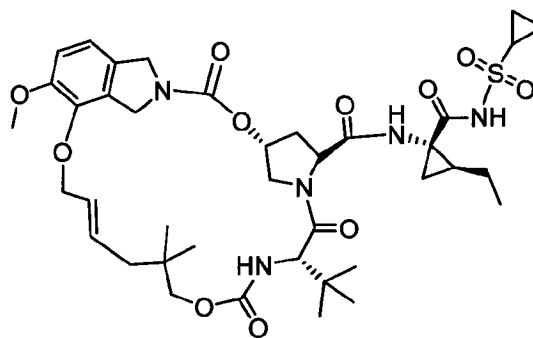
**12ac****13ad****13ae****13af****13ag****13aa****12aa****12ab**

[0361]

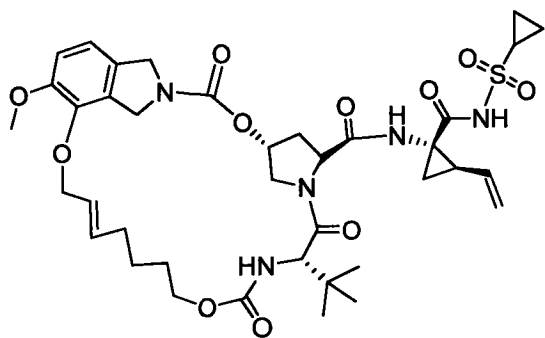
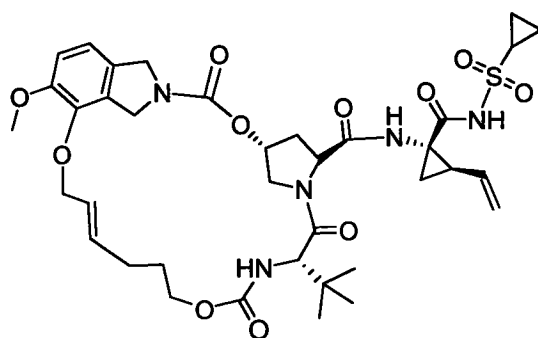
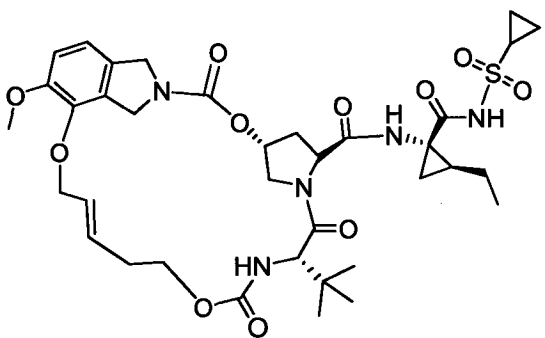
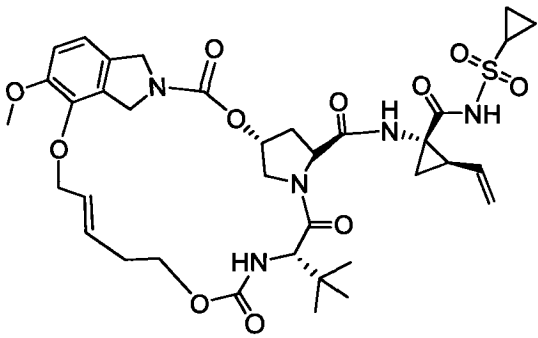
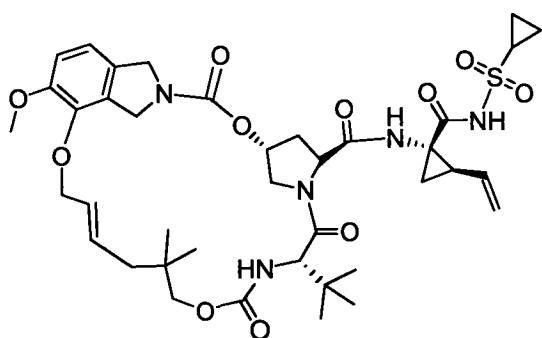
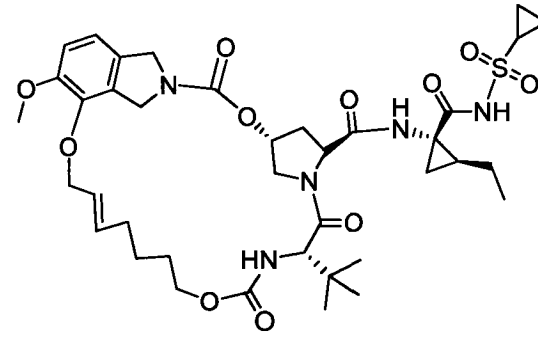
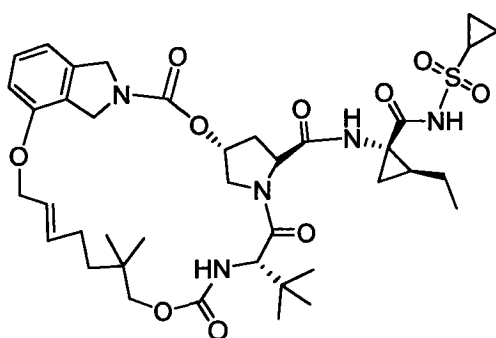
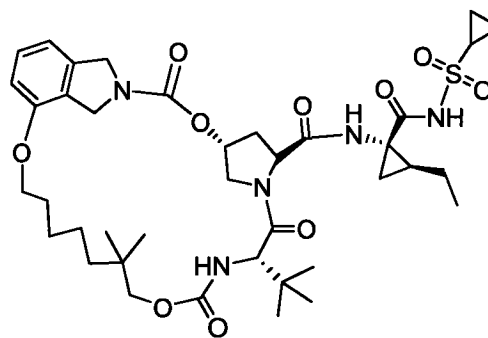
**14ae****14af****14ag****14aa****14aa-2****14ab-2****14ac-2****14ad**

[0362] 结构式系列 9 :

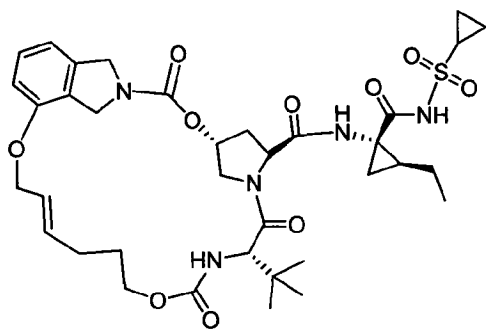
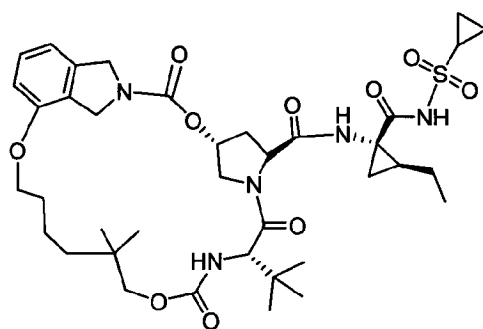
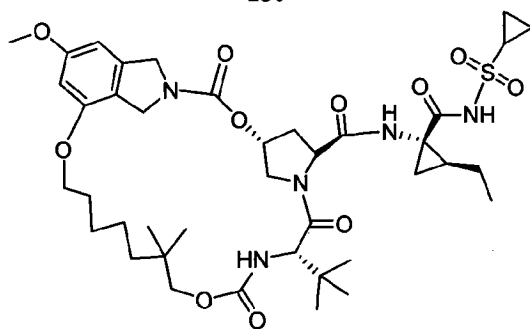
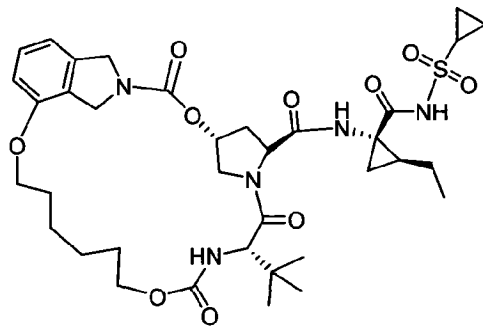
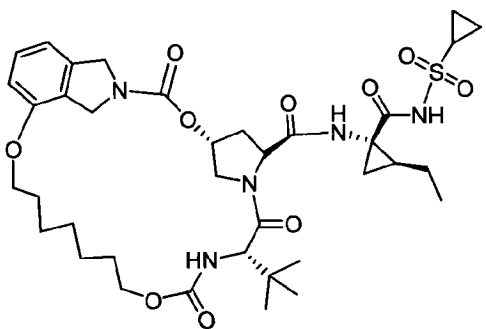
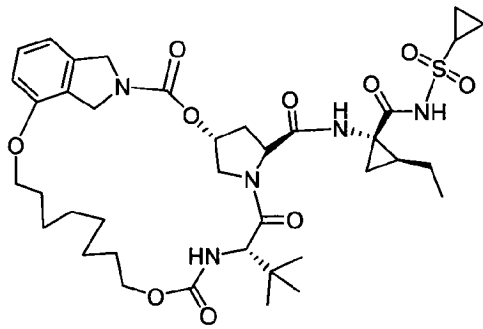
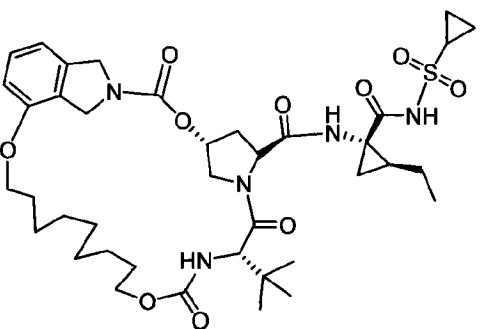
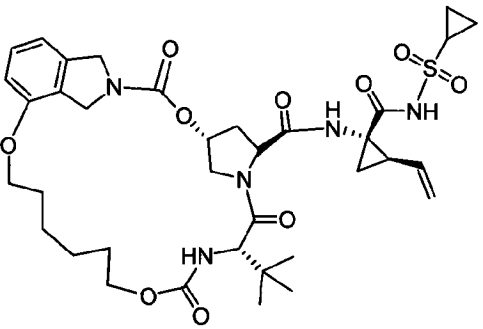
[0363]

**15a****15b****15c****15d****15e****15f****15g****15h**

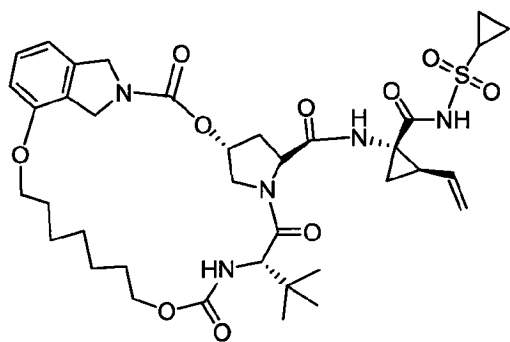
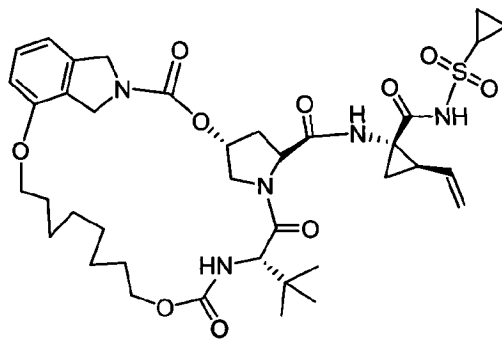
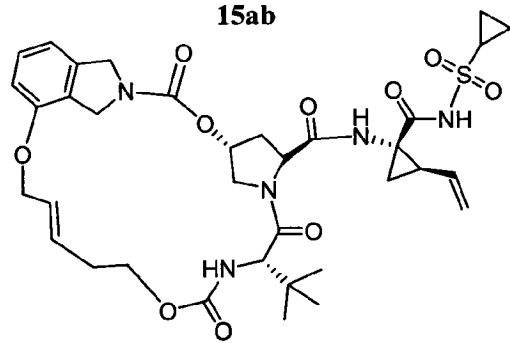
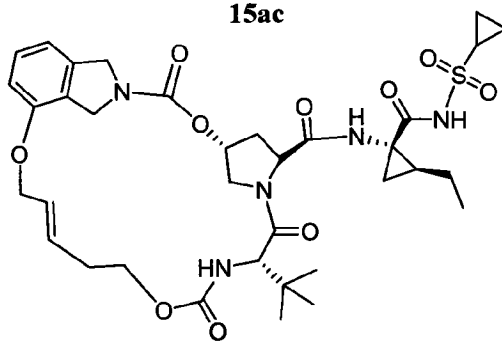
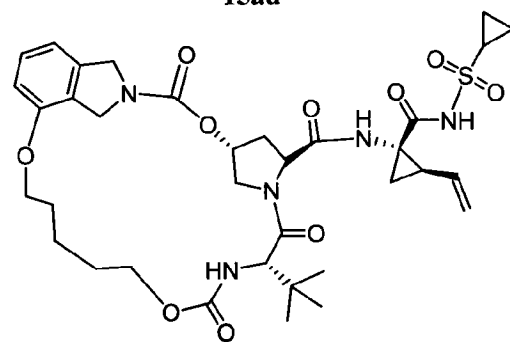
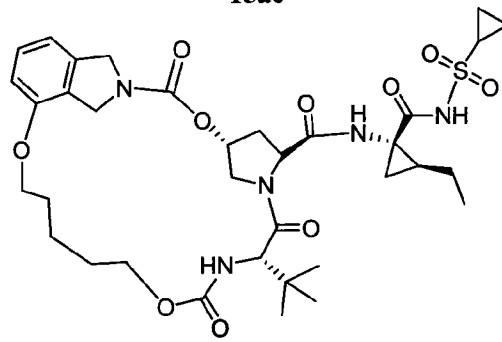
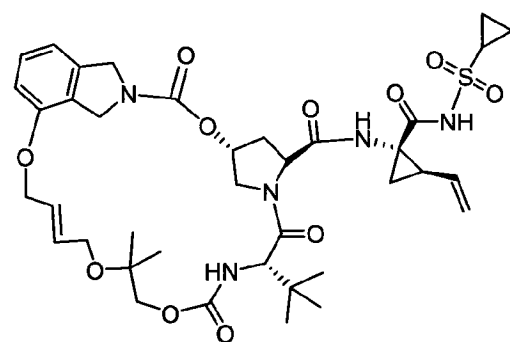
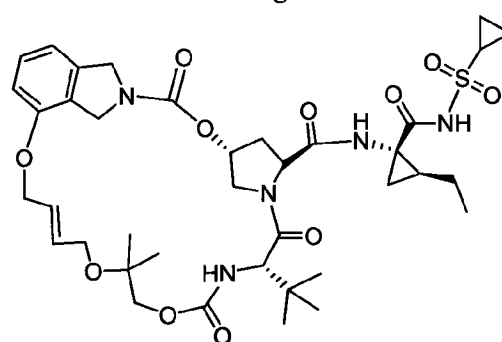
[0364]

**15j****15k****15m****15n****15p****15q****15r****15s**

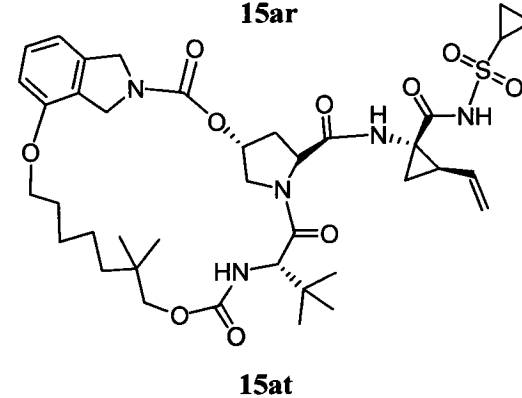
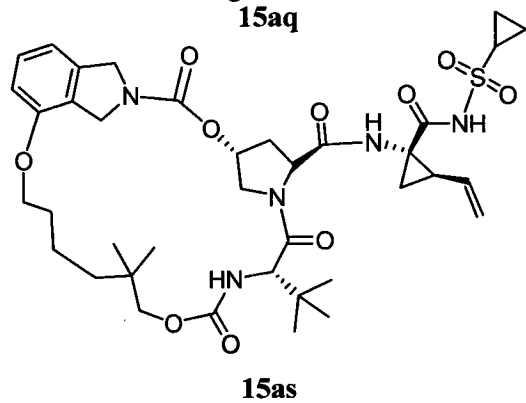
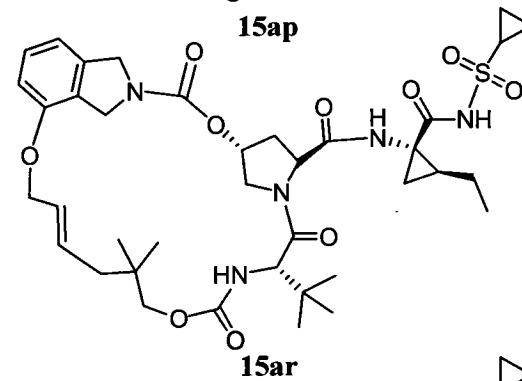
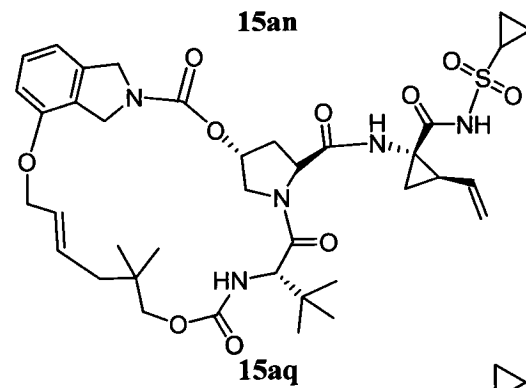
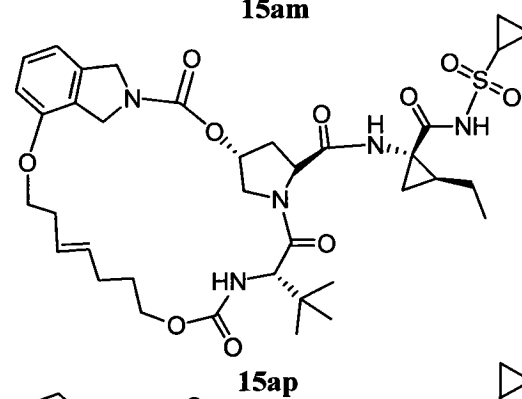
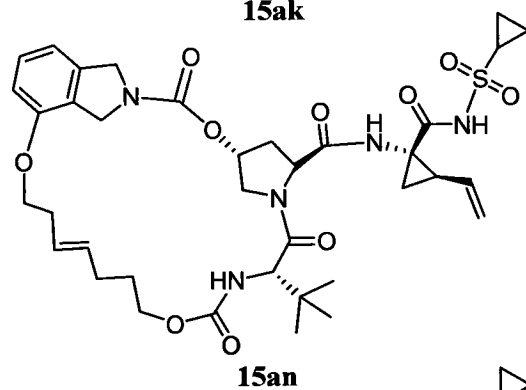
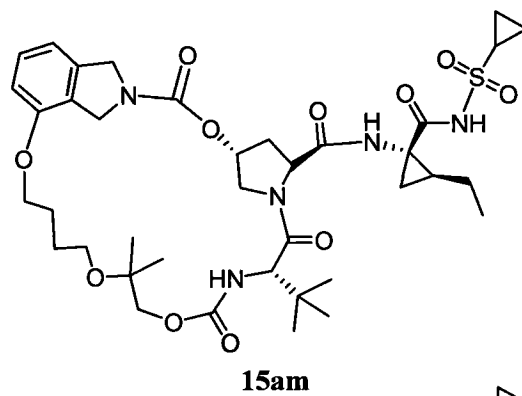
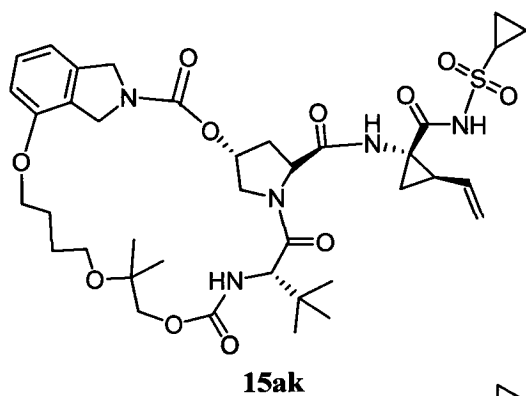
[0365]

**15t****15u****15v****15w****15x****15y****15z****15aa**

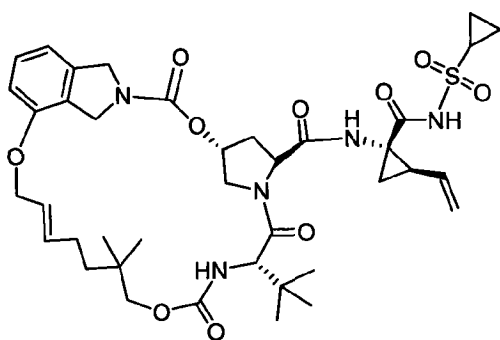
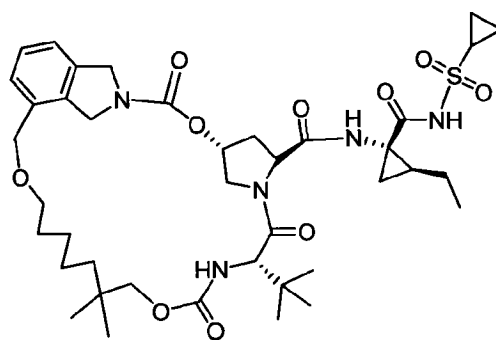
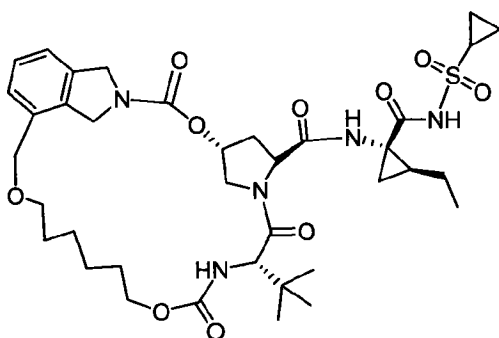
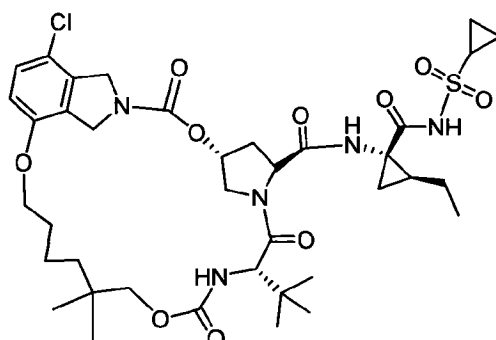
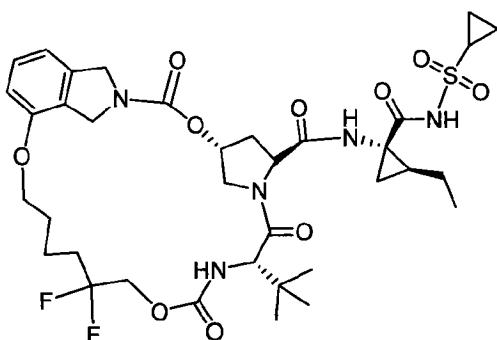
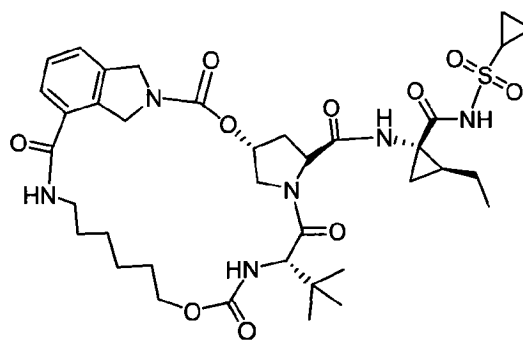
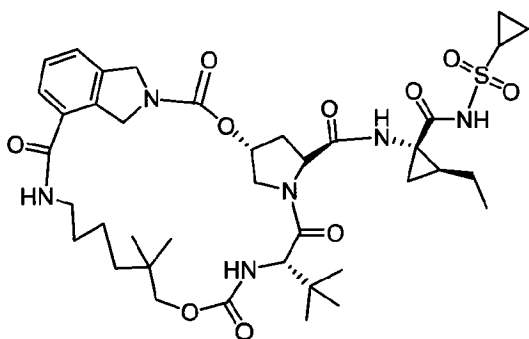
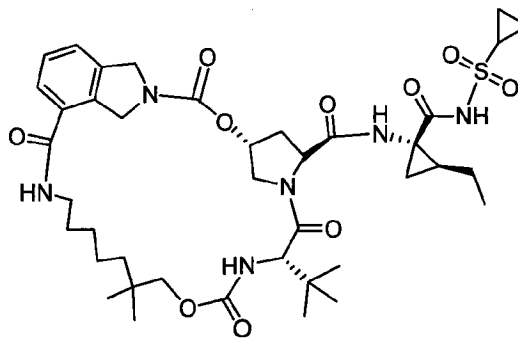
[0366]

**15ab****15ac****15ad****15ae****15af****15ag****15ah****15aj**

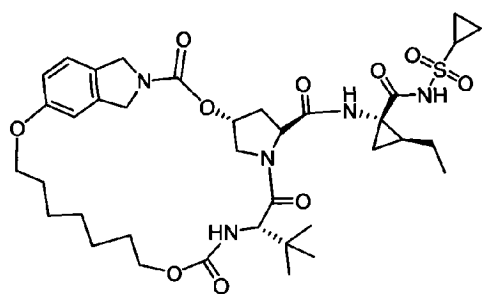
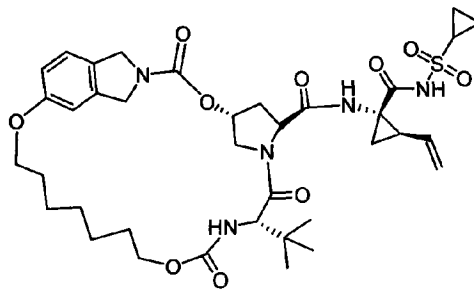
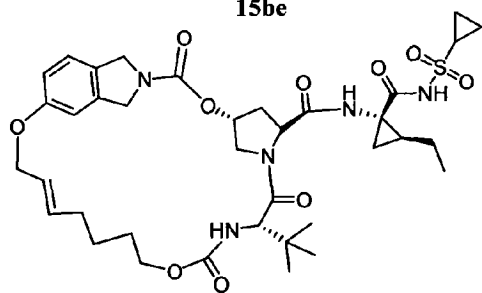
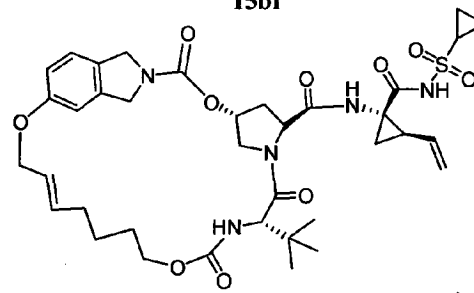
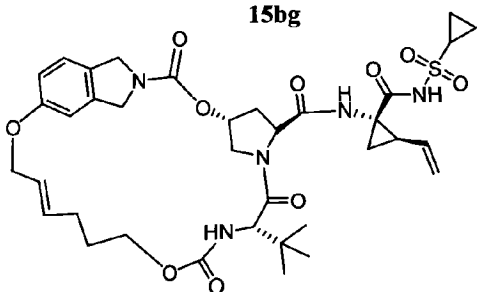
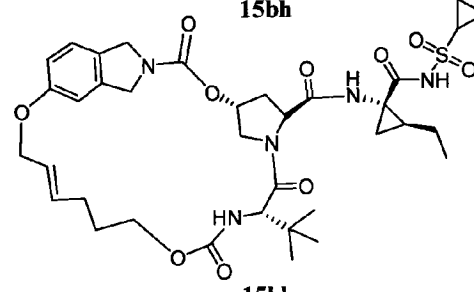
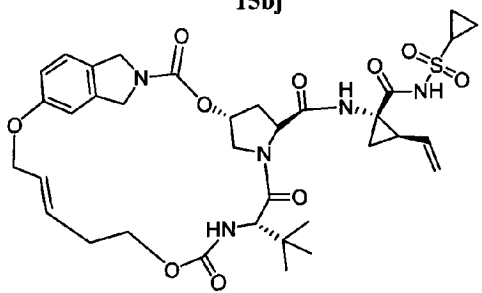
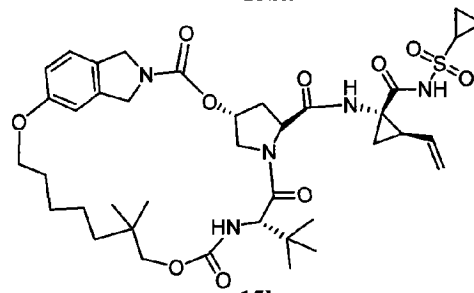
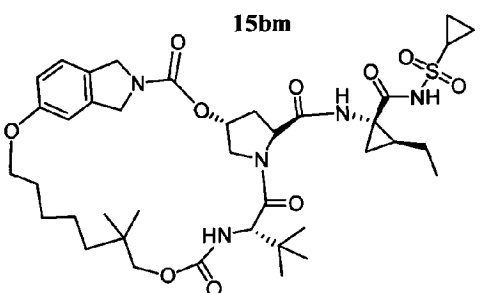
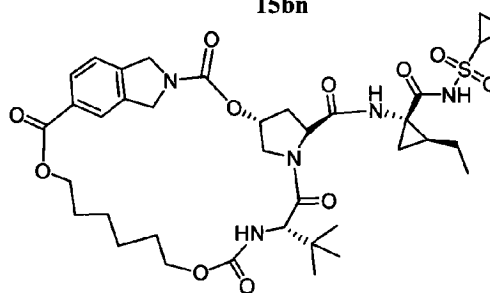
[0367]



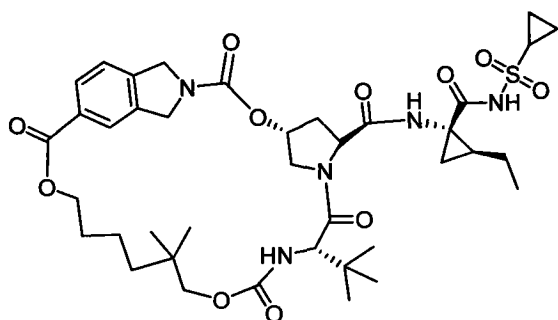
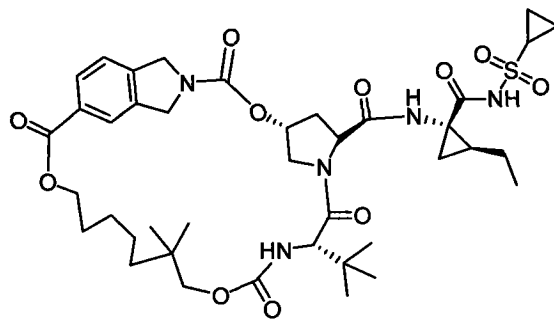
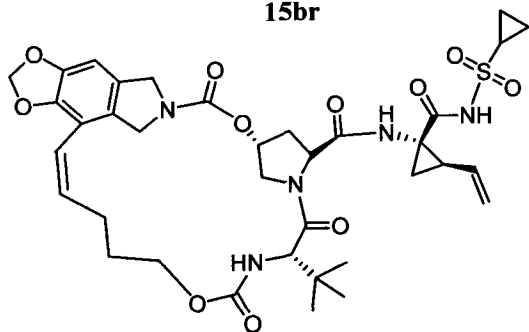
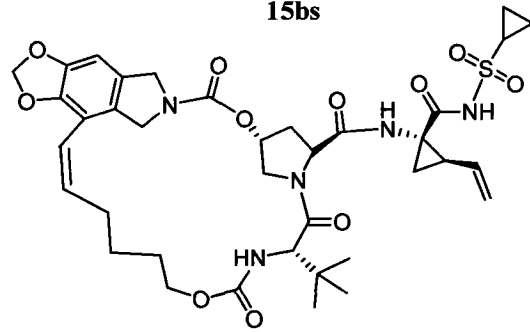
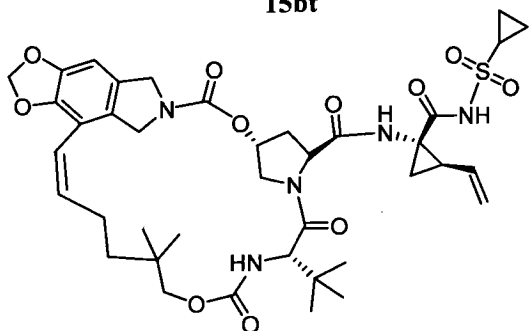
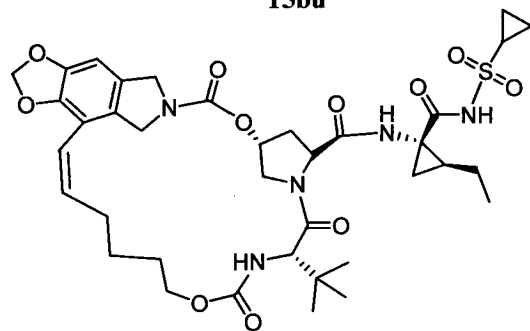
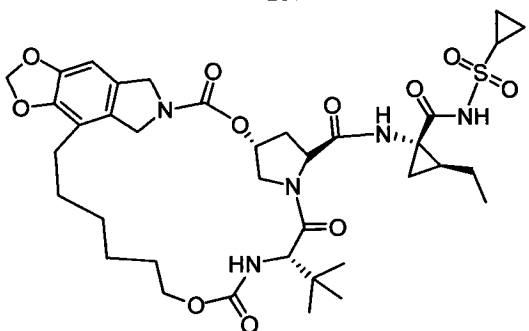
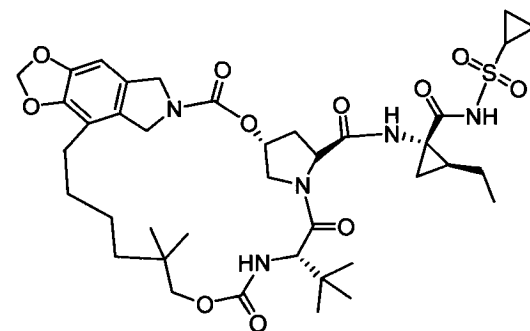
[0368]

**15au****15av****15aw****15ax****15ba****15bb****15bc****15bd**

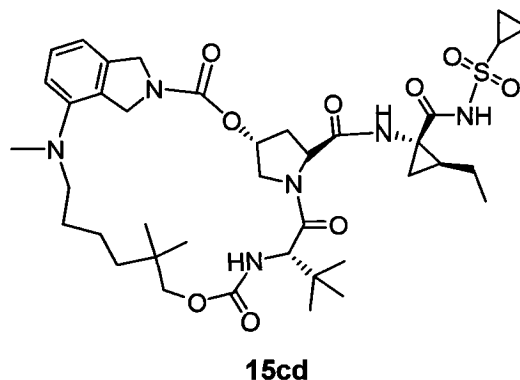
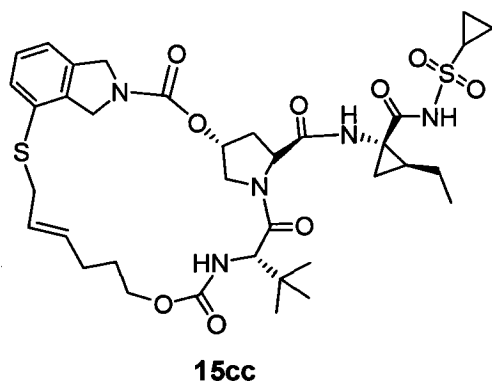
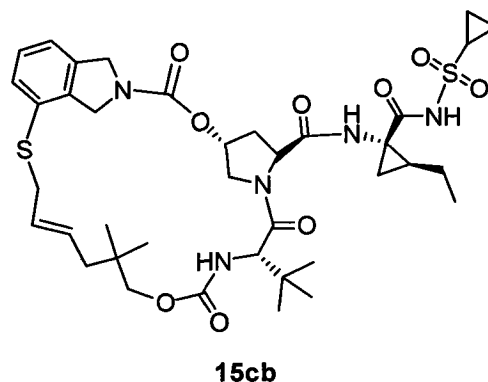
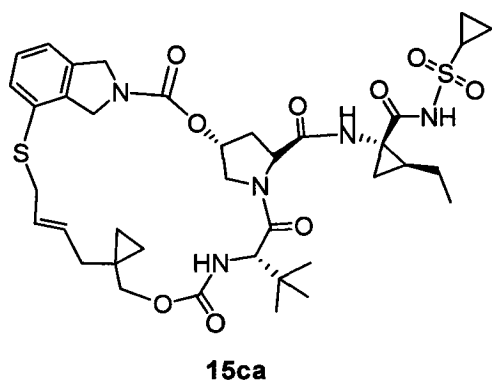
[0369]

**15be****15bf****15bg****15bh****15bj****15bk****15bm****15bn****15bp****15bq**

[0370]

**15br****15bs****15bt****15bu****15bv****15bw****15bx****15by**

[0371]



[0372] 本发明的第八方面,提供一种本发明所述化合物 Ia 或 Ib、其立体异构物、互变异构物、酯化或酰胺化的前体药物、药学上可接受的盐、或其混合物在制备抑制丙型肝炎病毒 (HCV) 的药物中的应用。

[0373] 本发明的第九方面,提供一种药物组合物,其包含:一种或多种本发明所述的式 Ia 或 Ib 化合物、或其立体异构物、互变异构物、酯化或酰胺化的前体药物、或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0374] 本发明的第十方面,提供一种组合物,包括:一种或多种下述药物、和一种或多种本发明所述的式 Ia 或 Ib 化合物、或其立体异构物、互变异构物、酯化或酰胺化的前体药物、或其药学上可接受的盐:(1) 免疫调节剂;(2) 丙型肝炎病毒 (HCV) 蛋白酶抑制剂;(3) 丙型肝炎病毒 (HCV) 聚合酶抑制剂;(4) 不属于 (2)-(3) 之核苷和 / 或核苷衍生物;(5) 乙型肝炎病毒 (HBV) 抑制剂;(6) 人类免疫缺损病毒 (HIV) 抑制剂;(7) 癌症药物;(8) 抗发炎药物;或 (9) 不属于上述 (1)-(8) 之其他化合物。

[0375] 其中,所述的免疫调节剂较佳的为干扰素或干扰素衍生物。其中所述的干扰素可为聚乙二醇干扰素。

[0376] 所述的 HIV 抑制剂包含但不限于利托那韦药物 (Ritonavir)。

[0377] 所述的乙型肝炎病毒 (HBV) 抑制剂包含但不限于拉米夫定 (Lamivudine)、替比夫定 (Telbivudine)、阿德福韦酯 (阿德福韦, Adefovir 或 Dipivoxil)、恩曲他滨 (Emtricitabine)、恩替卡韦 (Entecavir)、替诺福韦酯 (替诺福韦, Tenofovir 或 Disoproxil) 或克来夫定 (Clevudine)。

[0378] 本发明的第十一方面,提供上述药物组合物在制备抑制丙型肝炎病毒 (HCV) 的药物中的应用。

[0379] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0380] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0381] 本发明的积极进步效果在于：

[0382] 1) 本发明的大环状杂环化合物不仅对 NS3 丙型肝炎病毒具有较佳的抑制活性，而且明显优于其它不同类型已临床试验的大环状化合物的抑制活性；

[0383] 2) 本发明深入研究了不同大环状杂环化合物的结构与抑制丙肝病毒活性的构效关系，并且发现了一些有效抑制丙肝病毒的大环状杂环化合物结构；

[0384] 3) 本发明的有些大环状杂环化合物具有很低的毒副作用或基本无毒，从而有可能进一步成功研发一个高效无毒的抗丙型肝炎病毒新药。

具体实施方式

[0385] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

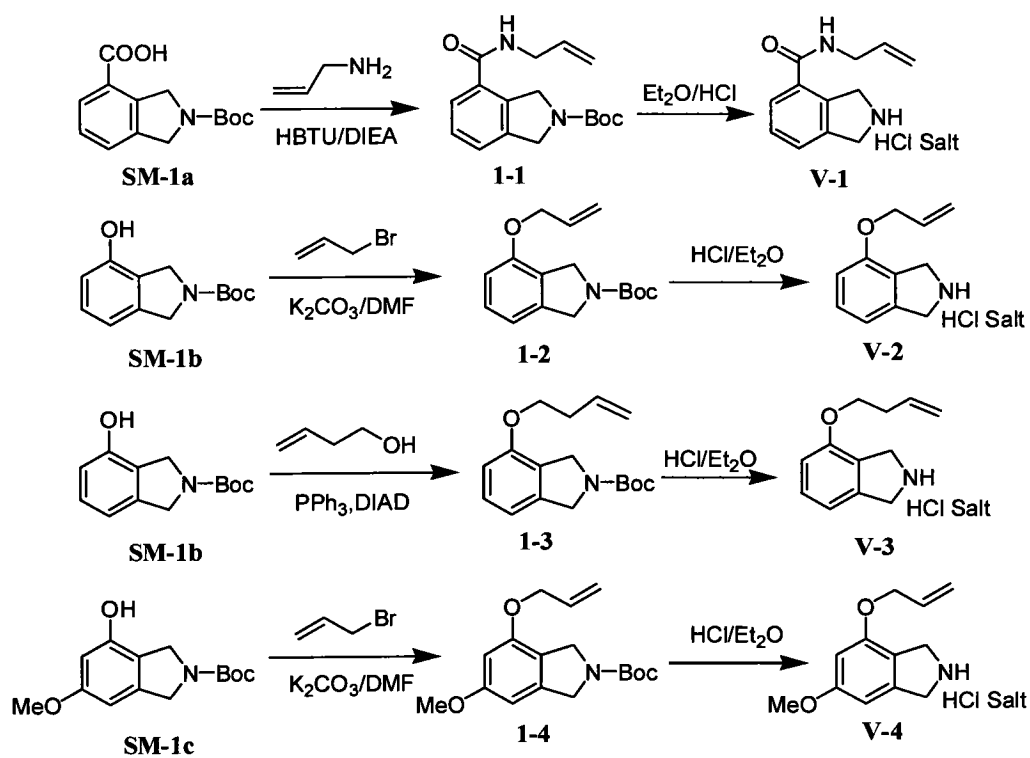
[0386] 本发明的关键创新点是首先合成出了新型杂环单体 V-1-V-9，由此合成出 IIIa-IIIb 杂环中间体，再分别通过三步反应合成出式 IIa-IIb 的大环状化合物，然后通过酰胺化合成了式 Ia-Ib 化合物。

[0387] 本发明合成新型大环状杂环化合物过程中的化学试剂和溶剂的英文缩写注释全部汇总列在实施例中仪器及原料说明部分。

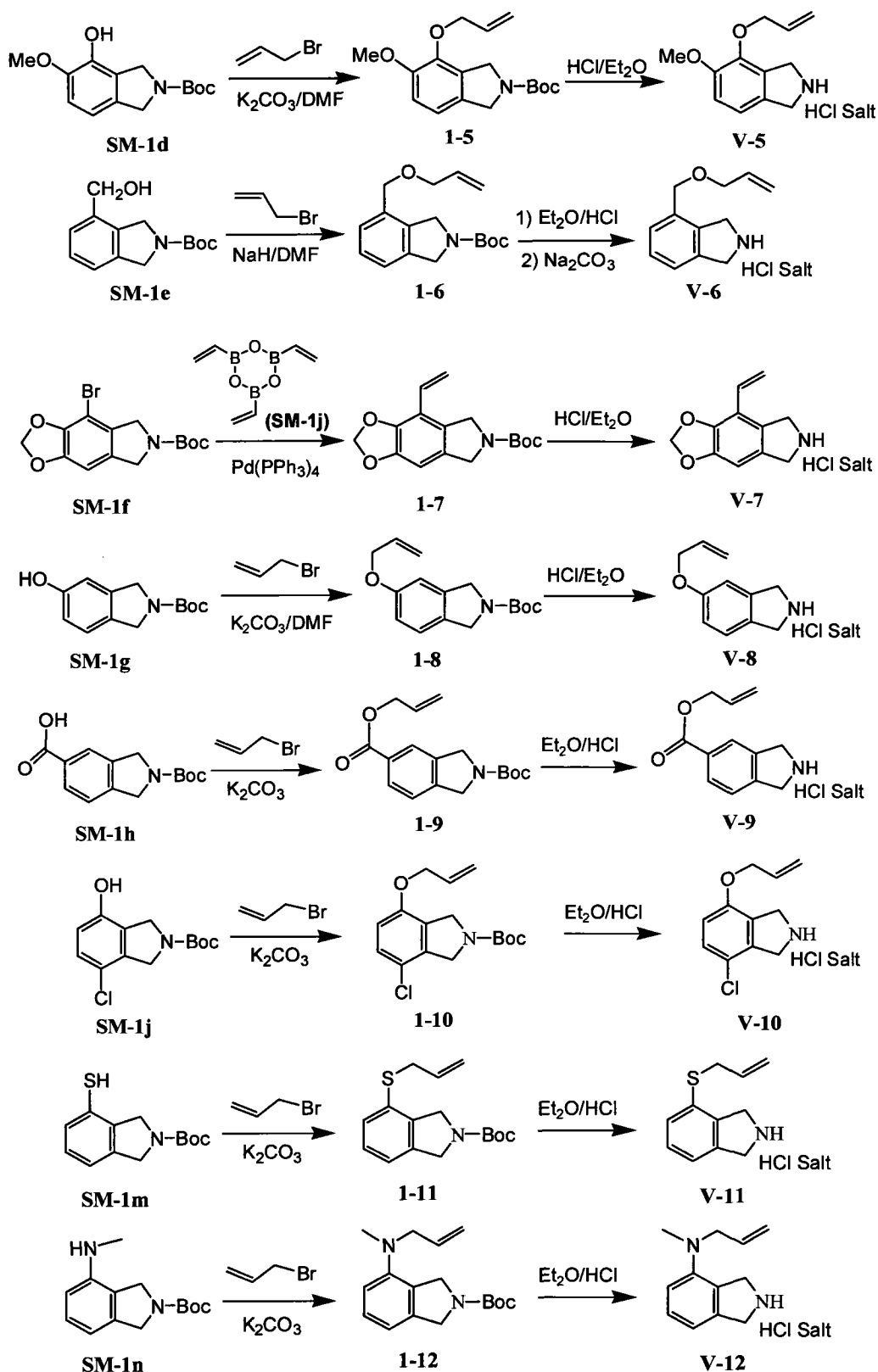
[0388] 下列反应路线 1 中，首先采用原料 SM-1a、SM-1b、SM-1c、SM-1d、SM-1e、SM-1f、SM-1g、SM-1h 分别在有机溶剂（甲醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜）中，其中 SM-1a 在偶合试剂 HBTU 的作用下与 $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{NH}_2$ 反应生成 1-1；或 SM-1b、SM-1c、SM-1d、SM-1e、SM-1g、SM-1h 在无机碱（如：氢氧化钠、甲醇钠或钠氢）的作用下，分别与 $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{Br}$ 反应生成 1-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-8、1-9、1-10、1-11 或 1-12；或 SM-1f 与乙烯硼酸试剂 SM-1j 在钯（Pd）催化剂的作用下反应生成 1-7；然后第一步产物 1-1 至 1-9 再氢解脱去保护基（苄基 Bn）或如反应路线 1 中用强酸（HCl、TFA）脱去保护基 Boc 分别得到关键的结构式系列 2 中所示的产物 V-1、V-2、V-3、V-4、V-5、V-6、V-7、V-8、V-9、V-10、V-11 或 V-12；

[0389] 反应路线 1：

[0390]

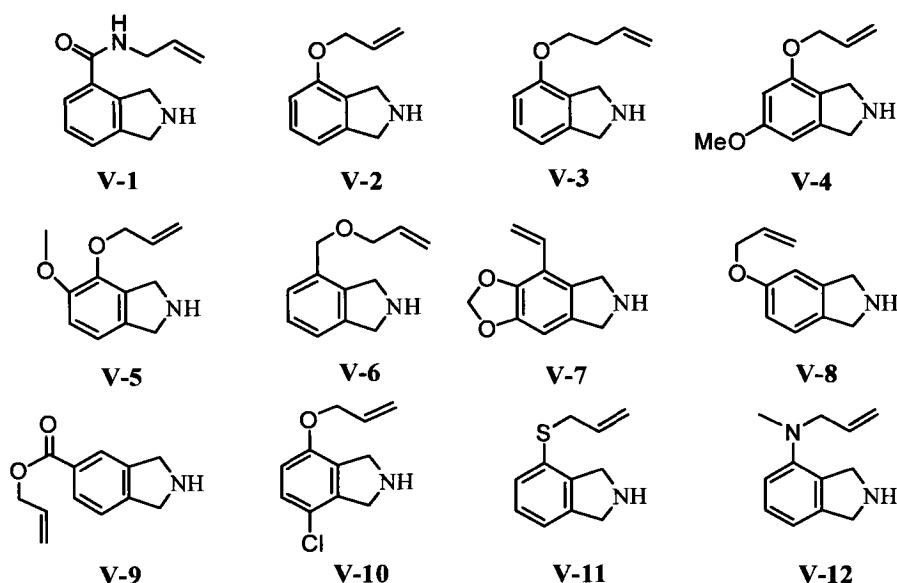


[0391]



[0392] 结构式系列 2 :

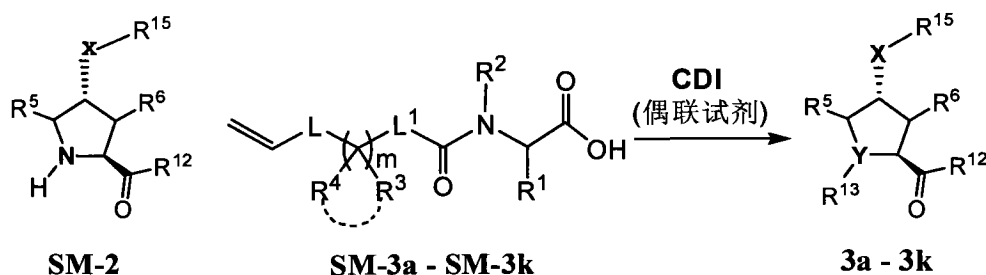
[0393]



[0394] 下列反应路线 2 中首先采用原料 SM-2 在试剂 CDI 和 / 或 EDCI 的作用下,在有机溶剂(二氯甲烷、四氢呋喃或 N, N- 二甲基甲酰胺)中分别与 SM-3a、SM-3b、SM-3c、SM-3d、SM-3e、SM-3f、SM-3g、SM-3h、SM-3h、SM-3k 通过偶合酰胺化反应生成 3a、3b、3c、3d、3e、3f、3g、3h、3j、3k、3m、3n 中间体,用于下一步制备反应:

[0395] 反应路线 2:

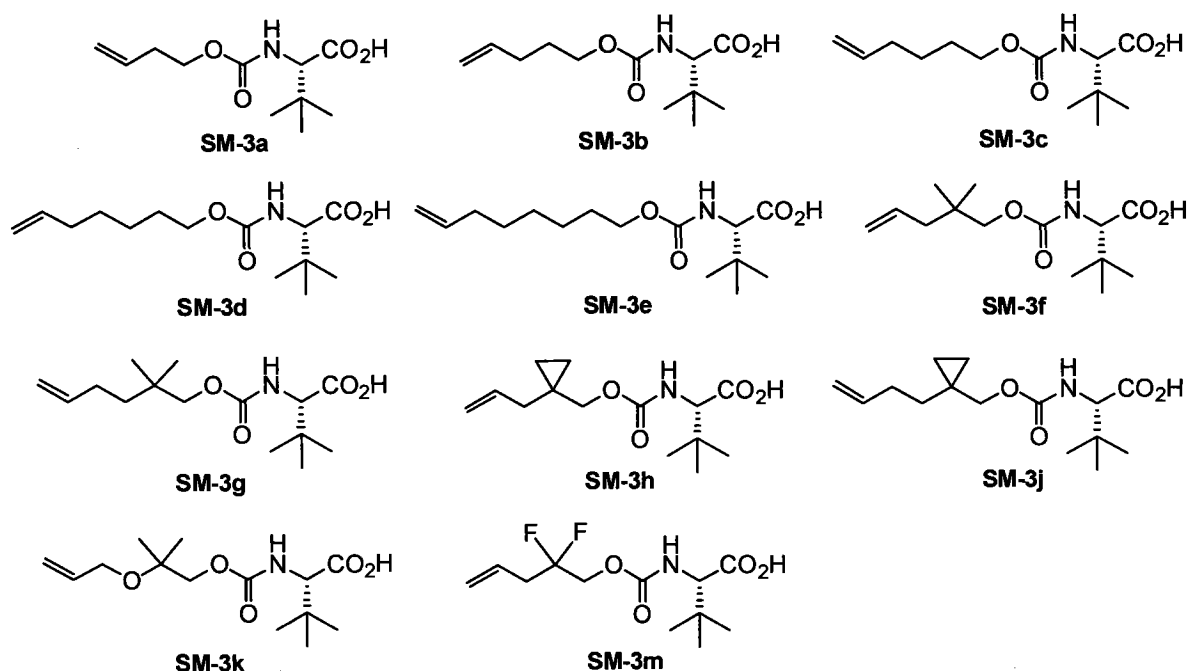
[0396]



[0397] 上述产物 3a-3k 中,上述 m、L、L¹ 和 R¹³ 分别与发明内容中的 L、L¹ 和 R¹³ 定义相同, R¹⁵ 为 H、C₁-C₁₅ 烷基-羰基、C₁-C₁₅ 烷氧基-羰基或 C₁-C₁₅ 烷基-氨基羰基;其中,上述氨基酸衍生物试剂 SM-3a-SM-3n (R¹³-OH) 分别选自下列结构式系列 3:

[0398] 结构式系列 3:

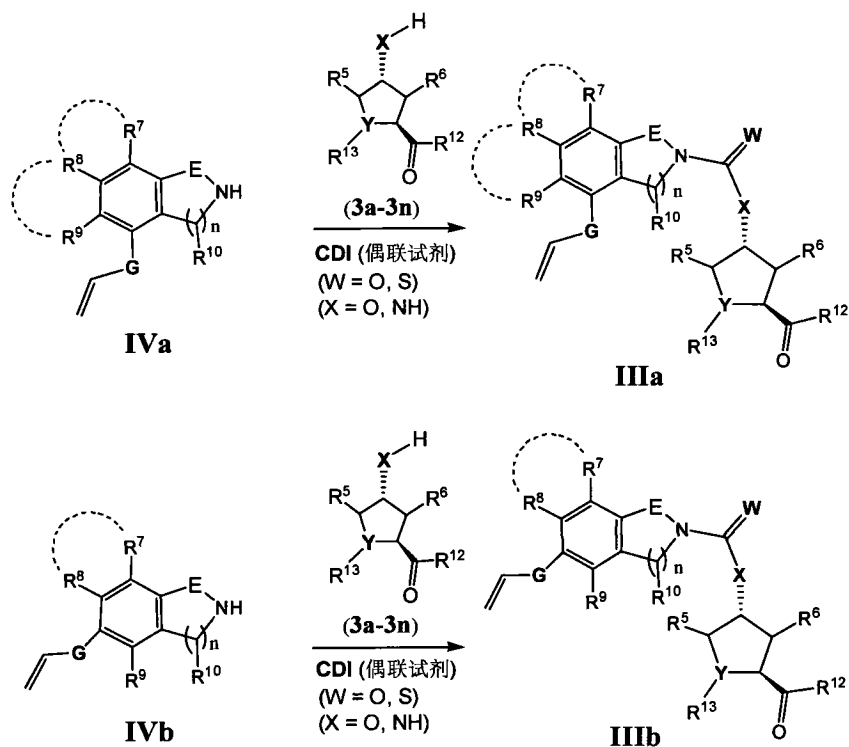
[0399]



[0400] 以下反应路线 3 为本发明制备结构和性能创新的化合物 IIIa-IIIb 的具体例子，其中采用上述中间体 IVa-IVb (V-1 至 V-12) 与 SM-3a-SM-3m 分别在试剂 CDI 和 / 或 EDCI 的作用下，在有机溶剂（二氯甲烷、四氢呋喃或 N, N- 二甲基甲酰胺）中分别与反应路线 2 中的产物 (3a-3m) 通过偶合酰胺化反应得到本发明的下列结构式系列 4 所示的含有各种杂环的化合物 IIIa-IIIb (4a-4j)：

[0401] 反应路线 3：

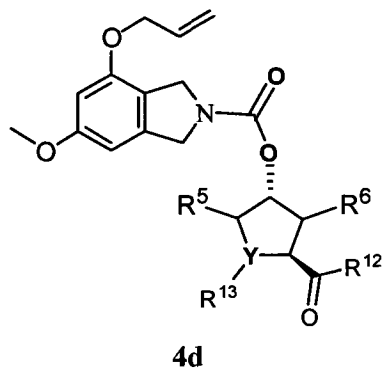
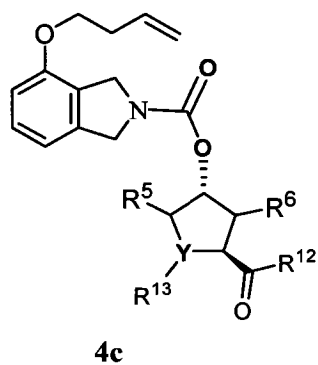
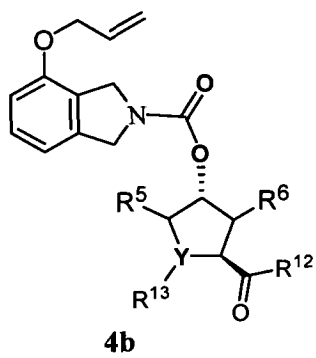
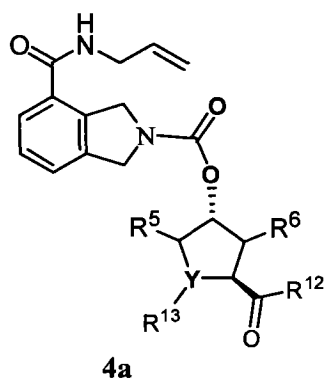
[0402]



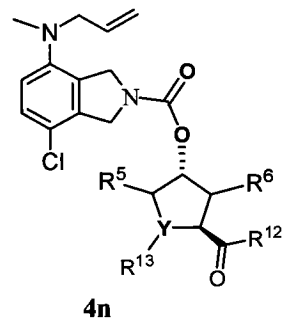
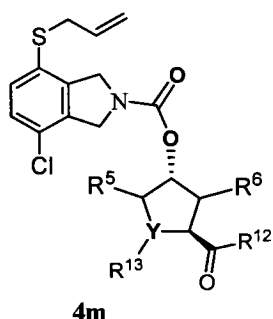
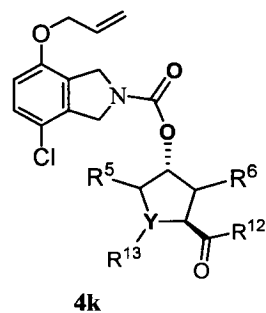
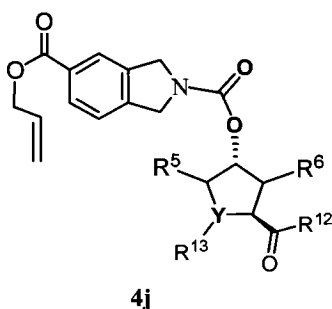
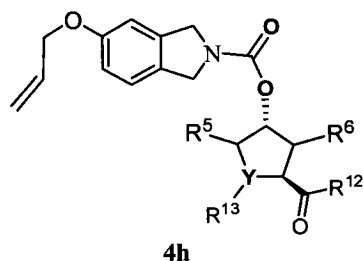
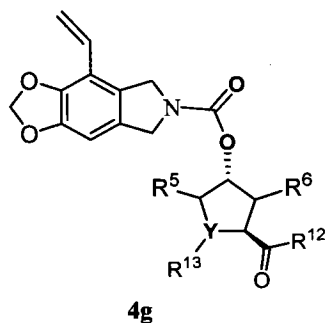
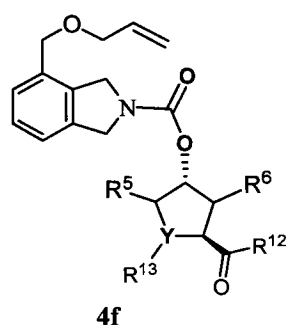
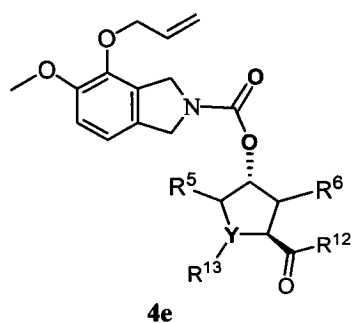
[0403] 其中，上述 R^{13} 与发明内容中的 R^{13} 定义相同， $n = 1, \text{ or } 2$ 。

[0404] 结构式系列 4：

[0405]



[0406]

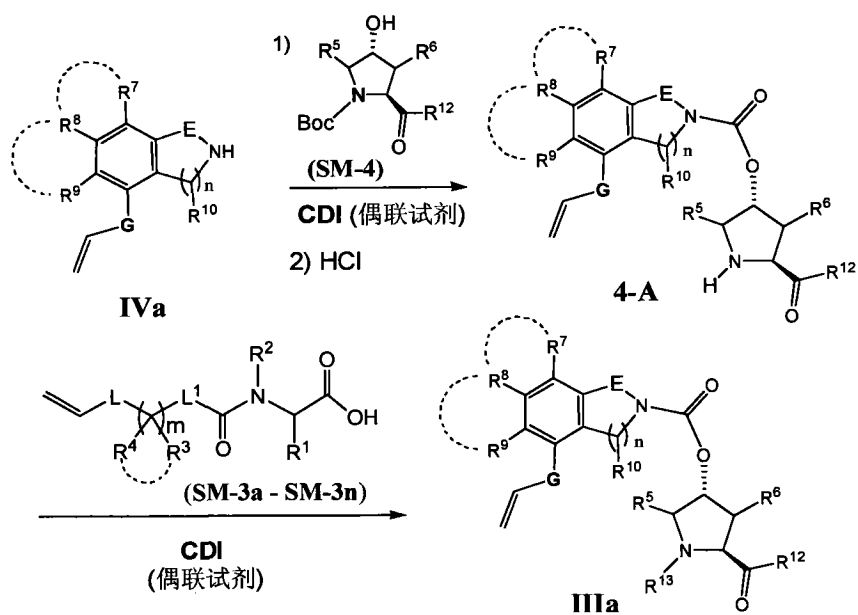


[0407] 其中,上述 R^{13} 分别选自 H、Boc 或结构式系列 3 中氨基酸衍生物 $R^{13}-OH$ 。

[0408] 为了优化可行的合成方法,当结构 IIIa-IIIb 中的“y”为氮“N”原子时,本发明可通过下列反应路线 4a 和 4b 所示的另一种合成方法,IVa、IVb 和 SM-4 先在试剂 CDI 的作用下分别进行偶合反应得到中间体 (4aa-4an)、再用酸 (HCl 或 TFA) 脱去 Boc 保护基后分别得到中间体 4-A 和 4-B (4ba-4bn),再分别在试剂 CDI 和 / 或 EDCI 的作用下,在有机溶剂 (二氯甲烷、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺) 中通过偶合酰胺化反应得到本发明的结构式系列 4 所示的含有各种杂环的化合物 IIIa-IIIb (4a-4n)。

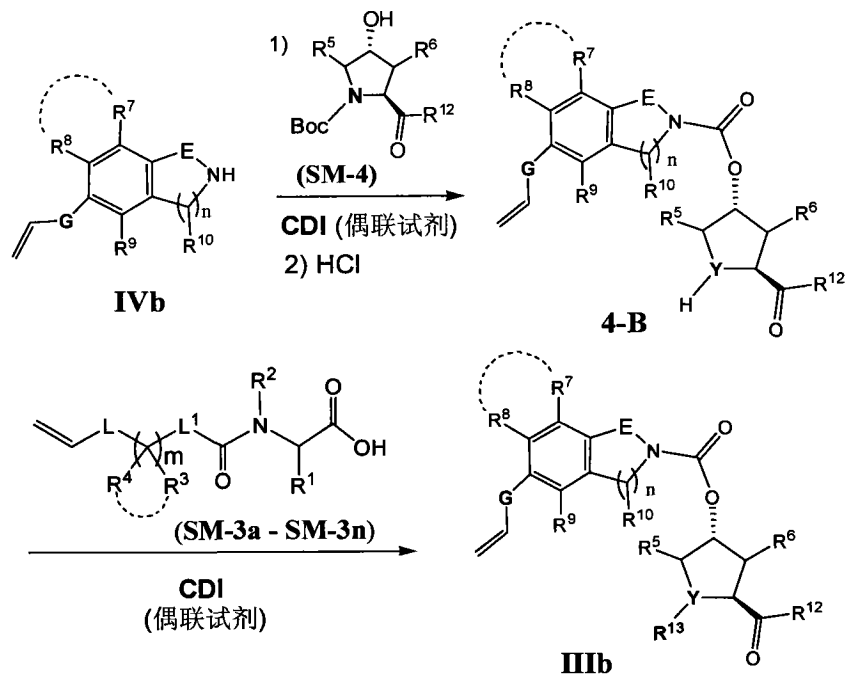
[0409] 反应路线 4a :

[0410]



[0411] 反应路线 4b :

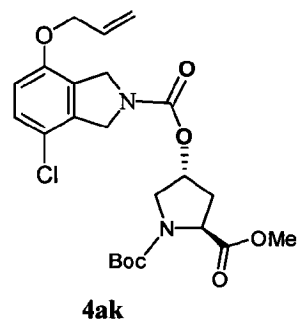
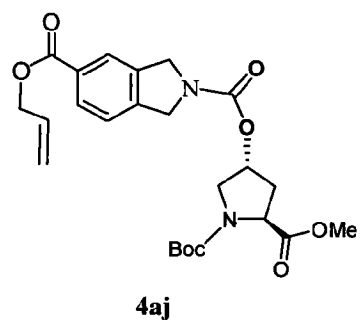
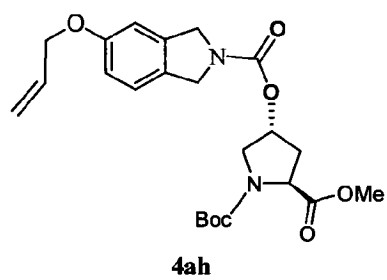
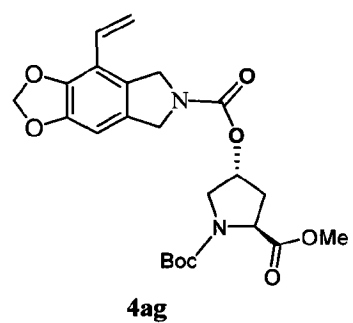
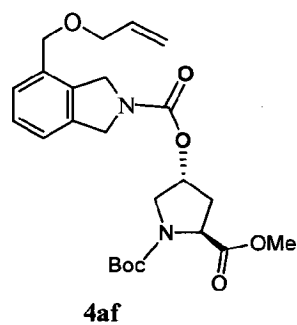
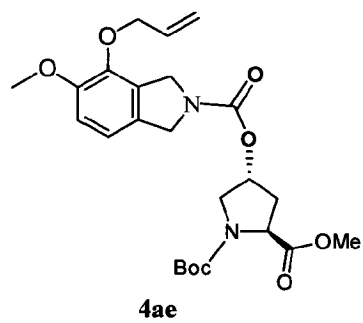
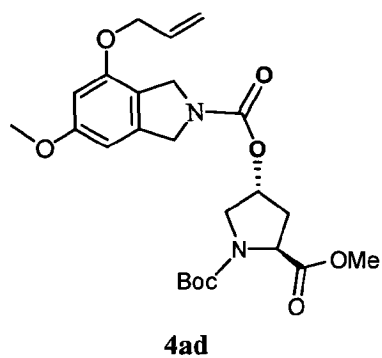
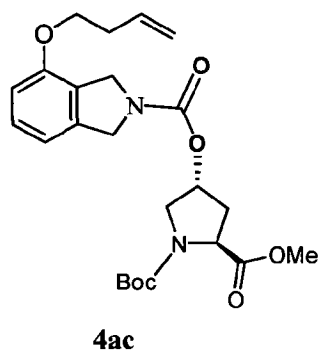
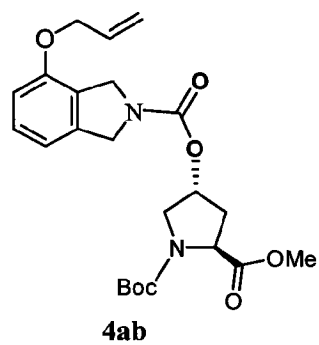
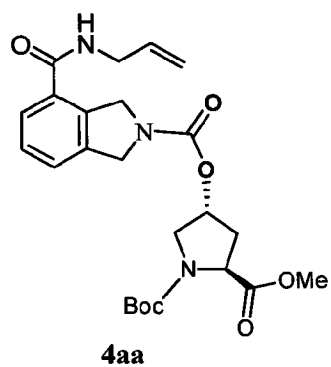
[0412]



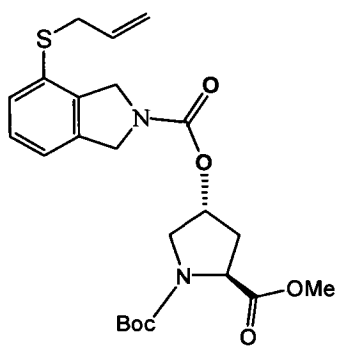
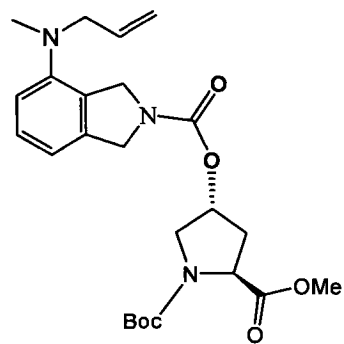
[0413] 其中,上述 R^{13} 分别选自结构式 3 中氨基酸衍生物 $\text{R}^{13}\text{-OH}$ 。依照上述反应路线 4a 和 4b,通过化合物 V(V-1-V-9) 与试剂 SM-4a(R^5 、 $\text{R}^6 = \text{H}$; $\text{R}^{12} = \text{OMe}$) 反应得到的各种杂环中间体 4A-4B(4aa-4an 和 4ba-4bn) 分别如下列结构式 5a 和 5b 所示 :

[0414] 结构式系列 5a :

[0415]

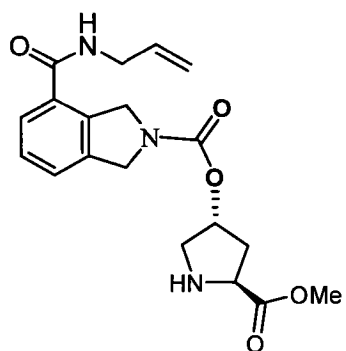
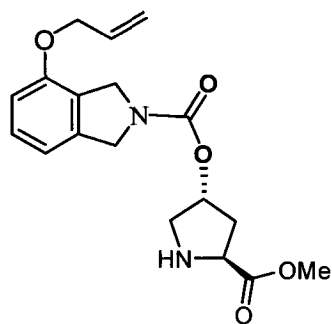
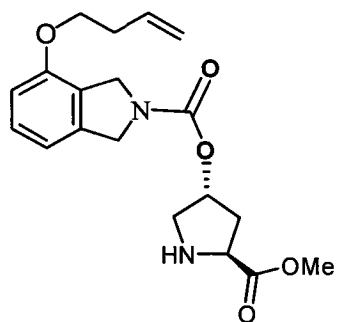
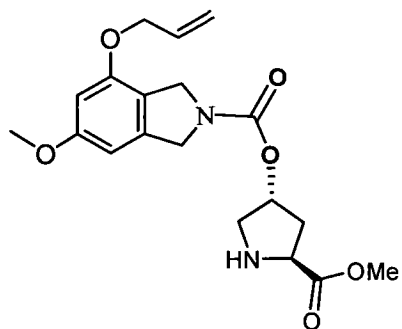
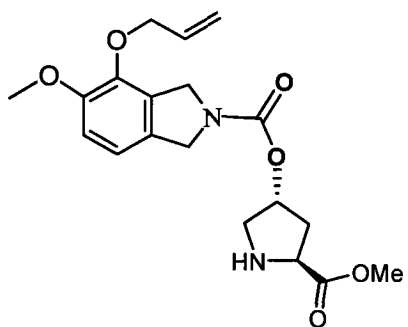
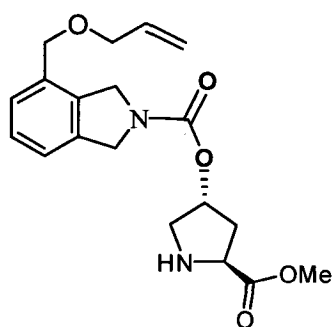


[0416]

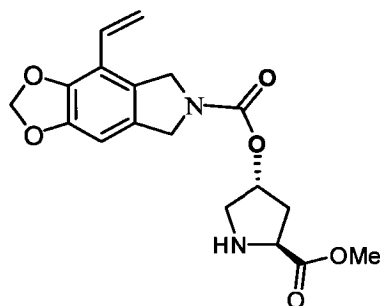
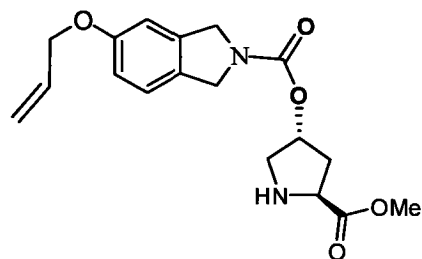
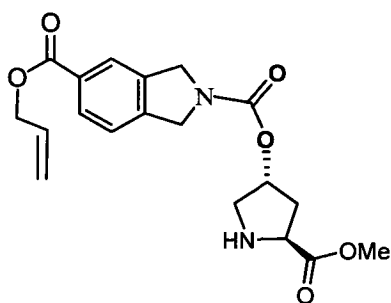
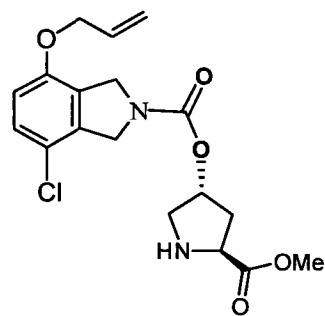
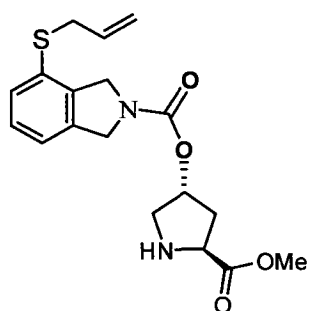
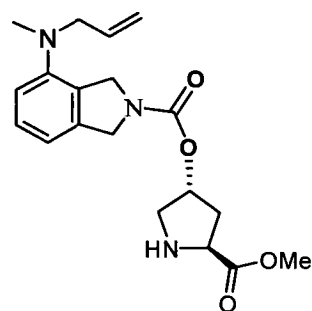
**4am****4an**

[0417] 结构式系列 5b :

[0418]

**4ba****4bb****4bc****4bd****4be****4bf**

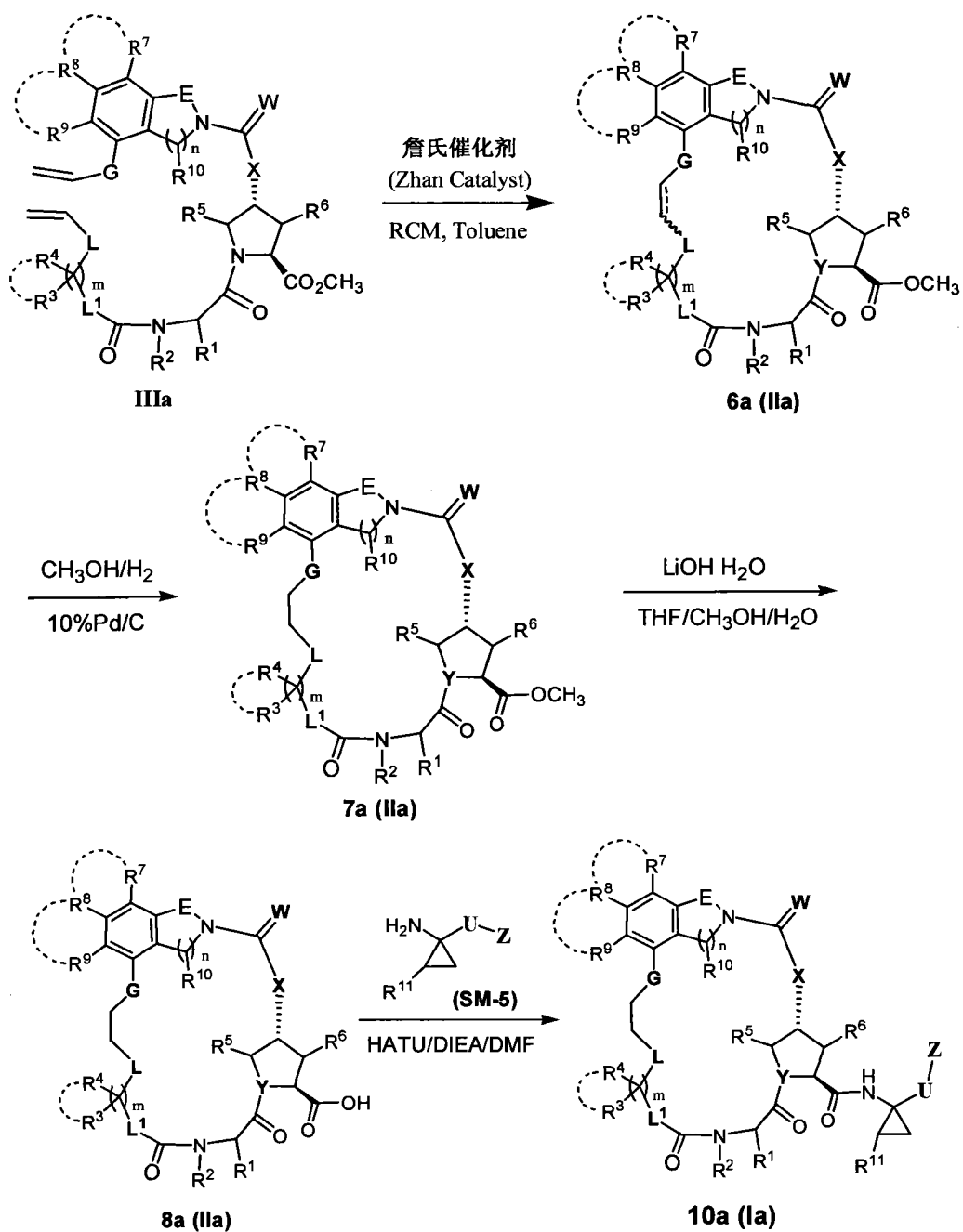
[0419]

**4bg****4bh****4bj****4bk****4bm****4bn**

[0420] 从上述反应路线1-4所示的方法得到本发明中关键的杂环化合物 IIIa-IIIb (3a-3n) 后,为了从不同角度进行结构性能优化创新,本发明设计了下列的合成路线(反应路线5a-5d),将反应路线4a-4b中合成的双烯化合物(IIIa或IIIb)在无水有机溶剂(如:二氯甲烷、二氯乙烷或甲苯)中在烯烃复分解催化剂(如:0.1-5% mol的詹氏催化剂或Grubbs等催化剂)的作用下分别通过烯烃复分解环化反应(RCM: Ring-Closing Metathesis, 0-100℃)得到17-25元环的环烯烃产物6a-6b(IIa-IIb),再在Pd/C催化作用下加氢还原大环中的碳碳双键得到产物7a-7b,然后将其甲酯用碱(如:LiOH)的水或甲醇溶液水解酸化后得到大环状产物8a-8b,最后在温度0-80℃下通过偶合试剂(如:EDCI或HATU)的作用下与不同的氨基酸衍生物试剂SM-5的氨基通过酰胺化反应得到最终的新型大环状杂环化合物Ia-Ib(例如结构式系列9中化合物15a-15cd)。具体每一步反应的实验条件和产品分析结果分别列于实施例中。

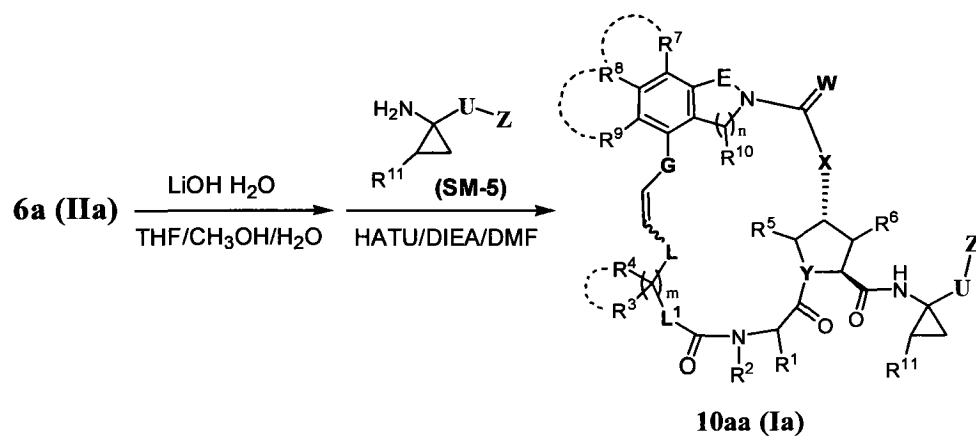
[0421] 反应路线5a:

[0422]



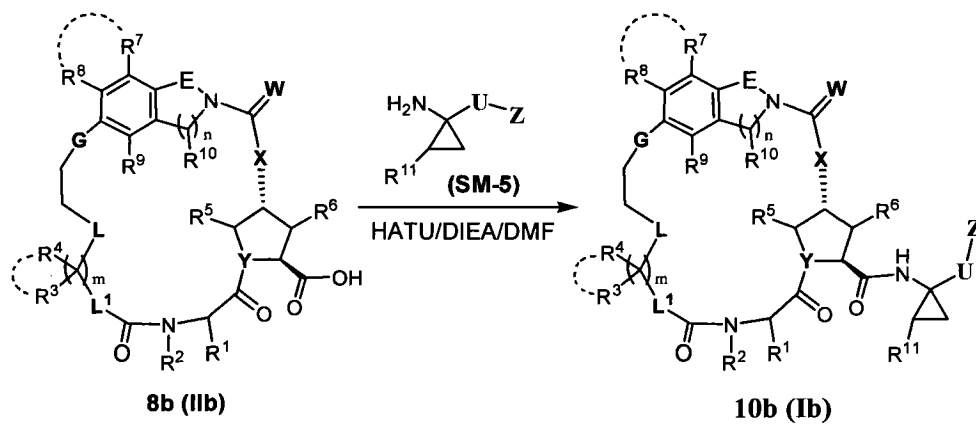
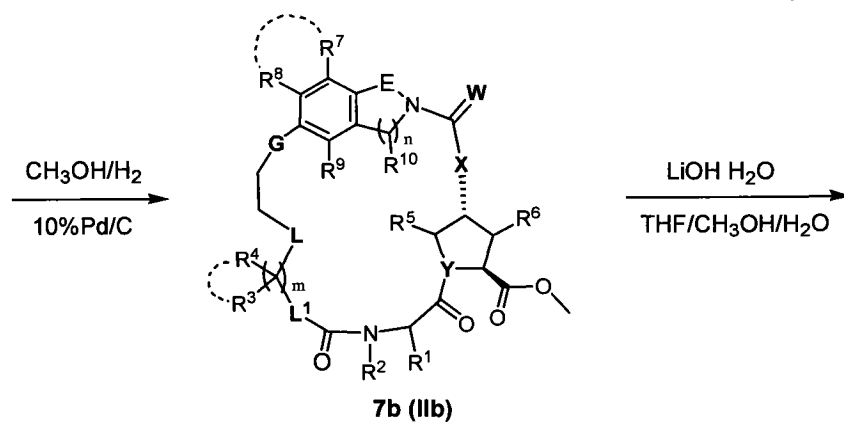
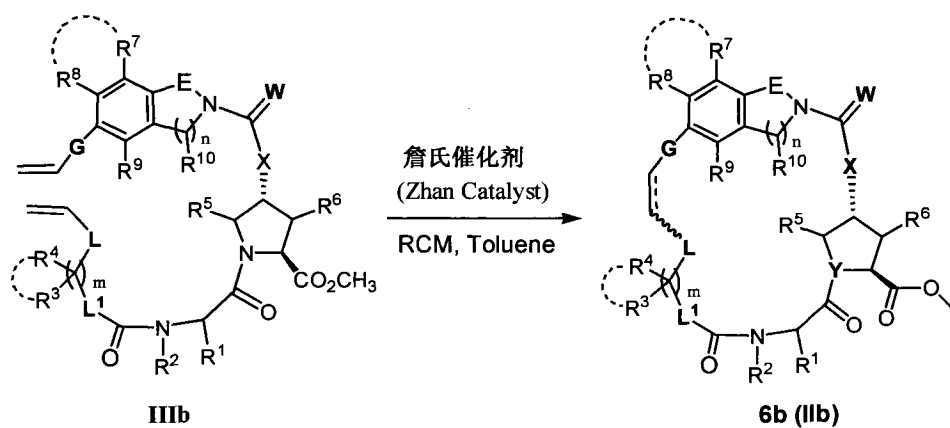
[0423] 反应路线 5b :

[0424]



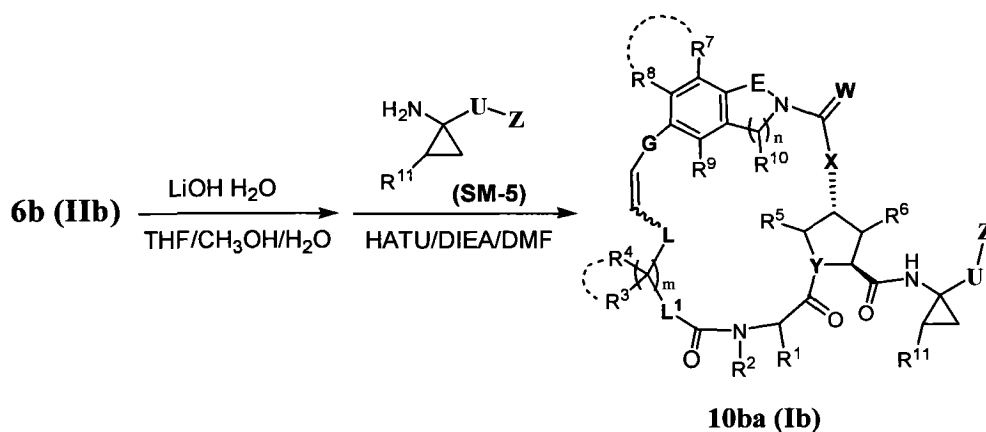
[0425] 反应路线 5c :

[0426]



[0427] 反应路线 5d :

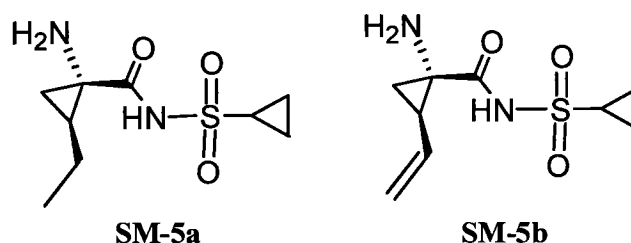
[0428]



[0429] 在上述反应路线 5a-5d 中,所需原料氨基酸衍生物 SM-5 选自下列结构式系列 6 所示的结构 (SM-5a、SM-5b) :

[0430] 结构式系列 6 :

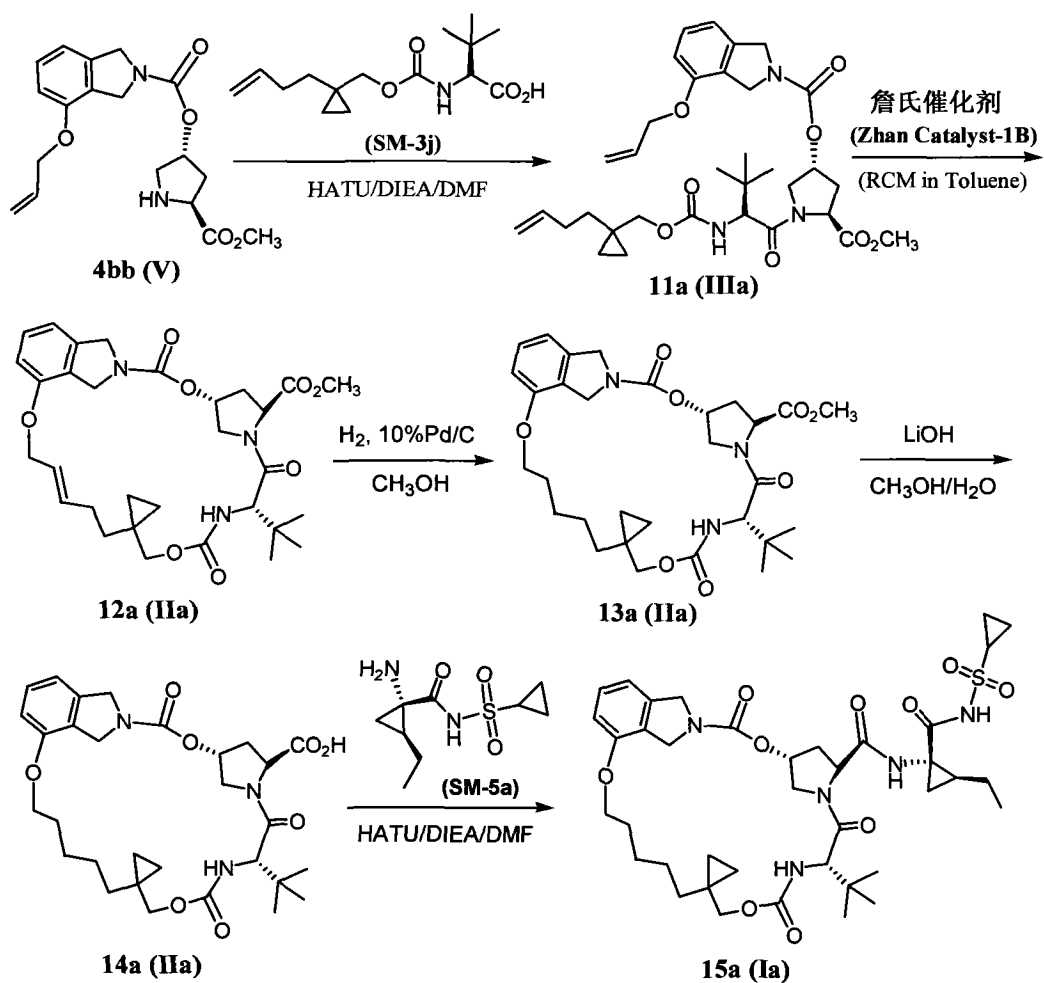
[0431]



[0432] 除了上述描述的合成方法,本发明进一步通过下列反应路线 6a 所示的一条具体合成路线,从化合物 4bb(V) 开始,在试剂 CDI 和 / 或 EDCI 的作用下,在有机溶剂 (二氯甲烷、四氢呋喃或 N, N- 二甲基甲酰胺) 中与 SM-3j 通过酰胺化反应生成双烯化合物 11a(IIIa),然后将第一步得到的双烯化合物 11a 在无水有机溶剂 (如 :二氯甲烷、二氯乙烷或甲苯) 中在烯烃复分解催化剂 (如 :0.1-10% mol 的詹氏催化剂或 Grubbs 等催化剂) 的作用下通过烯烃复分解环化反应 (RCM: Ring-Closing Metathesis, 0-100°C) 得到大环状杂环烯烃产物 12a(IIa),并且可以在 Pd/C 催化作用下加氢还原大环中的碳碳双键得到产物 13a,再将其甲酯用碱 (如 :LiOH) 的水或甲醇溶液水解酸化后得到大环状产物 14a,最后在温度 0-80°C 下通过偶合试剂 (如 :EDCI 或 HATU) 的作用下与不同的不同的氨基衍生物 SM-5a 通过酰胺化反应得到最终的新型大环状杂环化合物 15a(Ia)。在反应路线 6b 中,将上述第二步反应中得到的中间体 12a 不经过加氢还原反应,再与上述合成方法中第四步反应一样直接用碱 (如 :LiOH) 水解酸化后得到大环状产物 14b,最后在温度 0-80°C 下通过偶合试剂 (如 :EDCI 或 HATU) 的作用下分别与不同的氨基衍生物 SM-5a、SM-5b 通过酰胺化反应分别得到最终的新型大环状杂环化合物 15b、15c。具体每一步反应的实验条件和产品分析结果分别列于实施例中。

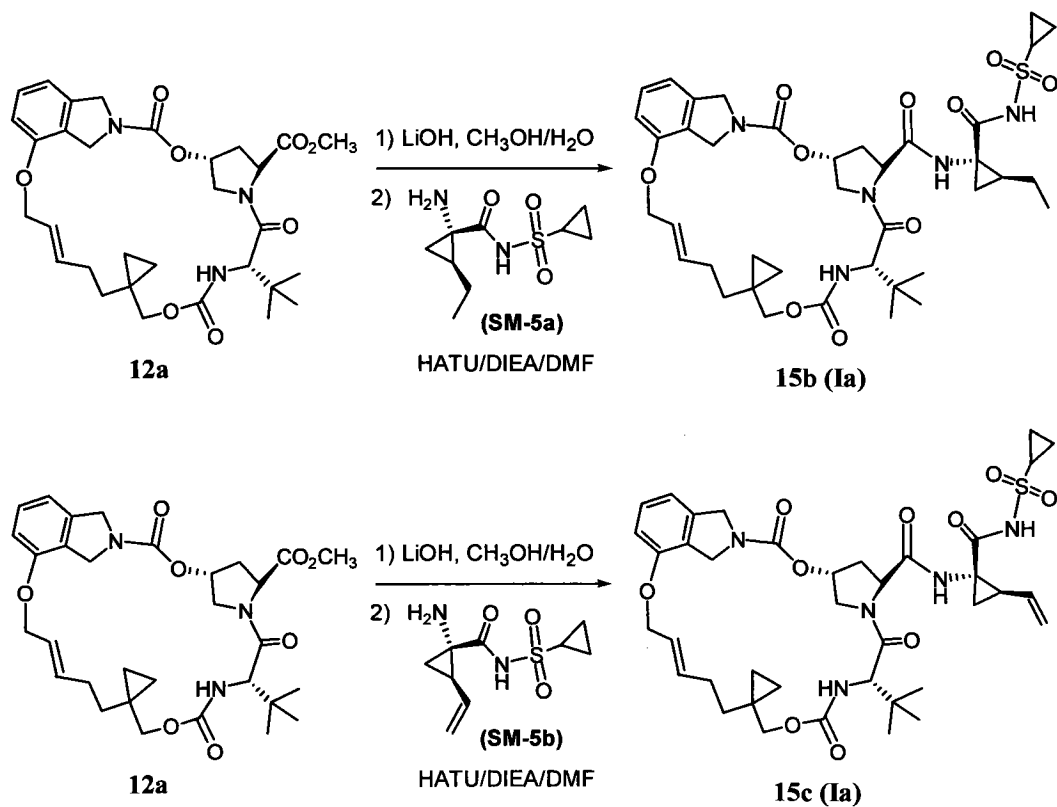
[0433] 反应路线 6a :

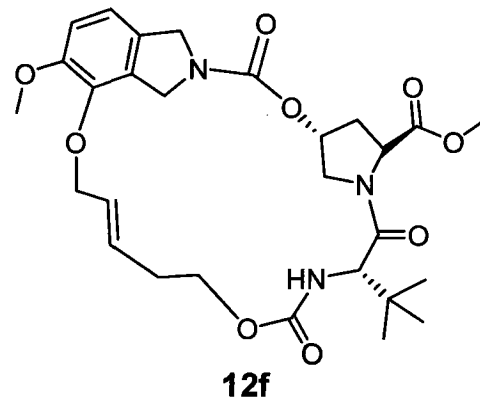
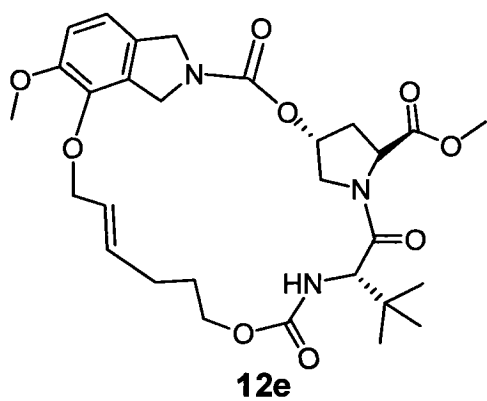
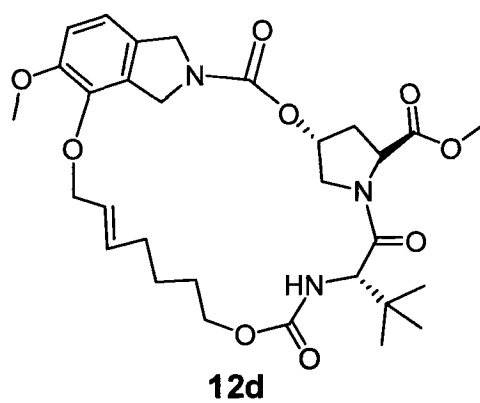
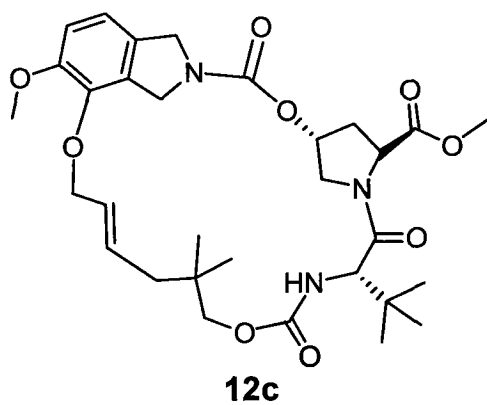
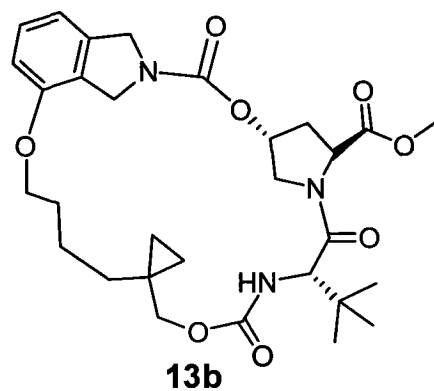
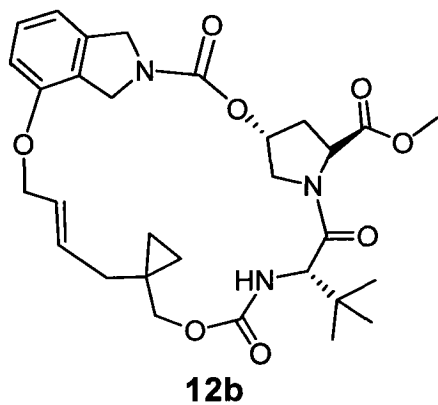
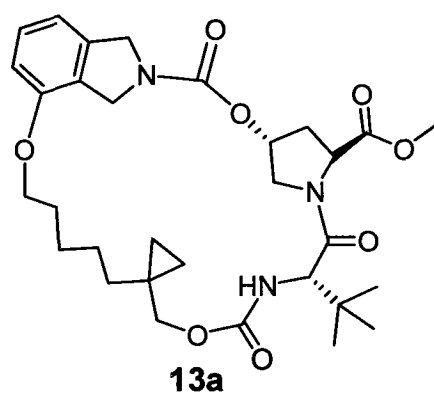
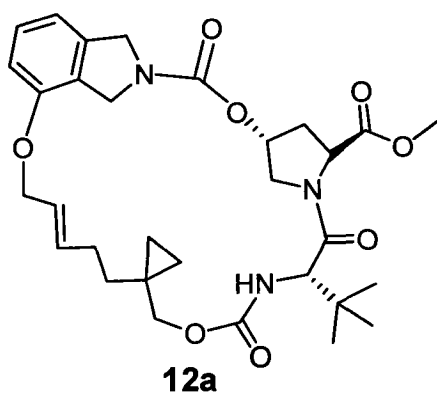
[0434]



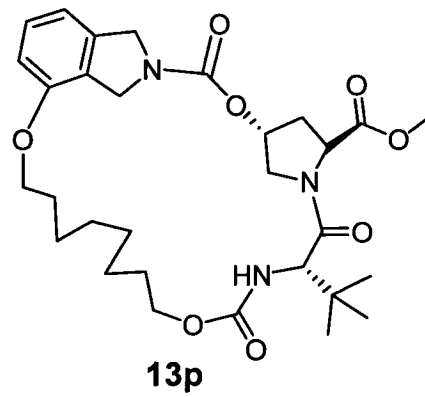
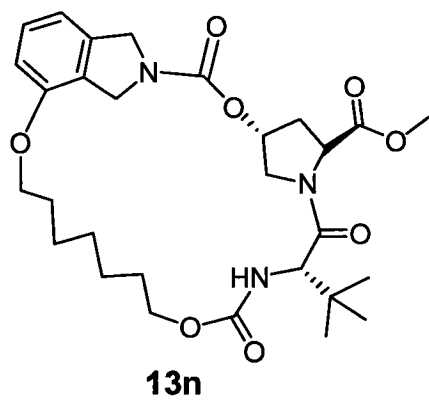
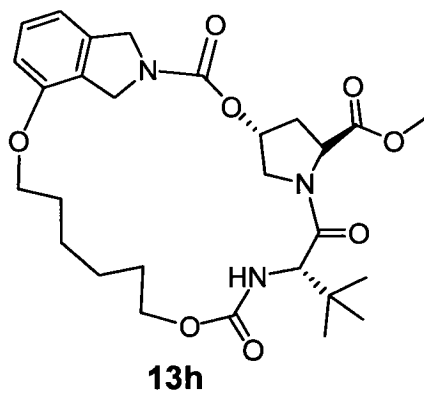
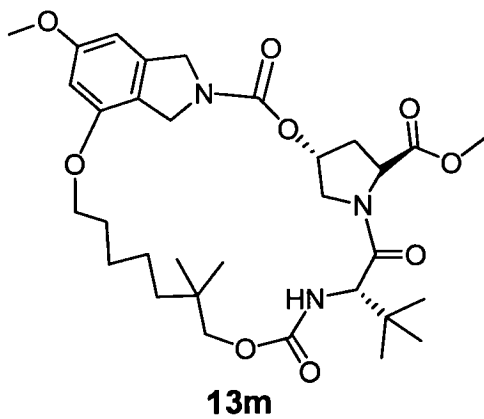
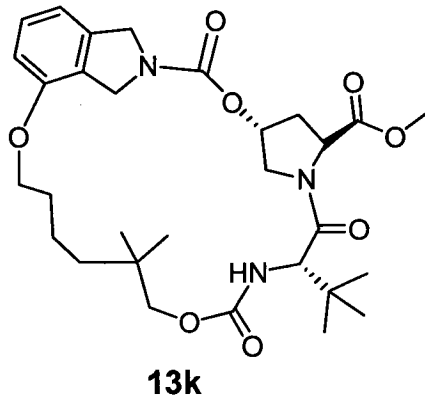
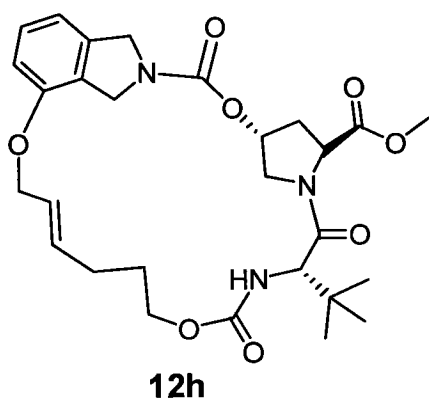
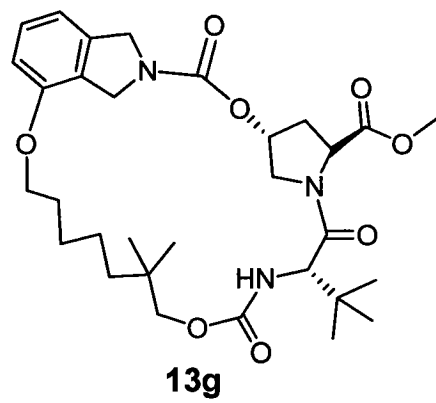
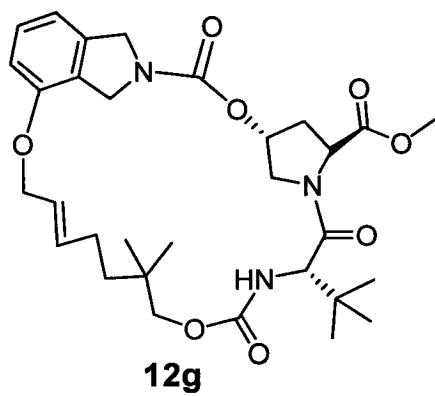
[0435] 反应路线 6b :

[0436]

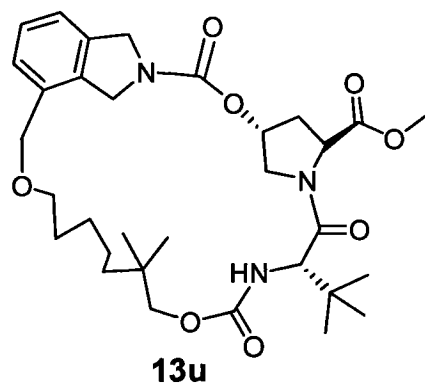
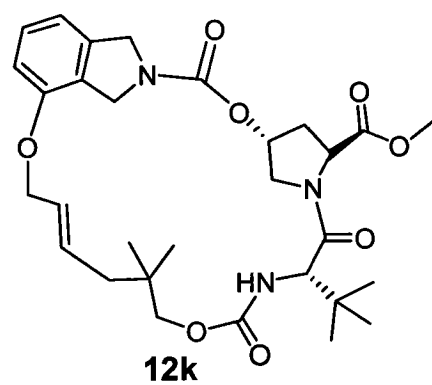
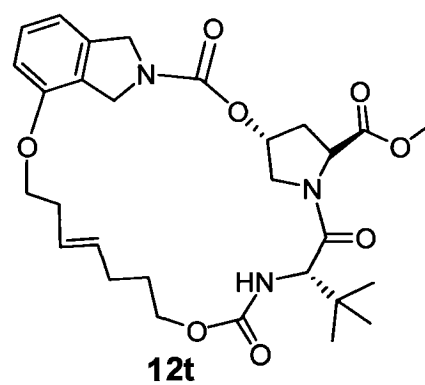
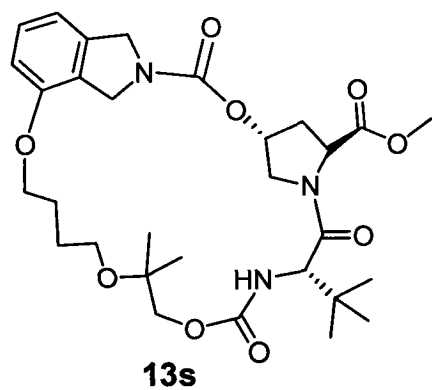
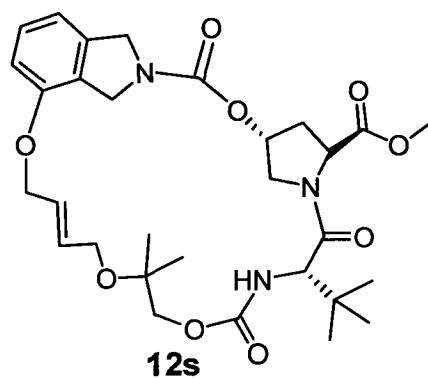
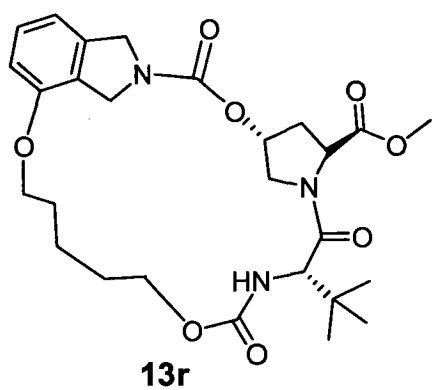
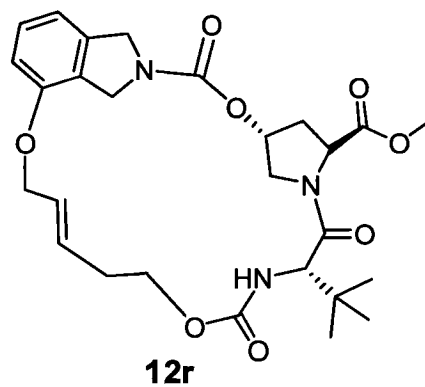
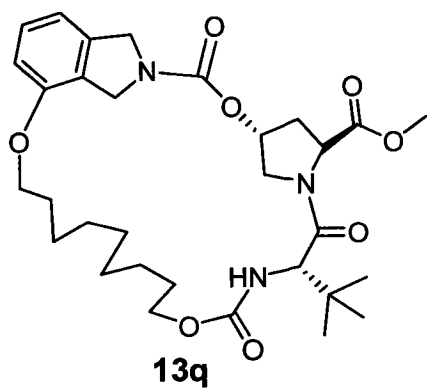




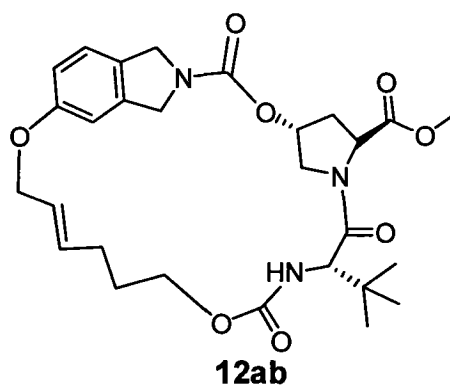
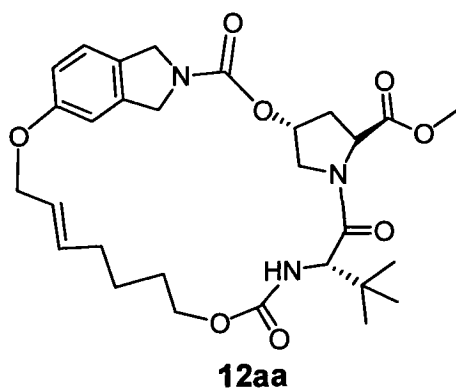
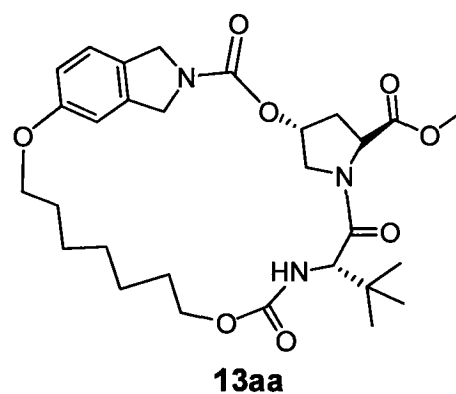
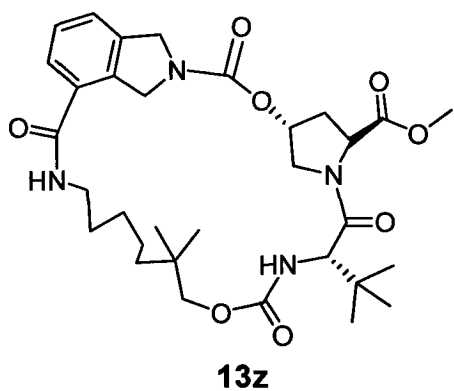
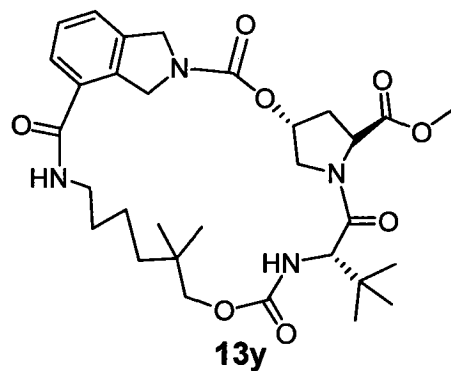
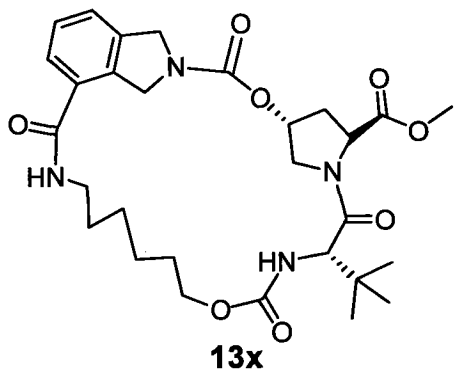
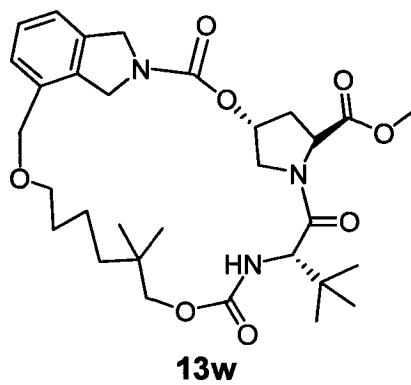
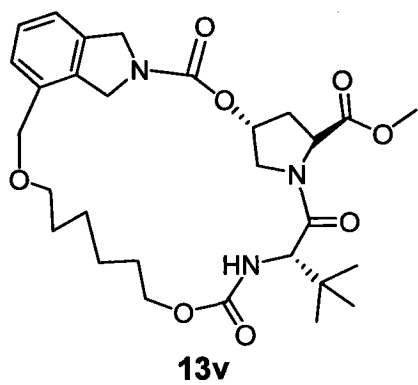
[0445]



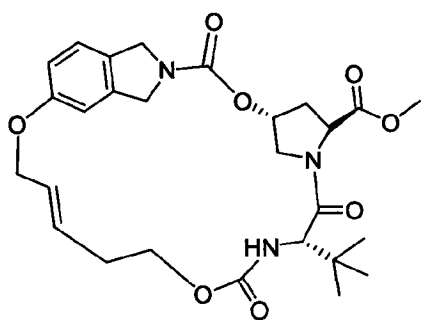
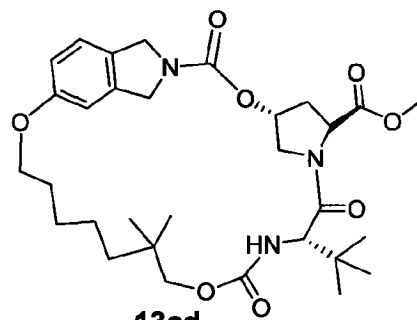
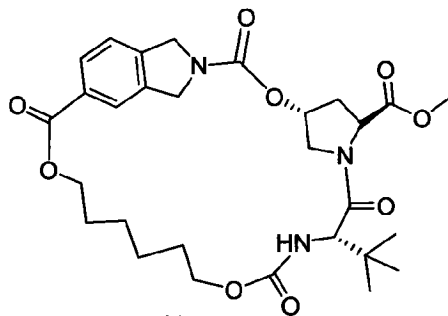
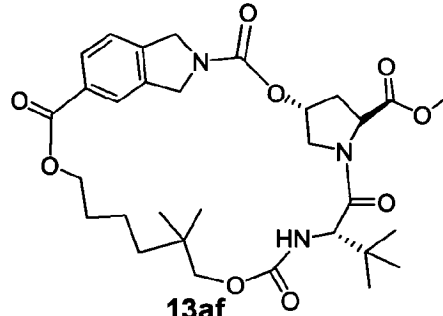
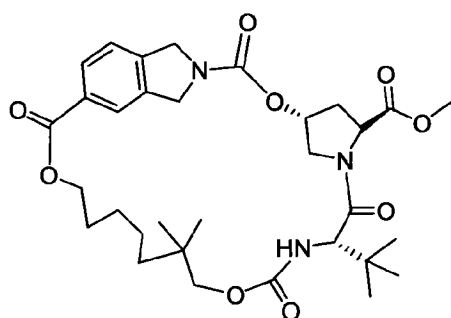
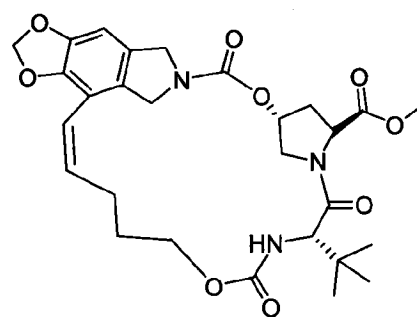
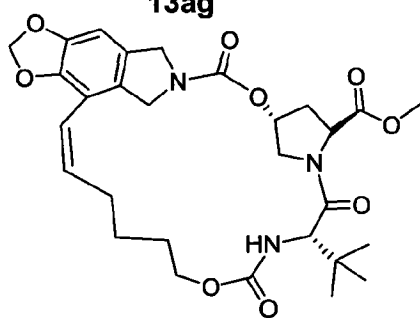
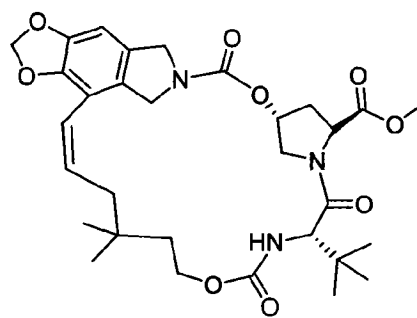
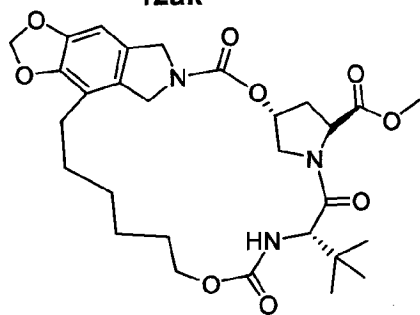
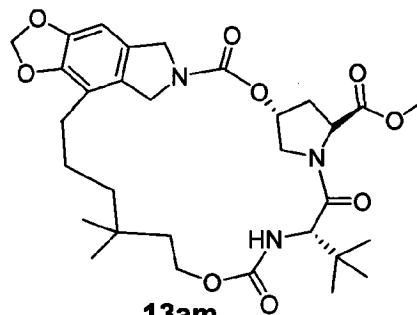
[0446]



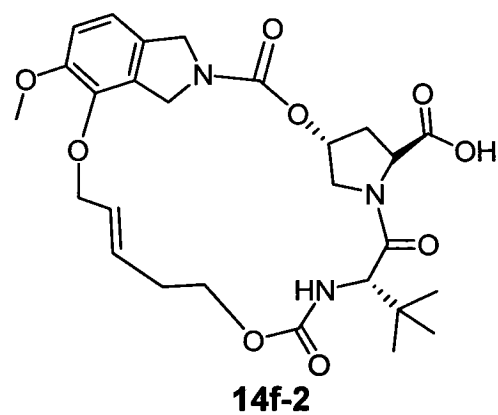
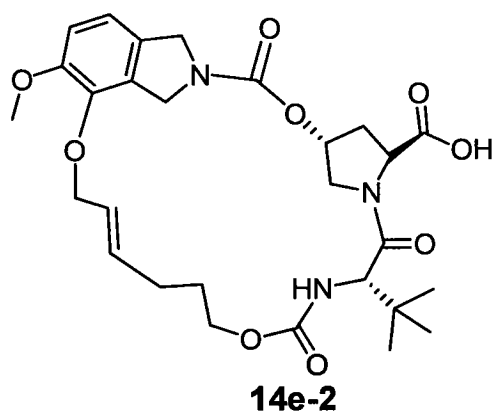
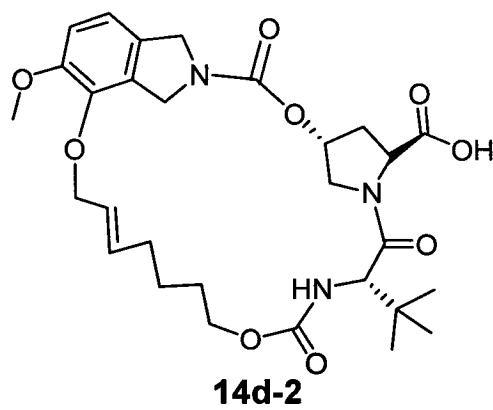
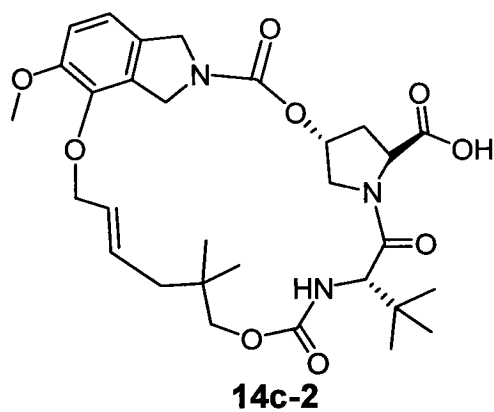
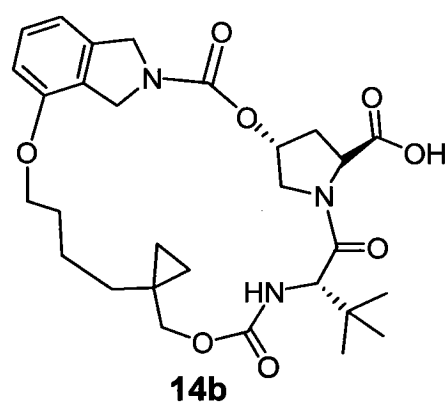
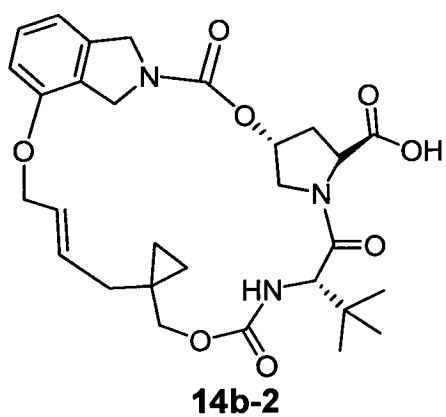
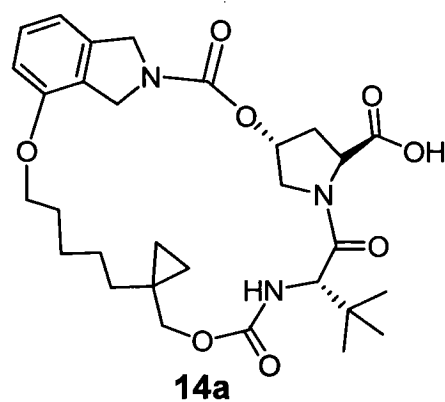
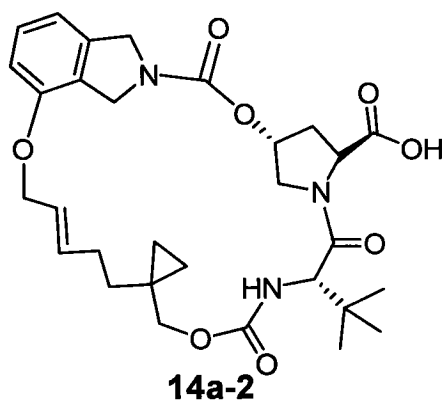
[0447]



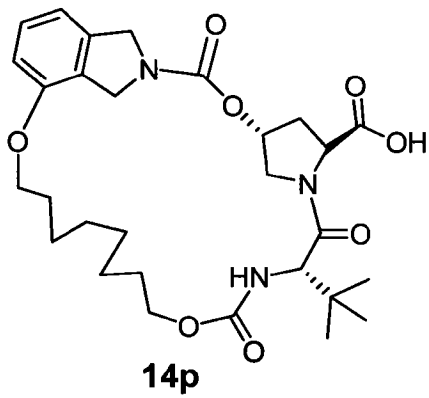
[0448]

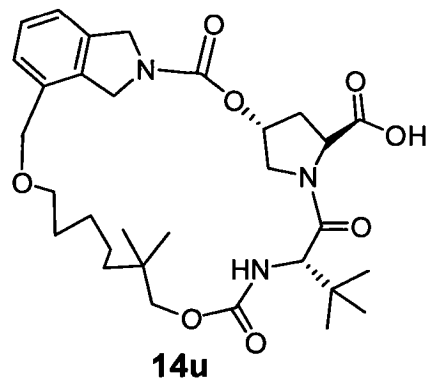
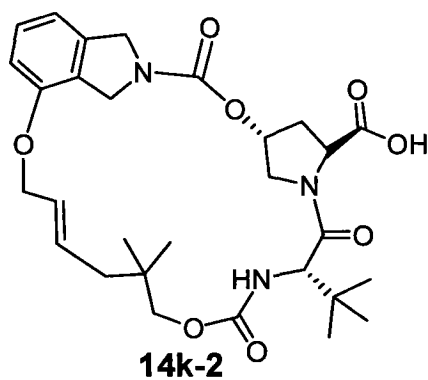
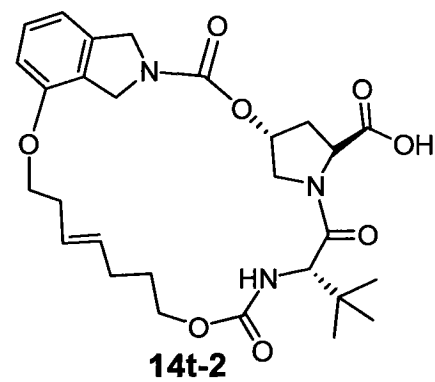
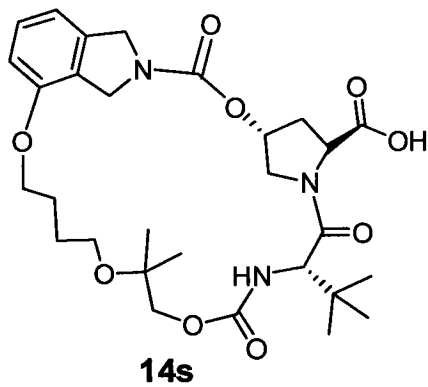
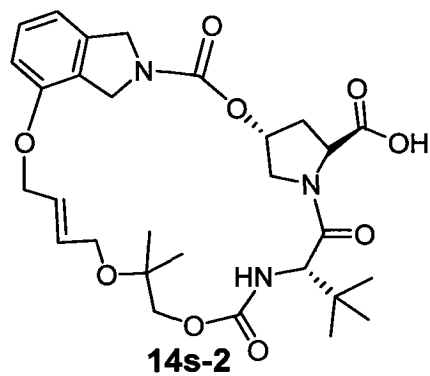
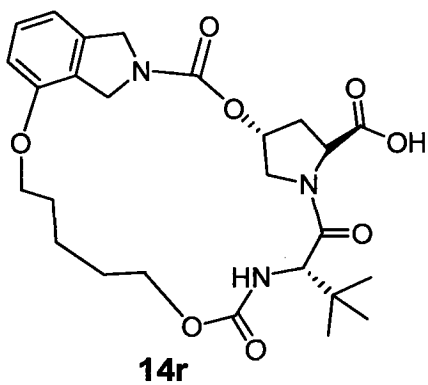
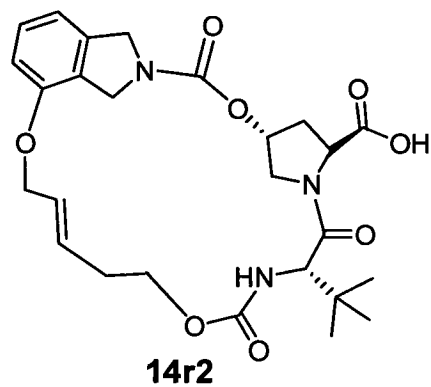
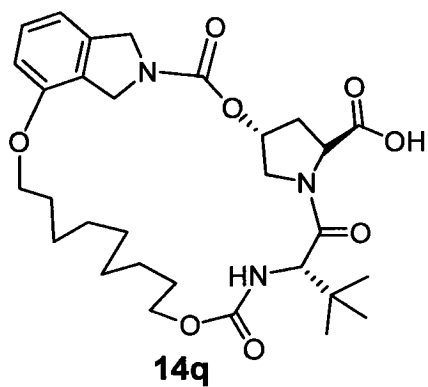
**12ac****13ad****13ae****13af****13ag****12ah****12ak****12am****13ak****13am**

[0449]

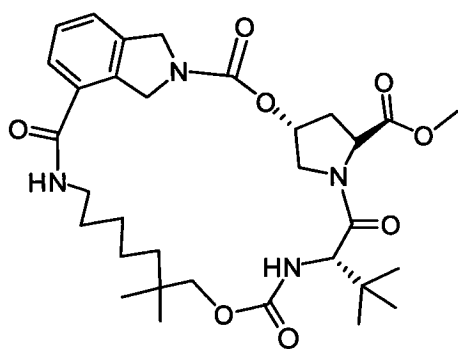
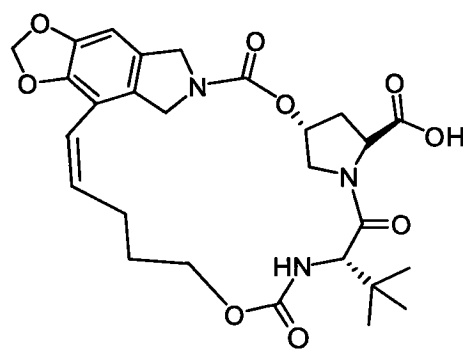
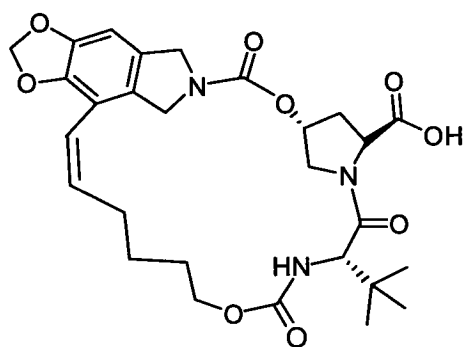
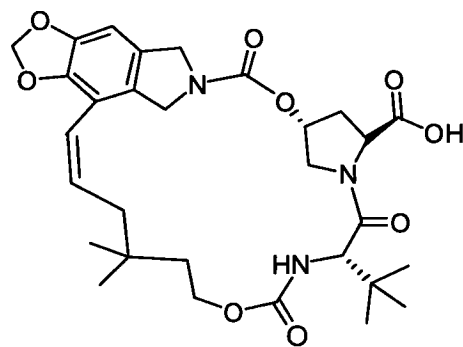
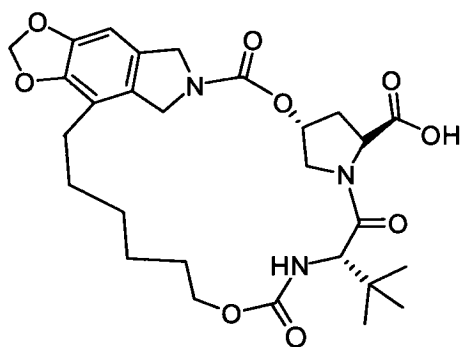
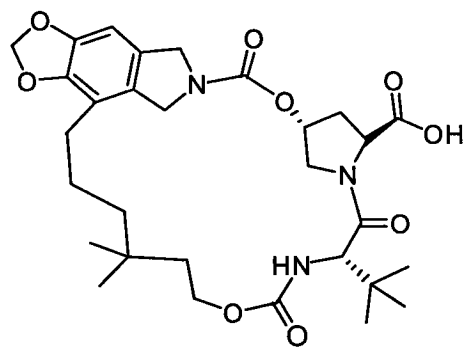
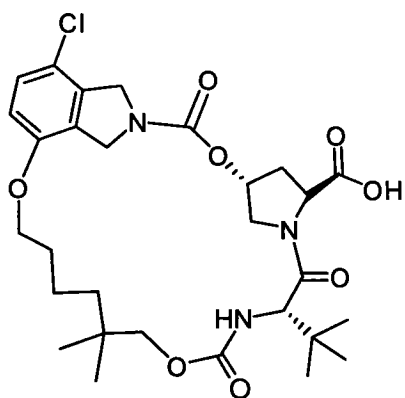
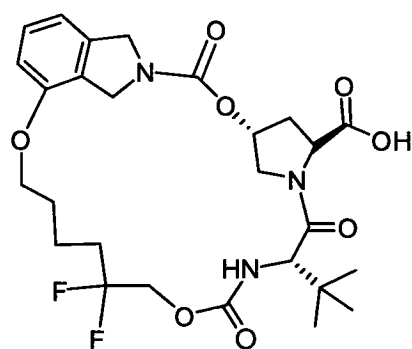


[0450]

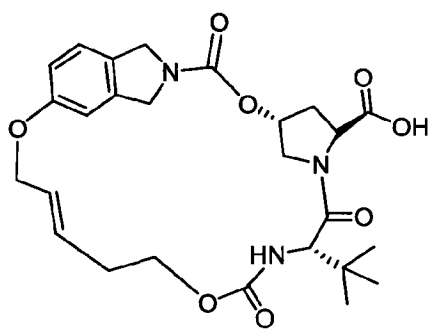
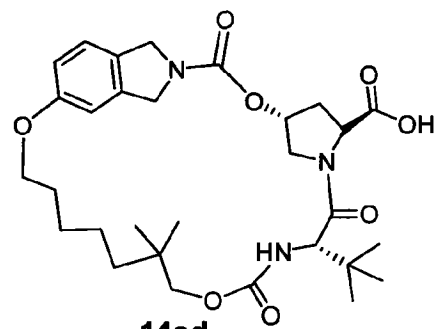
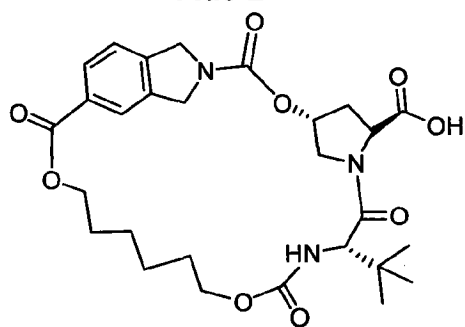
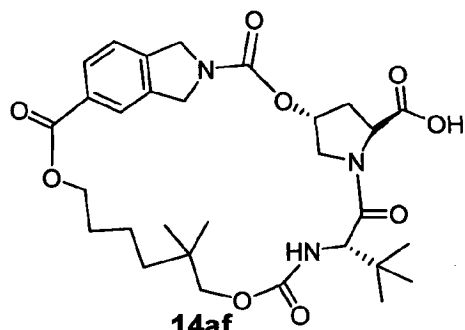
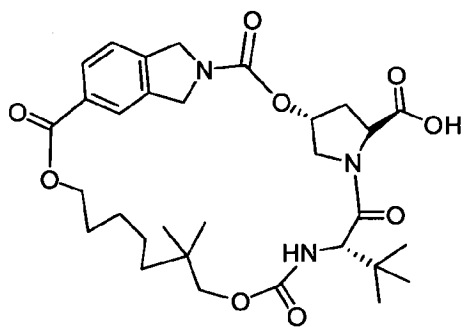
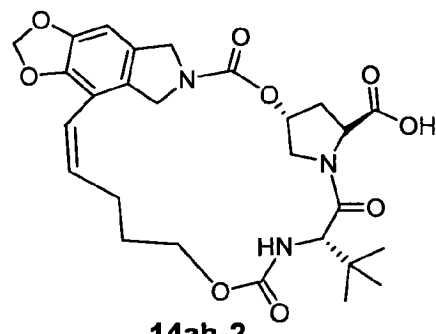
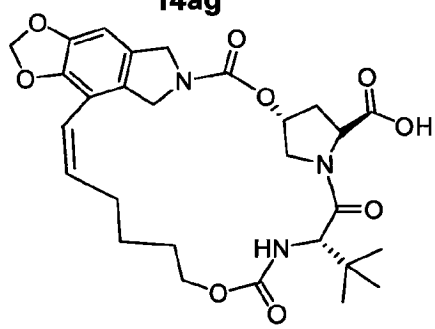
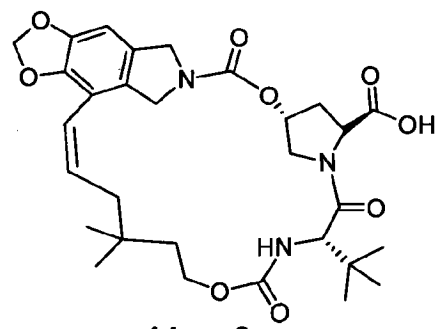
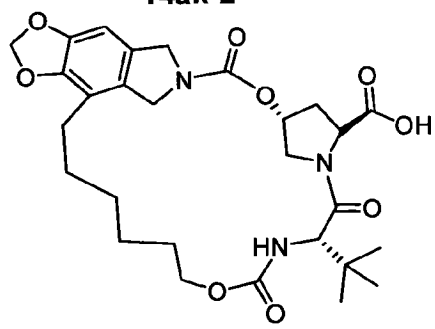
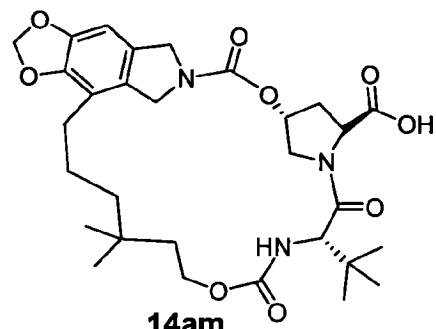




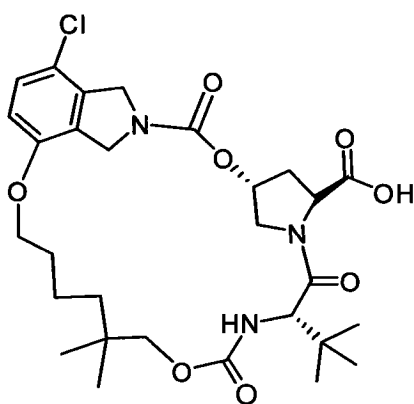
[0452]

**13z****14ah-2****14ak-2****14am-2****14ak****14am****14ax****14ba**

[0453]

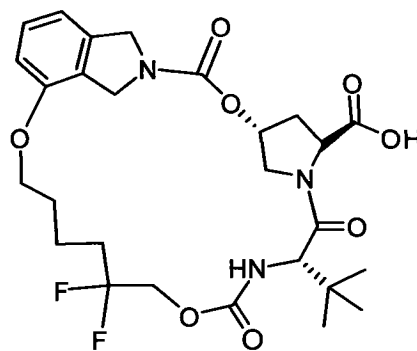
**14ac-2****14ad****14ae****14af****14ag****14ah-2****14ak-2****14am-2****14ak****14am**

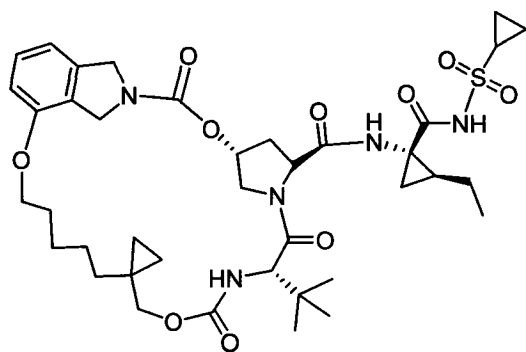
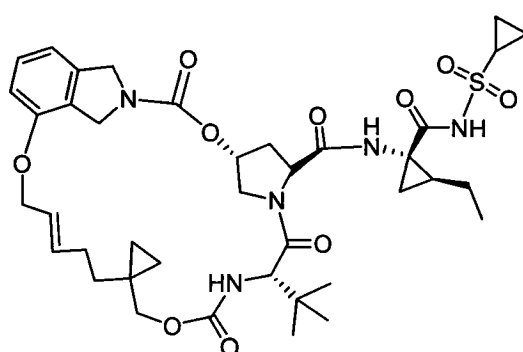
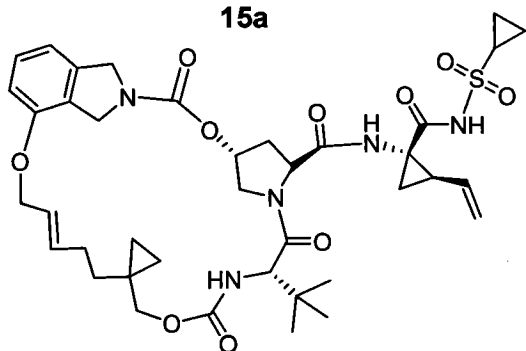
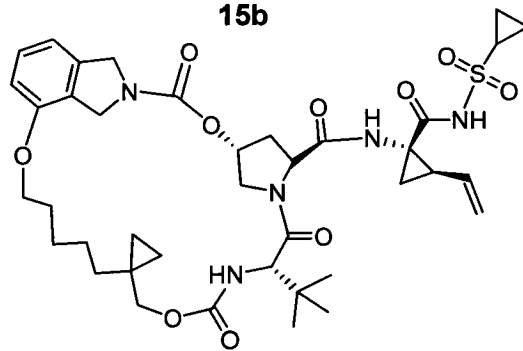
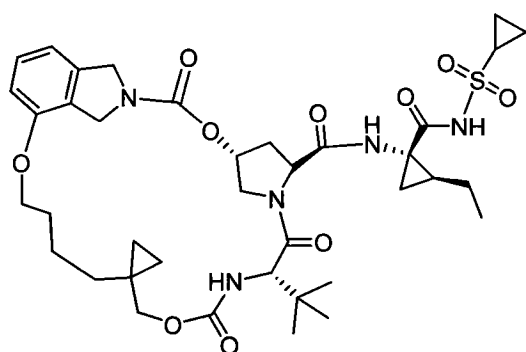
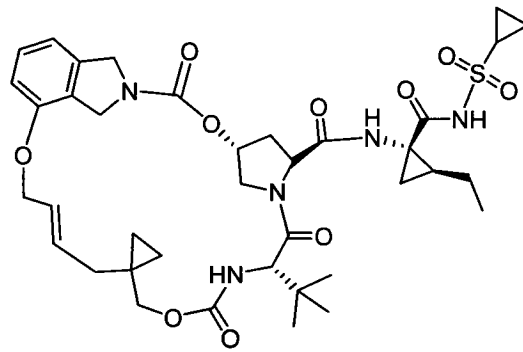
[0454]

**14ax**

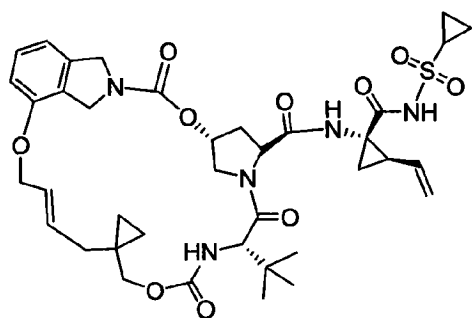
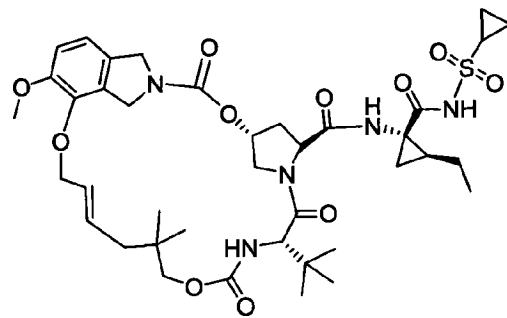
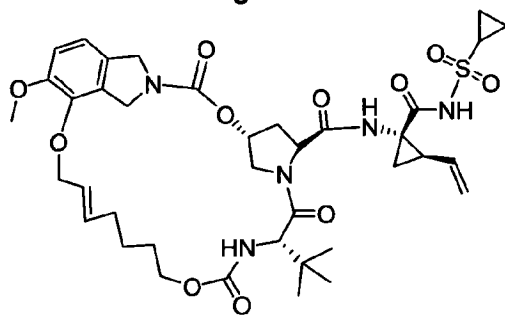
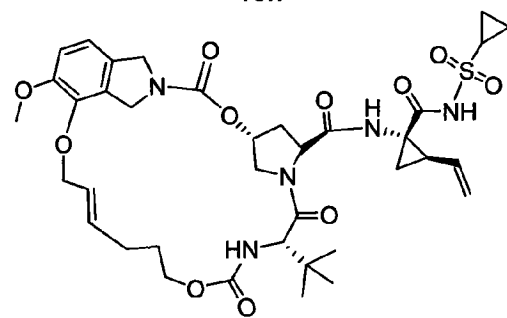
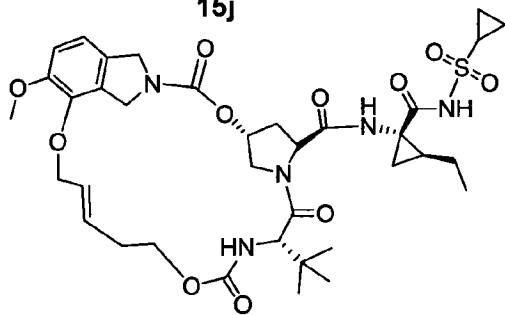
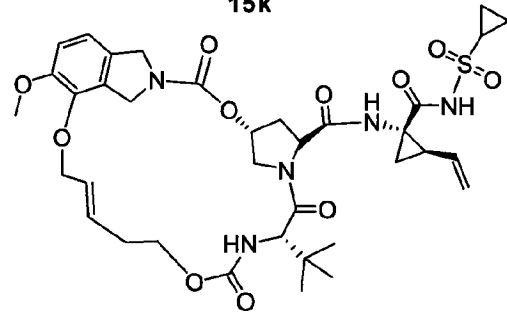
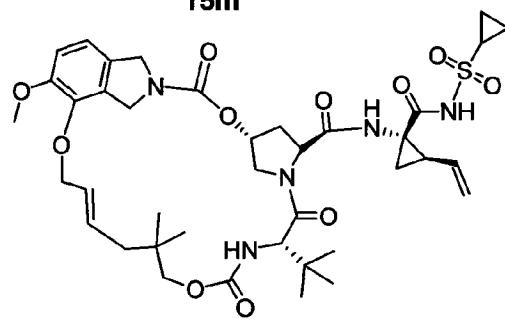
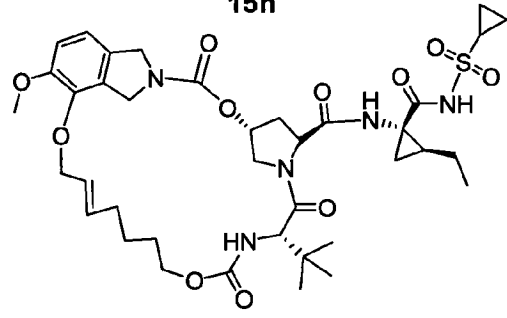
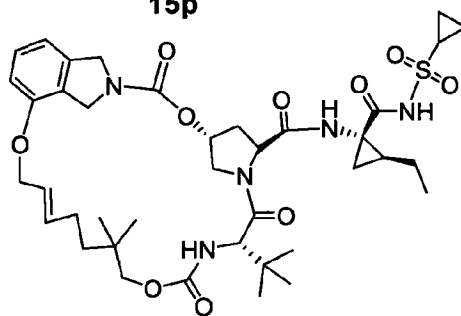
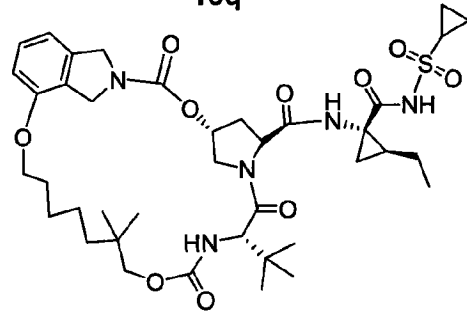
[0455] 结构式系列 9 :

[0456]

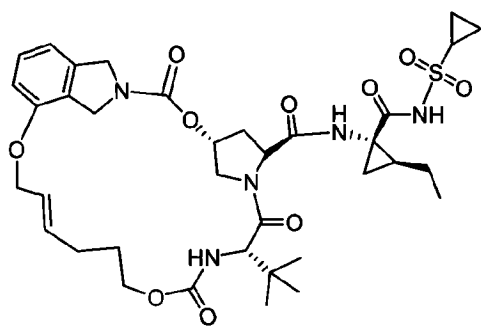
**14ba**

**15a****15b****15c****15d****15e****15f**

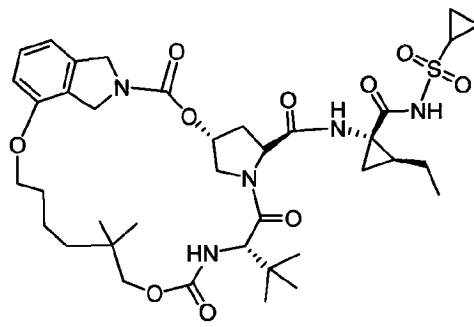
[0457]

**15g****15h****15j****15k****15m****15n****15p****15q****15r****15s**

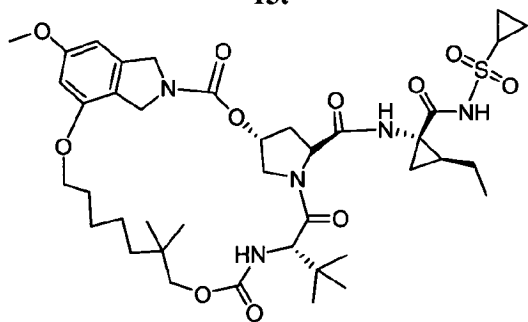
[0458]



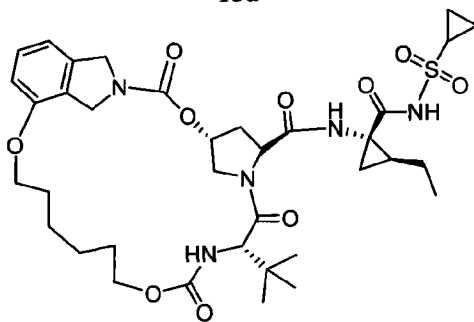
15t



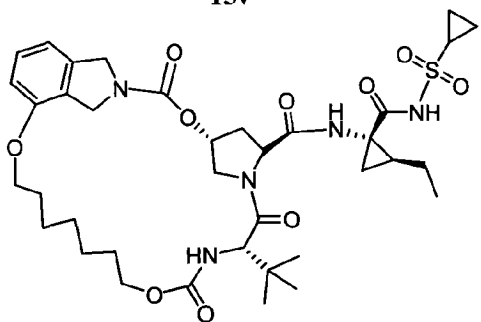
15u



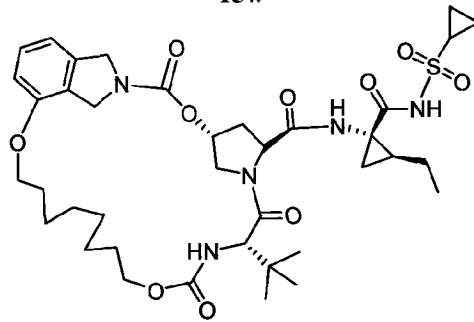
15v



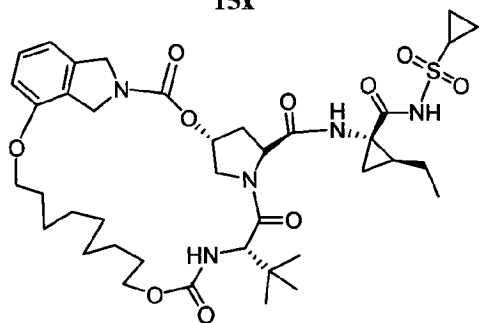
15w



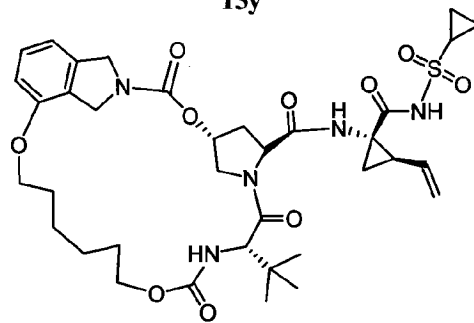
15x



15y

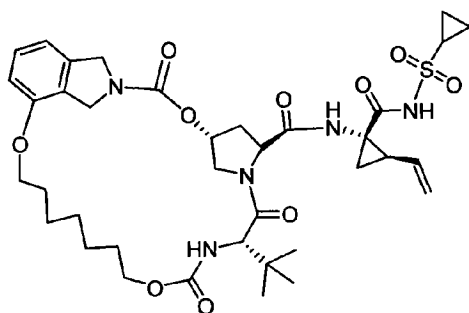
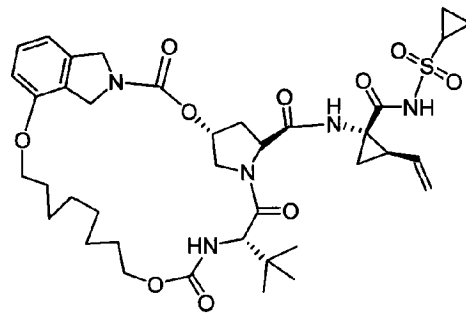
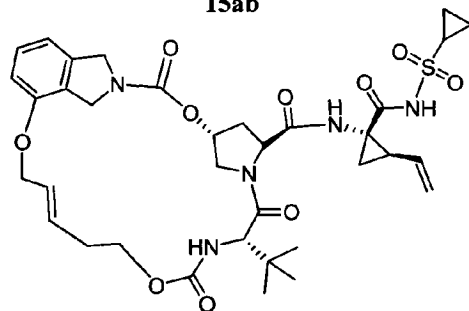
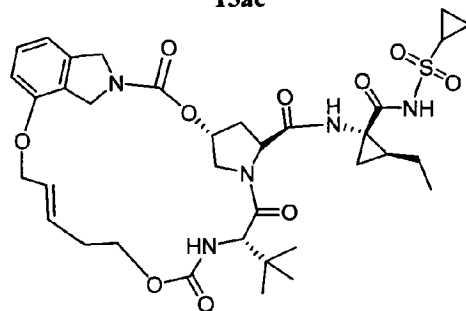
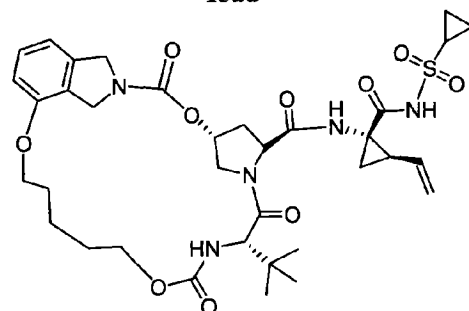
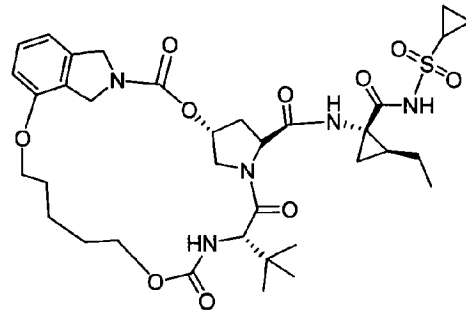
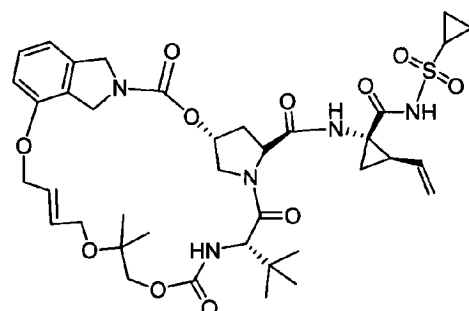
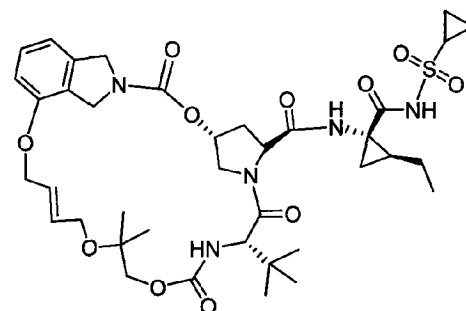


15z

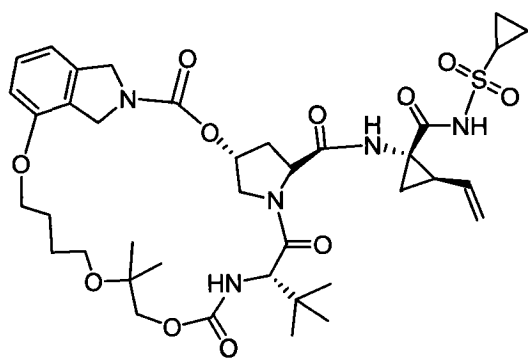
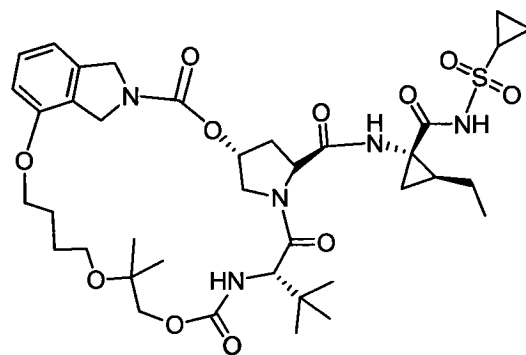
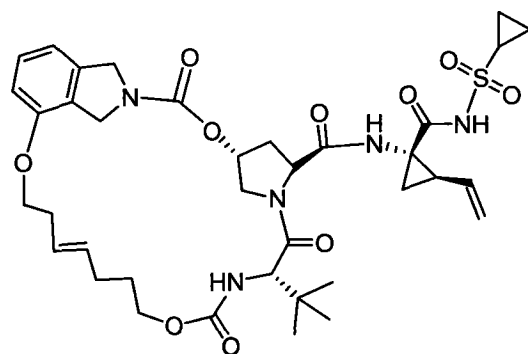
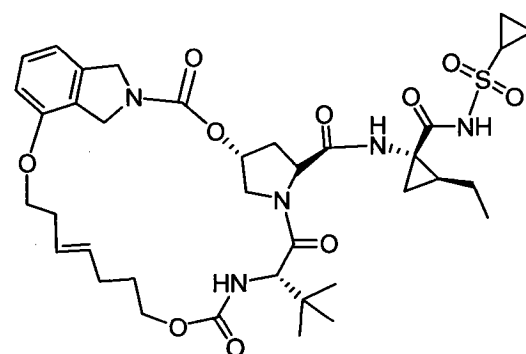
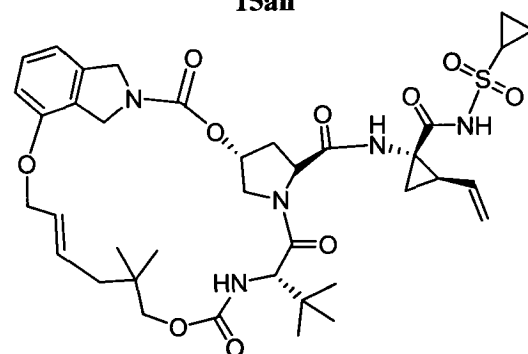
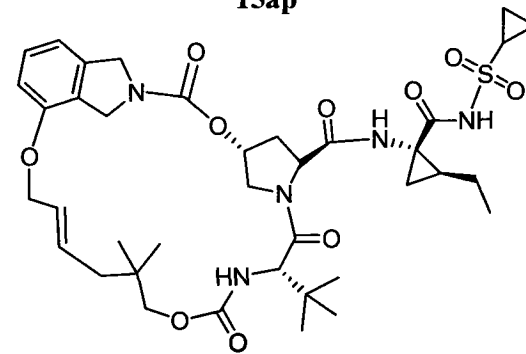
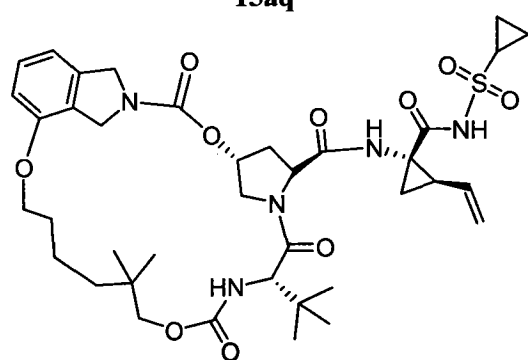
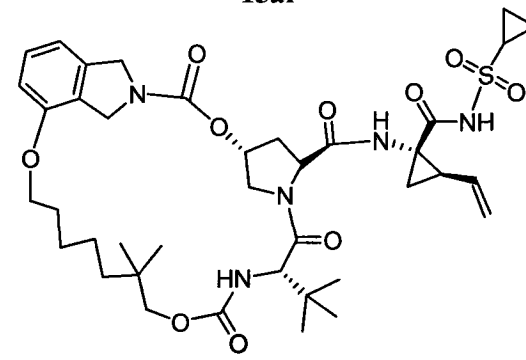


15aa

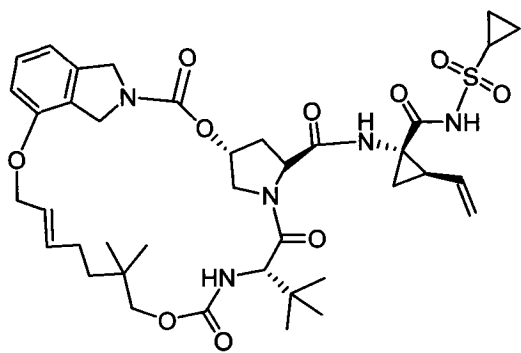
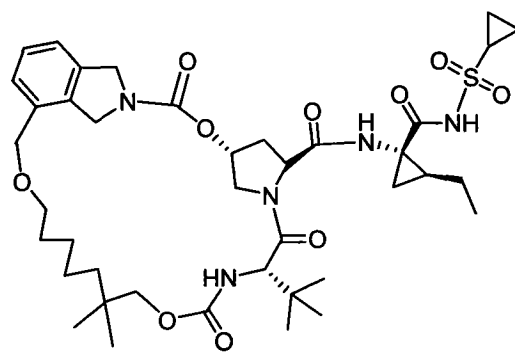
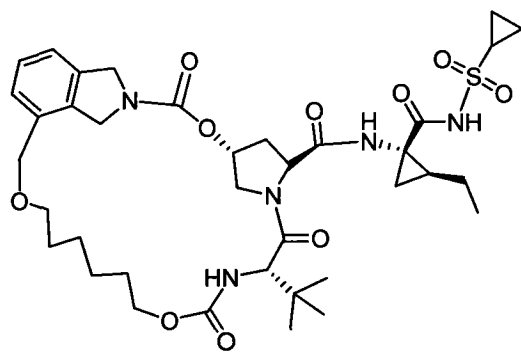
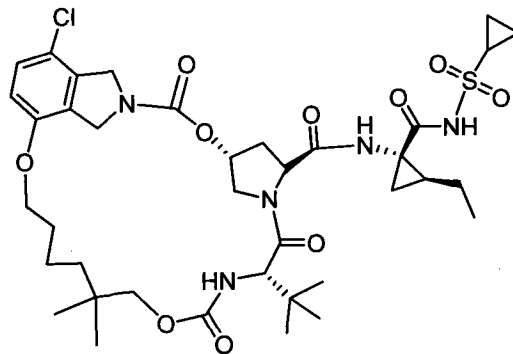
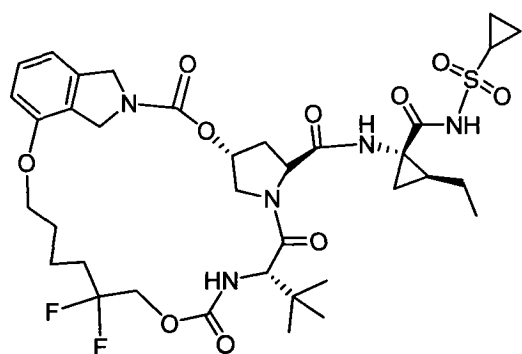
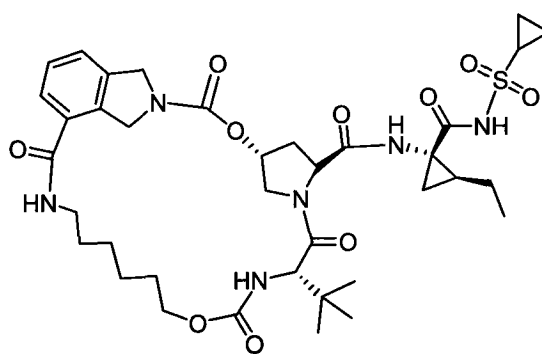
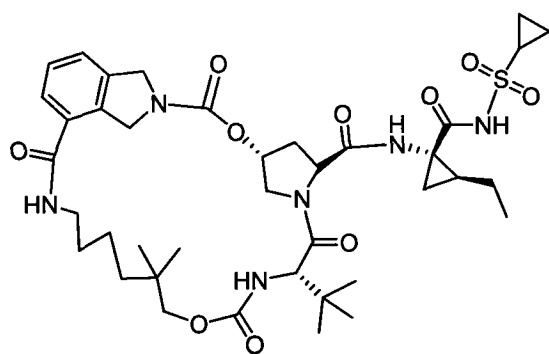
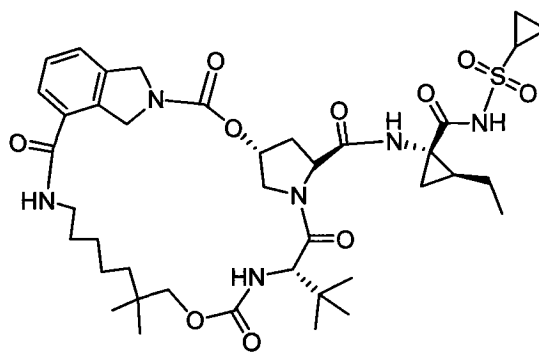
[0459]

**15ab****15ac****15ad****15ae****15af****15ag****15ah****15aj**

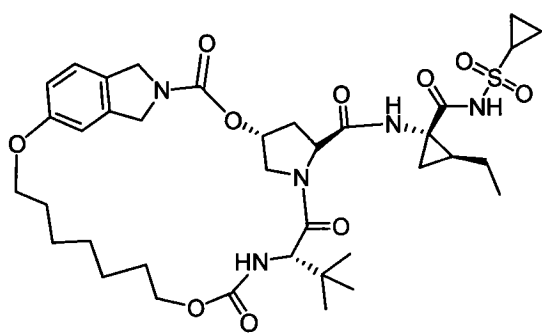
[0460]

**15ak****15am****15an****15ap****15aq****15ar****15as****15at**

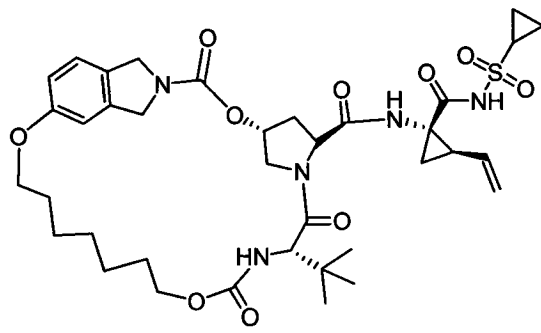
[0461]

**15au****15av****15aw****15ax****15ba****15bb****15bc****15bd**

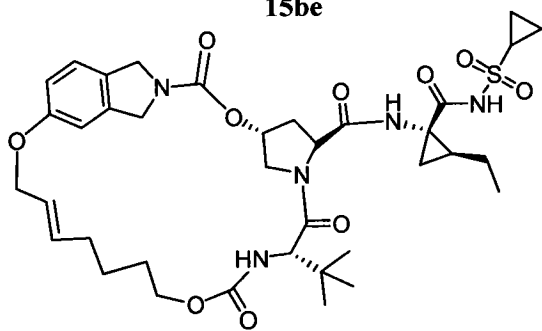
[0462]



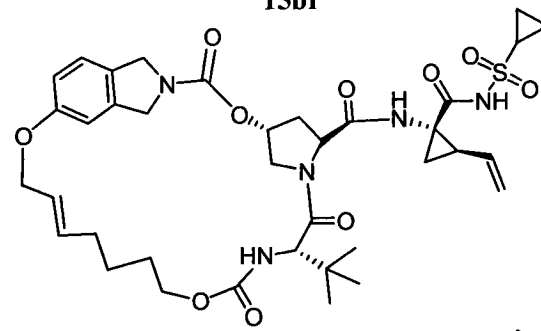
15be



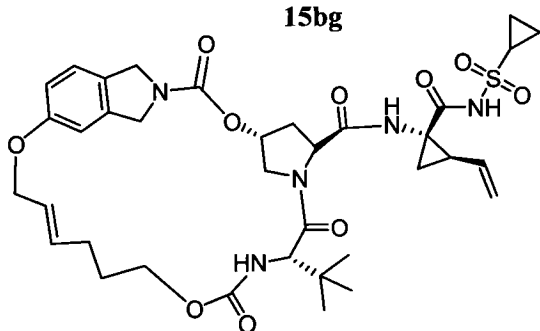
15bf



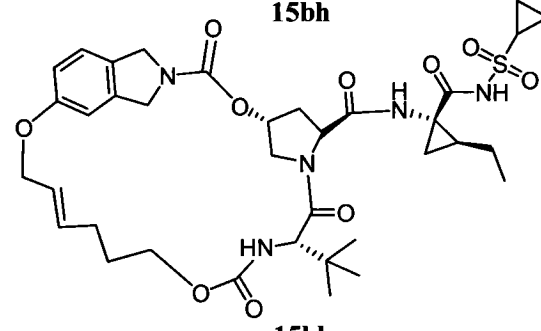
15bg



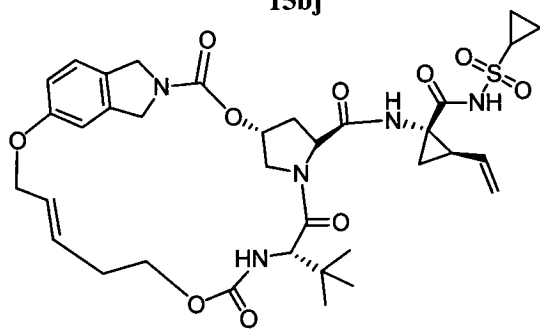
15bh



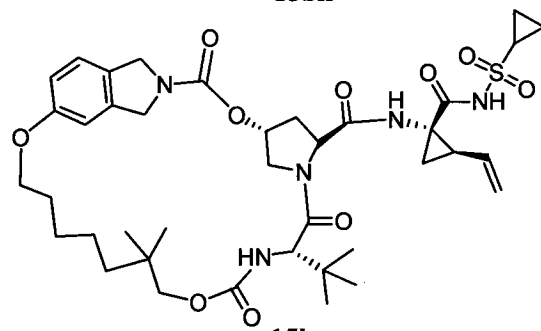
15bj



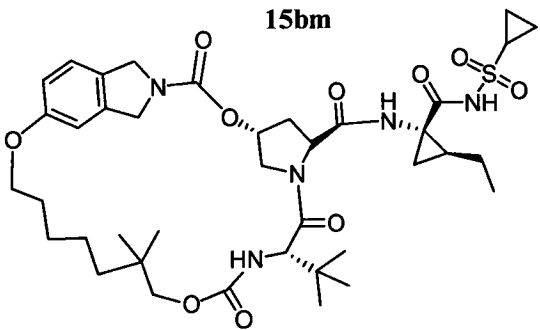
15bk



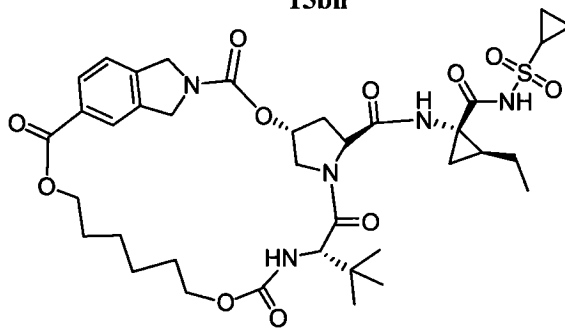
15bm



15bn

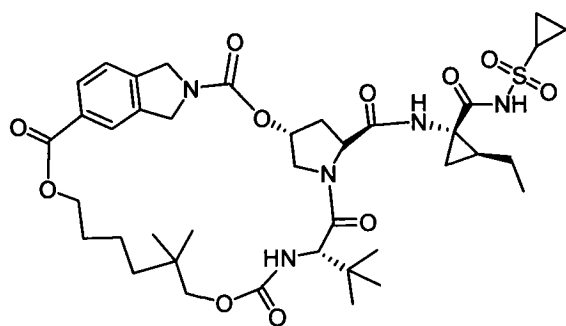
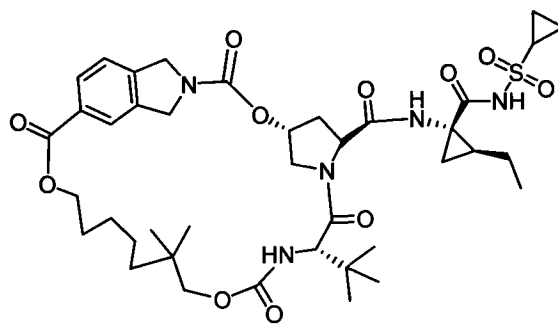
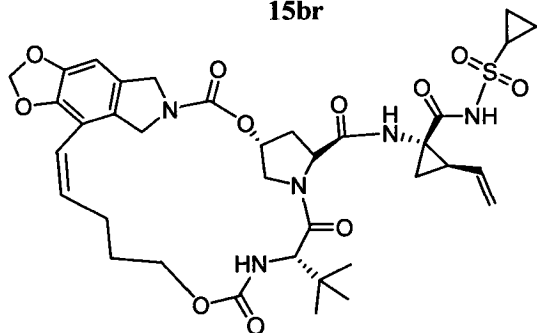
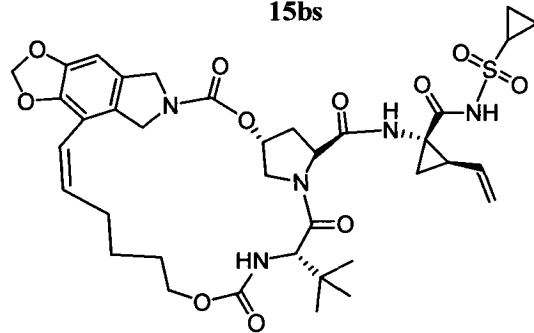
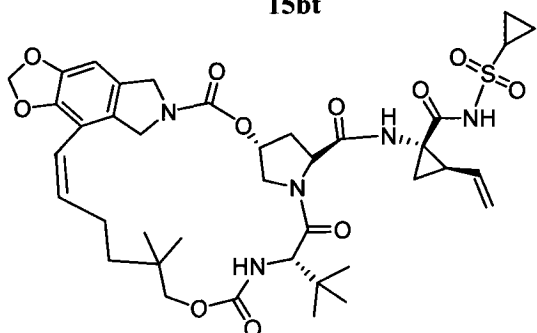
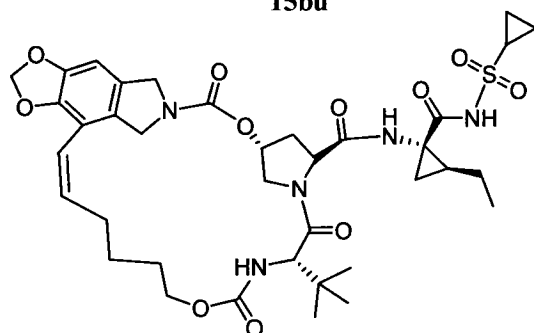
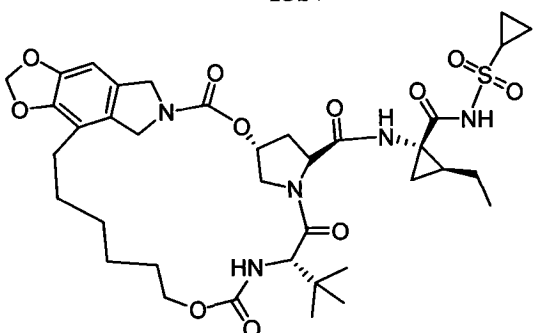
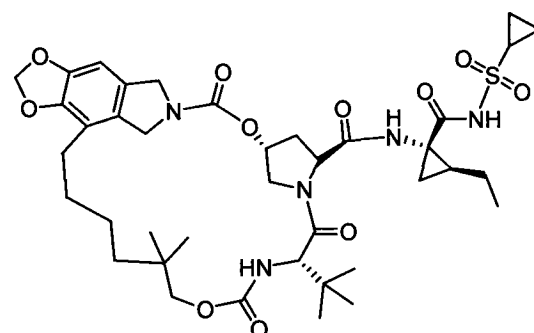


15bp

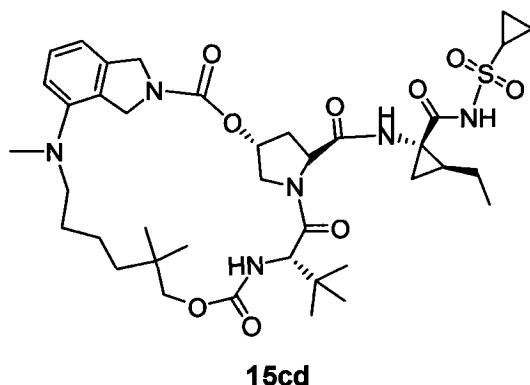
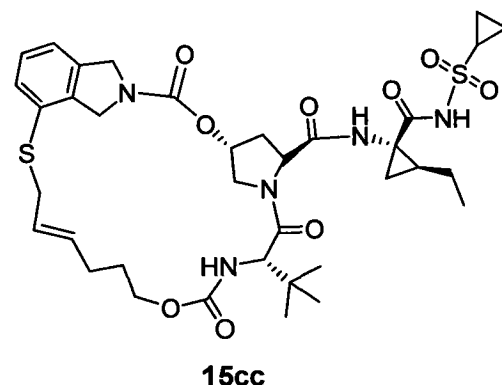
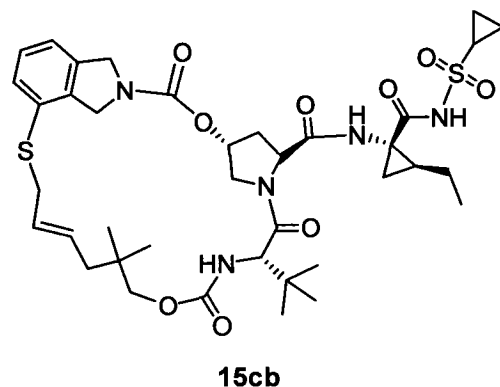
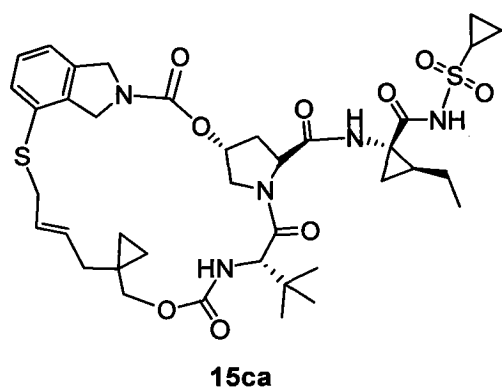


15bq

[0463]

**15br****15bs****15bt****15bu****15bv****15bw****15bx****15by**

[0464]



[0465] 本发明中的化合物可含有一非芳香族双键及一个或多个不对称中心。因此,该等化合物可为消旋和外消旋混合物,单一对映体,互变异构体,并顺或反式异构体形式。本发明所制备的化合物 1a-1b 是纯度高于 95-99% 的手性大环状杂环化合物,产物中天然的氨基酸和非天然的氨基酸光学纯度分别通过旋光度和手性色谱柱测定,每个最终产物 (15a-15cd) 的结构表征分别由 LC-MS 和 / 或氢谱核磁共振 ($^1\text{H-NMR}$) 分析确定。

[0466] 由于 HCV 在体外普通肝细胞中自主复制水平极低,且其唯一的可感染动物为黑猩猩,故目前抗丙型肝炎病毒药物的临床前药效研究没有合适的动物试验模型,有人研究将体外感染 HCV 的人肝组织移植入免疫缺陷小鼠建立在体小鼠模型,但饲养这种小鼠存在技术难度,模型不稳定,而且缺乏正常的免疫反应,与丙型肝炎的发病过程差异太大,故未被用于评价丙肝药效研究的动物模型。1999 年之前没有有效繁殖复制 HCV 的细胞培养系统,无法弄清 HCV 的致病机制和病毒生活周期,使得抗病毒药物的研究进展缓慢。研究者们进行了大量的尝试,直到 1999 年才克服困难有了突破性的进展,建立了一个有效的细胞培养模型-复制子 (replicon) 系统,这个系统的基础是使用基因工程构建的亚基因组的 HCV RNA,在转染的人肝癌细胞系 Huh-7 细胞中可以自主复制。

[0467] 采用本行业内已经接受的上述有效的细胞培养模型-复制子 (replicon) 系统,进行了离体实验,根据实验结果对药物进行评价,其中对丙型肝炎病毒靶点 HCV NS3/4A 丝氨酸蛋白酶抑制剂主要的离体实验结果数据包括:

[0468] 1) 化合物对 HCV NS3/4A 丝氨酸蛋白酶活性的抑制作用 (IC_{50});

[0469] 2) 化合物对丙肝病毒复制子 (Replicon) 的抑制作用 (EC_{50});

[0470] 至今国外临床前和临床试验结果研究表明,这样的离体试验结果与相关体内活性试验结果具有一致性。

[0471] 本发明所制备的化合物可藉由下列临床前体外抑制活性测试实验初步测定筛选其对丙型肝炎病毒感染的疗效,然后藉由临床试验进一步加以确认。其他方法对本领域中

具一般技术之人员而言亦是显而易见的。

[0472] 本发明化合物、或其立体异构物、互变异构物、酯化或酰胺化的前体药物、或其药学上可接受的盐及其混合物,经实验测定,化合物 15a-15cd 中大部分对丙型肝炎病毒感染有较好的抑制效果,而且通过 15a-15cd 和二个参照化合物 ITMN-191(RG-7227)、MK-7009 对 HCV 蛋白酶 (HCV NS3/4A) 抑制活性的测试,测试结果对比发现多个化合物的抑制活性 (EC_{50}) 优于二个参照化合物 ITMN-191(RG-7227)、MK-7009。每个化合物 15a-15cd 抑制 NS3/4A 丙型肝炎病毒活性的测试结果列于下表 1;其中, HCV 蛋白酶 (HCVNS3/4A) 的抑制活性范围 (IC_{50}) 在 51-300nM 标示为“A”;活性范围在 5.1-50nM 标示为“B”;活性范围 0.1-5.0nM 标示为“C”。

[0473] 表 1:新型大环状多环化合物抑制丙型肝炎病毒的活性测试结果

[0474]

编号	化合物编号	抑制活性 (IC_{50})
1	15a	C
2	15b	C

[0475]

3	15c	C
4	15d	C
5	15e	C
6	15f	C
7	15g	C
8	15h	B
9	15j	C
10	15k	C
11	15m	B
12	15n	C
13	15p	C
14	15q	B
15	15r	C
16	15u	C
17	15v	C
18	15w	C
19	15x	C
20	15y	B
21	15z	B
22	15aa	C
23	15ab	C
24	15ac	C
25	15ad	C
26	15ae	C
27	15af	C
28	15ag	C
29	15ah	C
30	15aj	C

[0476]

31	15ak	C
32	15am	C
33	15an	C
34	15ap	C
35	15aq	C
36	15ar	C
37	15as	C
38	15at	C
39	15au	C
40	15av	B
41	15aw	B
42	15ax	C
43	15ba	C
44	15bb	B
45	15bc	A
46	15bd	A
47	15be	C
48	15bf	C
49	15bg	C
50	15bh	C
51	15bj	C
52	15bk	B
53	15bm	A
54	15bn	C
55	15bp	C
56	15bq	A
57	15br	A
58	15bs	A

[0477]

59	15bt	C
60	15bu	C
61	15bv	C
62	15bw	C
63	15bx	C
64	15by	C
65	15ca	C
66	15cb	C
67	15cc	C
68	15cd	C

[0478] 上述表 1 结果表明,本发明的各类新型大环状多环化合物 15a-15k、15r-15x、15aa-15au、15ax-15ba、15be-15bj、15bn、15bp 和 15bu-15cd 对丙型肝炎病毒 HCV 蛋白酶 (HCV NS3/4A) 抑制的活性很好,其中化合物 15a-15g、15r-15x、15aa、15ab、15an-15au 和 15ax-15ba 中有多个化合物对丙肝病毒复制子 (HCV NS3Replicon) 系统抗病毒的活性也很好 (EC_{50} :0.05nM-30nM),是目前该领域中抗 HCV-NS3 病毒活性 (IC_{50} 和 EC_{50}) 比较好的新型丙型肝炎病毒抑制剂,其中多个化合物的体外生物活性甚至优于 InterMune 和 Merck 等药业公司正在进行临床二期和三期的类似候选新药 (RG-7227、MK7009) 的抑制活性水平,并且进行了急性毒性 (Acute Toxicity Study, MTD) 试验,结果表明多个高活性化合物的总体毒性很小 ($LD_{50} > 10,000$),绝大部分小鼠和大鼠给药后存活率为 80% -100%,其中有三分之一小鼠和大鼠灌服剂量 10,000mg/kg 的新化合物后存活率为 100% ($LD_{50} > 15,000$)。故本发明设计合成的新型大环状杂环化合物 Ia-Ib 中有几个高活性化合物具有进一步进行动物和临床试验和推广应用的價值。

[0479] 本发明深入研究了不同大环状杂环化合物的结构与抑制丙肝病毒活性的构效关系,设计合成了二类有效抑制丙肝病毒的大环状杂环化合物结构 (Ia 和 Ib);并且已发现一些新型的大环状杂环化合物不仅对 NS3 丙型肝炎病毒具有较佳的抑制活性,而且明显优于其它不同类型的 MK-7009、RG-7227 等临床的大环状化合物的抑制活性。本发明的有些大环状杂环化合物具有很低的毒副作用或基本无毒,从而有可能进一步成功研发一个高效无毒的抗丙型肝炎病毒新药。

[0480] HCV 蛋白酶 (HCV NS3-4A) 抑制活性 (IC_{50}) 的测试方法:

[0481] HCV 蛋白酶 (HCV NS3-4A) 的抑制活性是借由一内部猝灭荧光系统来测定。EDANS 和 DABCYL 基团被连接于一肽的相反两端。在蛋白裂解时, DABCYL 对 EDANS 荧光猝灭被加以测量。亦即采用 HCV NS3-4A 蛋白酶抑制剂高通量筛选模型,受试药分别设 5 个浓度稀释度,同时设阳性对照和阴性对照。在优化的反应体系内,用 Polarstar 荧光检测仪在 $ex = 355$, $em = 520$ 条件下,测定荧光值。计算每个浓度的抑制率,用 Reed-Muench 方法计算样

品对蛋白酶的半数抑制浓度 (IC_{50})。

[0482] 材料:HCV 蛋白酶:HCV NS3-4A,自行制备,-70℃保存。HCV 蛋白酶底物(FRET-S):Ac-Asp-Glu-Asp(EDANS)-Glu-Glu-Abu-Ψ-[C00]-Ala-Ser-Lys-(DABCYL)-NH₂ 购自美国 AnaSpec 公司,用 DMSO 配成 100 μM,分装后 -20℃避光保存。反应缓冲液:30mM NaCl,5mM CaCl₂,10mM DTT,50mM Tris(pH7.8)。仪器:Polarstar 荧光检测仪为德国 BMG 公司产品。

[0483] 制备与操作:先用 DMSO 配成 10mg/mL 后,用缓冲液稀释成 10000、2000、400、80、16ng/mL 的受试浓度,加入 20 μL/孔,总反应体系为 200 μL,使终浓度为 1000、200、40、8、1.6ng/mL。于 96 孔荧光酶标反应板中分别加入缓冲液 140 μL、药液 20 μL、HCV 蛋白酶 20 μL,最后加入终浓度为 0.25 μM 的 FRET-S 底物 20 μL 后在 37℃开始反应,并设蛋白酶和底物反应对照孔以及单独底物及蛋白酶对照孔,荧光检测仪测定荧光信号(ex = 355,em = 520)。各样品孔的荧光值与酶对照荧光值比较计算各浓度样品的抑制率,采用 Reed-Muench 法计算样品对 HCV 蛋白酶的半数抑制浓度 (IC_{50})。

[0484] 丙肝病毒复制子(Replicon)系统抗病毒活性(EC_{50})测试方法:

[0485] 用新构建的双报告基因 Replicon 系统完成,感染细胞中病毒复制水平是通过报告基因海肾荧光素酶(Renilla luciferase)检测实现的。报告基因的表达水平与 HCV 的 RNA 复制水平及病毒蛋白表达水平呈很好的线性关系。8 个 2 倍稀释的浓度梯度,3 个复孔,3 次重复,设 1 到 2 种阳性药物对照。最终计算化合物的 EC_{50} 。

[0486] 化合物毒性筛选试验

[0487] 为了测试新化合物(15a-15by)中一些活性较高($EC_{50} < 50nM$)化合物(15a-15g、15r-15x、15aa、15ab、15an-15au 和 15ax-15ba)的毒性,本发明采用 18-22g 健康小鼠,均采用单一剂量 10,000mg/kg,1 次灌服给药,在连续 7 天内观察实验动物所产生的毒性反应来评估受试物对机体的毒性大小,进行急性毒性(Acute Toxicity Study, MTD)试验,结果表明该类化合物的总体毒性很小($LD_{50} > 10,000$),绝大部分小鼠给药后存活率为 80%-100%,其中有一分之三小鼠灌服剂量 10,000mg/kg 的新化合物后存活率为 100%。为此,本发明化合物经实验测定,不仅对丙型肝炎病毒感染有较好的疗效,具有明显的抑制丙型肝炎病毒的效果,而且有一分之三活性较高的新化合物总体毒性非常低(小鼠存活率为 100%, $LD_{50} > 15,000$),一般认定为无毒。

[0488] 以下通过实施例说明本发明各类化合物和中间体的合成和效果。

[0489] 实施例中涉及到的仪器及原料说明如下:

[0490] 红外光谱数据是采用赛莫尼克莱公司(Thermo Nicolet)公司的 Fourier Transform AVATAR™ 360E. S. p™ 红外仪分析得到,以 cm^{-1} 为单位来表示。

[0491] 核磁共振氢谱是 Varian Mercury Plus 400(400MHz)核磁仪分析得到。化学位移以四甲基硅烷为内标来记录,以 ppm 为单位来表示($CHCl_3$: $\delta = 7.26ppm$)。记录的数据信息如下:化学位移及其裂分和偶合常数(s:单重峰;d:双重峰;t:三重峰;q:四重峰;br:宽峰;m:多重峰)。

[0492] 质谱数据除其他需要,都采用菲尼根高级 LCQ 公司(Finnigan LCQ Advantage)的液质联用仪进行分析,所有反应都在干燥氩气保护的无水无氧条件下进行操作。固体金属有机化合物在氩气保护干燥箱中进行储藏。

[0493] 四氢呋喃和乙醚是经过蒸馏得到,蒸馏时在其中加入金属钠和二苯甲酮。二氯甲

烷 (DCM), 戊烷和己烷是用氢化钙来处理。本发明中涉及的特殊原料和中间体由赞南科技有限公司等订制加工提供, 其他所有化学试剂从上海试剂公司、阿尔得里奇公司 (Aldrich)、阿克罗公司 (Acros) 等试剂供应商购买。如合成过程中反应所需的中间体或产物不够下一步等试验, 则重复多次合成至足够数量为止。本发明所制备化合物的 HCV 蛋白酶 (HCV NS3-4A) 抑制活性测试实验由北京的中国生命科学院有关合作服务单位完成。

[0494] 本发明及其实施例中涉及的有关化学原料、试剂和溶剂的英文缩写注释如下:

[0495] SM-4a :N-Boc- 反式 -4- 羟基 -L- 脯氨酸甲酯

[0496] Alcalase 2. 4L :枯草杆菌蛋白酶 - 卡尔斯伯格 (Subtilisin-Carlsberg) ;水解蛋白酶

[0497] AIBN :偶氮二异丁腈

[0498] Boc :叔丁氧基羰基

[0499] (Boc)₂O :二碳酸二叔丁酯

[0500] CDI :N, N' - 羰基二咪唑

[0501] DBU :1, 8- 二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯

[0502] EDCI :N- 乙基 -N' - (3- 二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐

[0503] HATU :2- (7- 偶氮苯并三氮唑) -N, N, N' , N' - 四甲基脒六氟磷酸酯

[0504] NBS :N- 溴代丁二酰亚胺

[0505] DMAP :4- 二甲氨基吡啶

[0506] DIEA :N, N- 二异丙基乙胺

[0507] SOCl₂ :氯化亚砷

[0508] Pd/C :钯炭

[0509] HMTA :六亚甲基四胺

[0510] HOAc :冰乙酸

[0511] HBr :氢溴酸

[0512] HCl :盐酸

[0513] TFA :三氟乙酸

[0514] TsOH :对甲苯磺酸

[0515] NaOH. 氢氧化钠

[0516] ACN :乙腈

[0517] DCM :二氯甲烷

[0518] DCE :二氯乙烷

[0519] DMF :N, N- 二甲基甲酰胺

[0520] DMSO :二甲亚砷

[0521] Et₂O :二乙醚

[0522] EA :乙酸乙酯

[0523] PE :石油醚

[0524] THF :四氢呋喃

[0525] TBME :甲基叔丁基醚

[0526] 实施例 1

[0527] 化合物 V-1 的合成

[0528] 制备化合物 V-1 的合成方法分下列二步完成：

[0529] 第一步：将原料 SM-1a(45g,170mmol) 溶于 400mL 干燥的 DMF 中，加入丙烯胺 (14mL,187mmol,1.1eq.) 和 HBTU(68g,180mmol,1.05eq)，冰水浴下滴加 DIEA(88mL,510mmol,3eq.)，室温反应过夜至反应完成。反应结束后将反应液倒入冰水中，加入乙酸乙酯，1N 盐酸中和至 pH = 7-8，水相用乙酸乙酯萃取，合并有机相，依次用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和食盐水洗涤后干燥，浓缩得到棕色粘稠状固体产物 1-1(51g,收率:82%)。产物 1-1 经质谱分析确证，ESI-MS[(M+H)⁺] :m/z calculated 303.11, founded 303.1。

[0530] 第二步：将上述产物 1-1(50g,165mmol) 溶于 10mL 甲醇中，加入 Et₂O/HCl 溶液 (4N,100mL)，回流至反应结束。浓缩，乙醚重结晶得到浅灰色固体产物 V-1(25.3g,收率:74%)。

[0531] 经检测，产物 V-1 的 ¹H MR(CD₃OD,400MHz) : δ 7.82-7.80(d,1H),7.61-7.59(d,1H),7.55-7.52(m,1H),5.97-5.90(m,1H),5.26-5.22(m,1H),5.16-5.14(m,1H),4.91(s,2H),4.65(s,2H),4.0-3.99(d,2H).ESI-MS[(M+H)⁺] :m/z calculated 203.1, founded 203.1。

[0532] 实施例 2

[0533] 化合物 V-2 的合成

[0534] 制备化合物 V-2 的合成方法分下列二步完成：

[0535] 第一步：将原料 SM-1b(50g,0.22mol) 溶于 500mL DMF 中，冰浴下加入无水 K₂CO₃(87g,0.66mol,3eq.) 和烯丙基溴 (35.6g,0.28mol,1.3eq.)，升温至 65℃ 反应过夜至反应结束。将反应液倒入 2.5L 冰水中，用 2x1.0L 乙酸乙酯萃取，饱和食盐水 (500mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析分离得产物 (1-2;57.6g,收率:95%)。ESI-MS[(M+H)⁺] :m/z calculated 276.1, founded 276.2。

[0536] 第二步：将上述产物 1-2(55.1g,0.20mol) 溶于 HCl/Et₂O(4N,500mL)，加完后自然升到室温反应过夜至反应结束。过滤，乙醚洗涤后干燥得粗品。粗产品中和后柱层析分离，得到升温产品成 HCl 盐，得到产物 V-2(33.2g,收率 79%)。

[0537] 经检测，产物 V-2 的 ¹H NMR(CD₃OD,400MHz) : δ 7.38-7.34(m,1H),7.00-6.96(m,2H),6.11-6.03(m,1H),5.43-5.39(m,1H),5.29-5.27(m,1H),4.65-4.64(m,2H),4.62(s,2H),4.57(s,2H).ESI-MS[(M+H)⁺] :m/z calculated 176.1, founded 176.2。

[0538] 实施例 3

[0539] 化合物 V-3 的合成

[0540] 制备化合物 V-3 的合成方法分下列二步完成：

[0541] 第一步：将原料 SM-1b(30g,127mmol) 和 3-烯-1-丁醇 (10g,153mmol) 溶于 200mL THF 中，冰浴中加入三苯基磷 (43.5g,166mmol)，缓慢滴加 DIAD(37.5mL,190mmol)。加完后，自然升到室温，反应过夜至反应结束。将反应液倒入 2.0L 冰水中，用 2x800mL 乙醚萃取、饱和食盐水洗涤、干燥、浓缩后柱层析 (洗脱剂:PE : EtOAc = 20 : 1) 分离干燥得产品 1-3(28.3g,收率 72%)。

[0542] 经检测，产物 1-3 的 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) : δ 7.19-7.23(m,1H),6.89-6.85(m,1H),4.71-6.73(m,1H),5.87-5.91(m,1H),5.07-5.19(m,2H),4.57-4.68(m,4H),

4.02-4.06 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H), 1.52 (s, 5H), 1.51 (s, 4H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 290.1, founded 290.2。

[0543] 第二步:将上述产物 1-3 (26.2g, 0.09mol) 溶于 HCl/Et₂O (4N, 300mL), 加完后自然升到室温反应过夜。反应结束后过滤, 乙醚洗涤后干燥得粗品。粗产品中和后柱层析分离, 得到升温产品成 HCl 盐, 得到产物 V-3 (15.2g, 收率 76%)。

[0544] 经检测, 产物 V-3 质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 190.1, founded 190.2。

[0545] 实施例 4

[0546] 化合物 V-4 的合成

[0547] 制备化合物 V-4 的合成方法与实施例 2 相同分二步完成, 经二步反应得到产物 V-4 (31.6g), 其中在第一步反应中采用化合物 SM-1c 代替 SM-1b 得到中间体产物 1-4; 产物 1-4 经质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 306.1, founded 306.2。

[0548] 经检测, 产物 V-4 的 ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 6.37-6.34 (d, 2H), 6.03-5.95 (m, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 4H), 4.52-4.51 (m, 2H), 3.77 (s, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 206.1, founded 206.2。

[0549] 实施例 5

[0550] 化合物 V-5 的合成

[0551] 制备化合物 V-5 的合成方法与实施例 2 相同分二步完成, 经二步反应得到产物 V-5 (30.2g), 其中在第一步反应中采用化合物 SM-1d 代替 SM-1b 得到中间体产物 1-5; 产物 1-5 经质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 306.1, founded 306.2。

[0552] 经检测, 产物 V-5 的 ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz): δ 6.28-6.27 (m, 2H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.0 (s, 2H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 206.1, founded 206.3。

[0553] 实施例 6

[0554] 化合物 V-6 的合成

[0555] 制备化合物 V-6 的合成方法分下列二步完成:

[0556] 第一步:冰水浴下, 钠氢 (1.2g, 60%, 30mmol, 3.25eq.) 加入到 25mL 干燥的 DMF 中, 加入原料上述 SM-1e (2.3g, 9.23mmol), 搅拌 10min 后加入烯丙基溴 (0.95mL, 1.33g, 11.0mmol, 1.2eq), 70℃反应过夜。反应结束后加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相依次用饱和碳酸钠溶液、饱和食盐水洗涤后干燥, 浓缩后柱层析得到浅黄色粘稠状产物 1-6 (1.4g, 收率 63%)。

[0557] 经检测, 产物 1-6 的 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.26-7.25 (d, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.16-7.15 (d, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 4H), 4.50-4.47 (d, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.65-1.52 (m, 9H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 290.1, founded 290.2。

[0558] 第二步:冰水浴下, 加入上述产物 1-6 (3g, 10.4mmol)、Et₂O/HCl 溶液 (4N, 30mL), 30℃反应 3h。反应结束后浓缩, DCM 溶解, 饱和碳酸钠溶液中和后 DCM 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后干燥, 浓缩得到褐色粘稠状产物 V-6 (1.7g, 收率 87%)。

[0559] 经检测, 产物 V-6 的 ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 190.1, founded 190.2。

[0560] 实施例 7

[0561] 化合物 V-7 的合成

[0562] 制备化合物 V-7 的合成方法分下列二步完成：

[0563] 第一步：氩气保护下 250mL 烧瓶中，依次加入原料 SM-1f (13.8g, 40.3mmol)、150mL DMF、无水碳酸钾 (10.3g, 74.5mmol, 1.85eq.)，乙烯基硼酸 (5.52g, 22.9mmol, 0.57eq.)，四三苯基磷钨 (0.46g, 0.4mmol, 0.01eq.)，加热到 90℃ 反应过夜。过滤，滤液浓缩后柱层析纯化得产物 1-7 (9.7g, 收率 83%)。

[0564] 经检测，产物 1-7 的 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 6.59 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 5.97 (d, $J = 12\text{Hz}$, 2H), 5.52 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4.61 (m, 2H), 1.53 (s, 9H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 290.1, founded 290.2。

[0565] 第二步：冰浴下，将上述产物 1-7 (9.7g, 33.5mmol) 溶于 HCl/Et₂O (4N, 100mL) 中，加完后自然升到室温反应过夜。过滤，乙醚洗涤后干燥得产物 V-7 (7.0g, 收率 93%)。

[0566] 经检测，产物 V-7 的 ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 190.1, founded 190.2。

[0567] 实施例 8

[0568] 化合物 V-8 的合成

[0569] 制备化合物 V-8 的合成方法与实施例 2 相同分二步完成，经二步反应得到产物 V-8 (31.8g)，其中在第一步反应中采用化合物 SM-1g 代替 SM-1b 得到中间体产物 1-8；产物 1-8 经质谱分析确证，ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 276.1, founded 276.2。

[0570] 经检测，产物 V-8 的 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) : δ 7.31, 7.30 (d, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.09-6.01 (m, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.56 (d, 2H), 4.53 (s, 2H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 176.1, founded 176.2。

[0571] 实施例 9

[0572] 化合物 V-9 的合成

[0573] 制备化合物 V-9 的合成方法与实施例 2 相同分二步完成，经二步反应得到产物 V-9 (32.2g)，其中在第一步反应中采用化合物 SM-1h 代替 SM-1b 得到中间体产物 1-9；产物 1-9 经质谱分析确证，ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 304.1, founded 304.2。

[0574] 经检测，产物 V-9 的 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) : δ 8.10-8.09 (d, 1H), 8.09-8.07 (s, 1H), 7.57-7.55 (d, 1H), 6.06-6.04 (m, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.84-4.83 (m, 2H), 4.70-4.69 (d, 4H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 204.1, founded 204.2。

[0575] 实施例 10

[0576] 化合物 V-10 的合成

[0577] 制备化合物 V-10 的合成方法与实施例 2 相同分二步完成，经二步反应得到产物 V-10 (30.1g)，其中在第一步反应中采用化合物 SM-1j 代替 SM-1b 得到中间体产物 1-10；产物 1-10 经质谱分析确证，ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 310.1, founded 310.2。

[0578] 经检测，产物 V-10 的 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) : δ 7.39-7.37 (d, 1H), 7.03-7.02 (d, 1H), 6.05-5.97 (m, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.65, 4.64 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 210.1, founded 210.2。

[0579] 实施例 11

[0580] 化合物 V-11 的合成

[0581] 制备化合物 V-11 的合成方法与实施例 2 相同分二步完成,经二步反应得到产物 V-11 (29.6g),其中在第一步反应中采用化合物 SM-1m 代替 SM-1b 得到中间体产物 1-11 ;产物 1-11 经质谱分析确证,ESI-MS $[(M+H)^+]$:m/z calculated 292.1, founded 292.2。

[0582] 经检测,产物 V-11 的 ^1H NMR(CD_3OD , 400MHz) : δ 7.32-7.28(m, 2H), 7.13, 7.12(d, 1H), 5.89-5.80(m, 1H), 5.15-5.10(t, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 4.73(s, 2H), 4.68-4.67(d, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H), 3.56-3.55(d, $J = 7\text{Hz}$, 2H)。ESI-MS $[(M+H)^+]$:m/z calculated 192.1, founded 192.2。

[0583] 实施例 12

[0584] 化合物 V-12 的合成

[0585] 制备化合物 V-12 的合成方法与实施例 2 相同分二步完成,经二步反应得到产物 V-12 (16.3g),其中在第一步反应中采用化合物 SM-1n 代替 SM-1b 得到中间体产物 1-12 ;产物 1-12 经质谱分析确证,ESI-MS $[(M+H)^+]$:m/z calculated 289.2, founded 289.3。

[0586] 经检测,产物 V-12 经质谱分析确证,ESI-MS $[(M+H)^+]$:m/z calculated 189.2, founded 189.3。

[0587] 实施例 13

[0588] 化合物 4ba 的合成

[0589] 制备 4ba 的合成方法分下列二步完成 :

[0590] 第一步 :化合物 4aa 的合成

[0591] 将 SM-4a (4.9g, 2.0mmol) 溶于 50mL 无水 DCM, 加入 CDI (4.0g, 24mmol, 1.2eq.), 40°C 反应至完全,再加入化合物 V-1 (3.0mmol, 1.5eq.), 40°C 继续反应至反应结束。冷却,加入 50mL DCM, 依次用 1N 盐酸、饱和食盐水洗涤后干燥,浓缩、柱层析分离纯化,得到黄色泡沫状固体产物 4aa (7.2g ;81%)。

[0592] 经检测,产物 4aa 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 7.46-7.48(m, 1H), 7.35-7.39(m, 2H), 6.23-6.33(dbrs, 1H), 5.88-5.95(m, 1H), 5.19-5.32(m, 3H), 4.97-5.02(m, 2H), 4.66-4.72(ds, 2H), 4.42-4.47(m, 1H), 4.06-4.08(m, 2H), 3.57-3.82(m, 5H), 2.46(m, 1H), 2.21(m, 1H), 1.45-1.46(d, 4H), 1.42(s, 5H)。ESI-MS $(M+H^+)$:m/z calculated 474.2, founded 474.3。

[0593] 第二步 :化合物 4ba 的合成

[0594] 将上述产物 4aa (7.0g) 溶于 10mL 甲醇中,加入 $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ 溶液 (4N, 20mL), 回流反应 3h。浓缩,得到白色泡沫状固体盐酸盐产物 4ba (5.8g ;87%)。

[0595] 经检测,产物 4ba 的 ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) : 7.65-7.68(m, 1H), 7.42-7.50(m, 2H), 5.93-5.94(m, 1H), 5.44(brs, 1H), 5.22-5.25(d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 5.13-5.15(d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.96-5.00(m, 3H), 4.72-4.79(m, 3H), 3.98(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.71(m, 1H), 3.63-3.64(m, 1H), 2.70-2.72(m, 1H), 2.47(m, 1H)。ESI-MS $(M+H^+)$:m/z calculated 374.2, founded 374.3。

[0596] 实施例 14

[0597] 化合物 4bb 的合成

[0598] 制备化合物 4bb 的合成方法与实施例 11 相同分二步完成,经二步反应得到产物 4bb (5.1g),其中在第一步反应中采用化合物 V-2 代替 V-1 得到中间体产物 4ab。

[0599] 经检测,产物 4ab 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) :7.19–7.22 (m, 1H), 6.78–6.84 (dd, $J = 7.5, 20\text{Hz}$, 1H), 6.71–6.72 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.36–5.39 (d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 5.24–5.29 (m, 2H), 4.53–4.69 (m, 6H), 4.34–4.48 (m, 1H), 3.60–3.73 (m, 5H), 2.41–2.49 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.41–1.44 (m, 9H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) :m/z calculated 447.2, founded 447.3。

[0600] 产物 4bb 的 ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) :7.24 (m, 1H), 6.84–6.89 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 5.37–5.41 (m, 2H), 5.24–5.26 (m, 1H), 4.58–4.76 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 3.59–3.68 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.45 (m, 1H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) :m/z calculated 347.2, founded 347.3。

[0601] 实施例 15

[0602] 化合物 4bc 的合成

[0603] 制备化合物 4bc 的合成方法与实施例 11 相同分二步完成,经二步反应得到产物 4bc (4.8g),其中在第一步反应中采用化合物 V-3 代替 V-1 得到中间体产物 4ac;产物 4ac 经质谱分析确证,ESI-MS [$\text{M}+\text{H}^+$] :m/z calculated 461.1, founded 461.2。

[0604] 经检测,产物 4bc 的 ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) :7.25–7.28 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.85–6.90 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.08–5.18 (m, 2H), 4.70–4.78 (m, 4H), 4.61 (m, 1H), 4.07–4.10 (m, 2H), 3.86–3.89 (m, 3H), 3.64–3.71 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.47–2.53 (m, 3H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) :m/z calculated 361.2, founded 361.3。

[0605] 实施例 16

[0606] 化合物 4bd 的合成

[0607] 制备化合物 4bd 的合成方法与实施例 11 相同分二步完成,经二步反应得到产物 4bd (4.8g),其中在第一步反应中采用化合物 V-4 代替 V-1 得到中间体产物 4ad。

[0608] 经检测,产物 4ad 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) :6.33–6.38 (ds, 2H), 5.97–6.07 (m, 1H), 5.38–5.41 (d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 5.26–5.31 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.54–4.67 (m, 5H), 4.35–4.49 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61–3.75 (m, 5H), 2.46 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.46 (s, 4H), 4.43 (s, 5H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) :m/z calculated 477.2, founded 477.3。

[0609] 经检测,产物 4bd 的 ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) :6.42–6.48 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 5.41 (m, 2H), 5.25–5.27 (m, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.63–4.64 (m, 2H), 4.55 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.64–3.71 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.46 (m, 1H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) :m/z calculated 377.2, founded 377.4。

[0610] 实施例 17

[0611] 化合物 4be 的合成

[0612] 制备化合物 4be 的合成方法与实施例 11 相同分二步完成,经二步反应得到产物 4be (5.2g),其中在第一步反应中采用化合物 V-5 代替 V-1 得到中间体产物 4ae。

[0613] 经检测,产物 4ae 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) :6.85–6.91 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 5.29–5.34 (m, 2H), 5.21–5.24 (m, 2H), 4.55–4.72 (m, 6H), 4.40–4.48 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62–3.76 (m, 5H), 2.47 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.43–1.46 (m, 9H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) :m/z calculated 477.2, founded 477.3。

[0614] 经检测,产物 4be 的 ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) :6.70–6.95 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.17–5.19 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 4.54–4.70 (m, 6H), 3.88–4.08 (m,

2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.46 (m, 1H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculated 377.2, founded 377.4。

[0615] 实施例 18

[0616] 化合物 4bf 的合成

[0617] 制备化合物 4bf 的合成方法与实施例 11 相同分二步完成, 经二步反应得到产物 4bf (4.6g), 其中在第一步反应中采用化合物 V-6 代替 V-1 得到中间体产物 4af; 产物 4af 经质谱分析确证, ESI-MS [(M+H)⁺]: m/z calculated 461.2, founded 461.4。

[0618] 经检测, 产物 4bf 的 ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): 7.24-7.30 (m, 3H), 5.96 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.28-5.32 (m, 1H), 5.18-5.20 (m, 1H), 4.72-4.82 (m, 5H), 4.53 (m, 2H), 4.02-4.03 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.47 (m, 1H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculated 361.2, founded 361.4。

[0619] 实施例 19

[0620] 化合物 4bg 的合成

[0621] 制备化合物 4bg 的合成方法与实施例 11 相同分二步完成, 经二步反应得到产物 4bg (4.9g), 其中在第一步反应中采用化合物 V-7 代替 V-1 得到中间体产物 4ag。

[0622] 经检测, 产物 4ag 的 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): 6.58-6.70 (m, 1H), 6.47-6.54 (m, 1H), 6.04 (m, 2H), 5.93-5.96 (m, 2H), 5.51-5.54 (m, 1H), 5.32 (brs, 1H), 4.56-4.70 (m, 4H), 4.39-4.48 (m, 1H), 3.62-3.75 (m, 5H), 2.48 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.43-1.46 (d, 9H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculated 461.2, founded 461.4。

[0623] 经检测, 产物 4bg 的 ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): 6.53-6.77 (m, 2H), 6.02-6.03 (m, 2H), 5.94-5.96 (m, 1H), 5.24-5.43 (m, 2H), 4.60-4.83 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.35 (brs, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.47 (m, 1H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculated 361.2, founded 361.4。

[0624] 实施例 20

[0625] 化合物 4bh 的合成

[0626] 制备化合物 4bh 的合成方法与实施例 11 相同分二步完成, 经二步反应得到产物 4bh (5.0g), 其中在第一步反应中采用化合物 V-8 代替 V-1 得到中间体产物 4ah。

[0627] 经检测, 产物 4ah 的 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): 7.11-7.17 (dd, J = 9.0, 11.3Hz, 1H), 6.84-6.86 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.77-6.81 (d, J = 20.5Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.40-5.43 (d, J = 17.5Hz, 1H), 5.28-5.32 (m, 2H), 4.52-4.69 (m, 6H), 4.38-4.47 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 5H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.46 (s, 4H), 1.43 (s, 5H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculated 447.2, founded 447.4。

[0628] 经检测, 产物 4bh 的 ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): 7.18 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 2H), 5.23-5.25 (d, J = 10.5Hz, 1H), 4.61-4.73 (m, 5H), 4.53 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64-3.70 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.47 (m, 1H). ESI-MS (M+H⁺): m/z calculated 347.2, founded 347.4。

[0629] 实施例 21

[0630] 化合物 4bj 的合成

[0631] 制备化合物 4bj 的合成方法与实施例 11 相同分二步完成, 经二步反应得到产物

4bj (4.5g), 其中在第一步反应中采用化合物 V-9 代替 V-1 得到中间体产物 4aj。

[0632] 经检测, 产物 4aj 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : 8.00-8.01 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.97 (d, $J = 18.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.35 (dd, $J = 8.0, 10.8\text{Hz}$, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.39-5.43 (d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 5.29-5.33 (m, 2H), 4.70-4.83 (m, 6H), 4.38-4.47 (m, 1H), 3.62-3.75 (m, 5H), 2.48 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.46 (s, 4H), 1.43 (s, 5H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) : m/z calculated 475.2, founded 475.3。

[0633] 经检测, 产物 4bj 的 ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) : 7.95-7.97 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.69-4.82 (m, 8H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.64-3.70 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.47 (m, 1H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) : m/z calculated 375.2, founded 375.3。

[0634] 实施例 22

[0635] 化合物 4bk 的合成

[0636] 制备化合物 4bk 的合成方法与实施例 11 相同分二步完成, 经二步反应得到产物 4bk (4.2g), 其中在第一步反应中采用化合物 V-10 代替 V-1 得到中间体产物 4ak。

[0637] 经检测, 产物 4ak 的质谱分析确证, ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) : m/z calculated 481.2, founded 481.3。产物 4bk 的质谱分析确证, ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) : m/z calculated 381.2, founded 381.3。

[0638] 实施例 23

[0639] 化合物 4bm 的合成

[0640] 制备化合物 4bm 的合成方法与实施例 11 相同分二步完成, 经二步反应得到产物 4bm (3.6g), 其中在第一步反应中采用化合物 V-11 代替 V-1 得到中间体产物 4am。

[0641] 经检测, 产物 4am 的质谱分析确证, ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) : m/z calculated 463.1, founded 463.3。产物 4bm 的质谱分析确证, ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) : m/z calculated 363.1, founded 363.2。

[0642] 实施例 24

[0643] 化合物 4bn 的合成

[0644] 制备化合物 4bn 的合成方法与实施例 11 相同分二步完成, 经二步反应得到产物 4bn (2.4g), 其中在第一步反应中采用化合物 V-12 代替 V-1 得到中间体产物 4an。

[0645] 经检测, 产物 4an 的质谱分析确证, ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) : m/z calculated 460.2, founded 460.3。产物 4bn 的质谱分析确证, ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) : m/z calculated 360.2, founded 360.3。

[0646] 实施例 25

[0647] 化合物 15a 的合成

[0648] 制备 15a 的合成方法分下列五步完成:

[0649] 第一步: 化合物 11a 的合成

[0650] 将化合物 4bb (1.91g, 5.0mmol)、SM-3j (1.05eq.)、HATU (1.1eq.) 溶于 DMF (50mL) 中, 冰浴下滴加 DIEA (4eq.)。自然回复室温, 反应过夜至反应结束。浓缩, 加入 200mL 乙酸乙酯, 依次用水、1N 盐酸、饱和食盐水洗涤后干燥, 浓缩、柱层析分离纯化, 得到浅黄色粘稠油状产物 11a (2.63g, 收率: 87%) ; 产物 11a 经质谱分析确证, ESI-MS [$\text{M}+\text{H}^+$] : m/z calculated 612.3, founded 612.4。

[0651] 第二步:化合物 12a 的合成

[0652] 将上述产物 11a(0.62g, 1.0mmol) 溶于 180mL 无水 DCE 中, 氩气保护下脱氧气后加入詹氏催化剂-1B(Zhan Catalyst-1B; 18mg), 80℃油浴反应至结束。冷却后浓缩, 柱层析分离纯化, 得到白色泡沫状固体产物 12a(0.46g, 收率 81%); 产物 12a 经质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 584.3, founded 584.4。

[0653] 第三步:化合物 13a 的合成

[0654] 将上述产物 12a(0.22g) 溶于 20mL 无水甲醇中, 加入 10% Pd/C(20mg, 10% w), 加氢过夜至反应结束。过滤, 滤液浓缩, 得到白色泡沫状固体产物 13a(0.22g, 收率 100%); 产物 13a 经质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 586.3, founded 586.4。

[0655] 第四步:化合物 14a 的合成

[0656] 将上述产物 13a(0.2g) 溶于 10mL THF、5mL 甲醇和 5mL 水中, 搅拌下加入水合氢氧化锂(90.0mg, 2.14mmol, 3eq.), 45℃油浴反应至反应结束。浓缩, 溶于 20mL 水中, 用 1N 盐酸调 pH = 2-3, 乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤后用干燥、浓缩, 得白色泡沫状固体产物 14a(0.18mg, 收率 92%); 产物 14a 经质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 572.3, founded 572.4。

[0657] 第五步:化合物 15a 的合成

[0658] 将上述产物 14a(57mg, 0.12mmol)、SM-5a(38mg, 1.05eq.)、HATU(54mg, 1.1eq.) 溶于 5.0mL DMF 中, 冰浴下滴加 DIEA(66mg, 4eq.)。自然回复室温, 反应过夜至反应结束后。浓缩, 加入 30mL 乙酸乙酯, 依次用水、1N 盐酸、饱和食盐水洗涤后干燥, 浓缩、柱层析分离纯化, 得到浅黄色泡沫状固体产物 15a(55mg, 收率 71%)。

[0659] 经检测, 产物 15a 的 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 10.12(s, 1H), 7.22-7.25(t, J = 8.3Hz, 1H), 6.83-6.85(d, J = 7.1Hz, 1H), 6.71-6.72(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 5.54-5.56(d, J = 9.1Hz, 1H), 5.41(m, 1H), 4.85-4.87(d, J = 11.2Hz, 1H), 4.70-4.74(m, 2H), 4.54-4.57(m, 1H), 4.44-4.47(m, 1H), 4.36-4.38(d, J = 9.0Hz, 1H), 4.28-4.31(m, 1H), 4.16-4.18(m, 1H), 3.99-4.01(m, 2H), 3.90-3.93(m, 1H), 2.88-2.93(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.30(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.58-1.77(m, 7H), 1.25-1.44(m, 7H), 1.04-1.06(m, 11H), 0.92-0.95(t, J = 7.3Hz, 3H), 0.53(m, 1H), 0.40(m, 1H), 0.31(m, 2H)。ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 786.4, founded 786.6。

[0660] 实施例 26

[0661] 化合物 15b 的合成

[0662] 制备 15b 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将实施例 19 中第二步反应的产物 12a 不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 在第五步中用试剂 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15b(57mg)。

[0663] 经检测, 产物 15b 的 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 10.13(s, 1H), 7.22-7.26(t, J = 8.5Hz, 1H), 6.85-6.86(d, J = 7.2Hz, 1H), 6.73-6.75(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 5.84-5.89(m, 1H), 5.67-5.72(m, 1H), 5.40(m, 1H), 5.51-5.53(d, J = 9.7Hz, 1H), 5.39(m, 1H), 4.68-4.75(m, 3H), 4.58-4.60(m, 1H), 4.47-4.50(m, 2H), 4.38-4.42(m, 1H), 4.31-4.35(m, 2H), 4.15-4.18(m, 1H), 3.88-3.91(m, 1H), 2.83-2.96(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.31(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.59-1.71(m, 3H), 1.32-1.44(m, 5H), 1.02-1.05(m,

11H), 0.93-0.96 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.53 (m, 1H), 0.39 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.28 (m, 1H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 784.4, founded 784.5。

[0664] 实施例 27

[0665] 化合物 15c 的合成

[0666] 制备 15c 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将实施例 19 中第二步反应的产物 12a 不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 并在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15c (51mg)。

[0667] 经检测, 产物 15c 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 10.14 (s, 1H), 7.23-7.26 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.87 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.74-6.75 (m, 2H), 5.83-5.89 (m, 2H), 5.68-5.71 (m, 1H), 5.52-5.53 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.24-5.28 (d, $J = 16.9\text{Hz}$, 1H), 5.14-5.16 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.79 (m, 3H), 4.59-4.62 (d, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.52 (m, 2H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.32-4.34 (m, 2H), 4.17-4.19 (d, $J = 11.0\text{Hz}$, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.89-2.91 (m, 1H), 2.52-2.57 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 3H), 1.96-1.99 (m, 1H), 1.55-1.58 (m, 1H), 1.31-1.43 (m, 3H), 1.01-1.06 (m, 11H), 0.53 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.35 (m, 1H), 0.26 (m, 1H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 782.3, founded 782.5。

[0668] 实施例 28

[0669] 化合物 15d 的合成

[0670] 制备 15d 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将实施例 19 中第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15d (48mg)。

[0671] 经检测, 产物 15d 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 10.14 (s, 1H), 7.22-7.25 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.84 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70-6.72 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.80-5.87 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 5.56-5.58 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.23-5.26 (d, $J = 17.4\text{Hz}$, 1H), 5.13-5.15 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.88 (d, $J = 11.1\text{Hz}$, 1H), 4.67-4.77 (q, $J = 14.7\text{Hz}$, 2H), 4.55-4.58 (m, 1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.36-4.38 (d, $J = 9.7\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.15-4.17 (m, 1H), 3.99-4.01 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.96-1.99 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 4H), 1.54-1.59 (m, 3H), 1.39-1.42 (m, 2H), 1.28-1.35 (m, 1H), 1.02-1.04 (m, 11H), 0.53 (m, 1H), 0.40 (m, 1H), 0.31 (m, 2H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 784.4, founded 784.6。

[0672] 实施例 29

[0673] 化合物 15e 的合成

[0674] 制备 15e 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3h 代替 SM-3j 进行酰胺化反应得到产物 15e (49mg)。

[0675] 经检测, 产物 15e 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 10.04 (s, 1H), 7.23-7.26 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.85 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.70-6.72 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.45-5.47 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.63-4.65 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.51 (m, 3H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.87-3.89 (m, 2H), 2.95-2.98 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 1.59-1.73 (m, 4H), 1.32-1.42 (m, 5H),

1.04-1.06(m, 11H), 0.92-0.95(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 0.57(m, 1H), 0.43(m, 1H), 0.31(m, 2H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 772.4, founded 772.6。

[0676] 实施例 30

[0677] 化合物 15f 的合成

[0678] 制备 15f 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 在第五步中采用 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15f (44mg)。

[0679] 经检测, 产物 15f 的 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 10.01(s, 1H), 7.21-7.24(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.85(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.79(s, 1H), 6.71-6.72(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 5.78-5.80(m, 2H), 5.43-5.45(d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 5.40(m, 1H), 4.71(m, 2H), 4.28-4.49(m, 8H), 3.80-3.83(m, 1H), 3.02-3.04(d, $J = 11.0\text{Hz}$, 1H), 2.94(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.71(m, 1H), 2.43(m, 1H), 2.32(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.57-1.64(m, 2H), 1.34-1.41(m, 3H), 1.05(m, 11H), 0.93-0.96(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 0.61(m, 1H), 0.47(m, 1H), 0.38(m, 1H), 0.32(m, 1H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 770.3, founded 770.4。

[0680] 实施例 31

[0681] 化合物 15g 的合成

[0682] 制备 15g 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15g (41mg)。

[0683] 经检测, 产物 15g 的 ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3): δ 10.03(s, 1H), 7.21-7.24(t, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.04(s, 1H), 6.83-6.85(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.70-6.72(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 5.75-5.81(m, 3H), 5.45-5.47(d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 5.40(m, 1H), 5.22-5.26(d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 5.12-5.14(d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 4.71(m, 2H), 4.28-4.49(m, 8H), 3.80-3.83(m, 1H), 3.03-3.05(d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 2.93(m, 1H), 2.73(m, 1H), 2.47(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.11(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.79(s, 1H), 1.54(m, 1H), 1.31-1.41(m, 2H), 0.99-1.03(m, 11H), 0.61(m, 1H), 0.46(m, 1H), 0.38(m, 1H), 0.31(m, 1H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 768.3, founded 768.5。

[0684] 实施例 32

[0685] 化合物 15h 的合成

[0686] 制备 15h 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3f 代替 SM-3j、化合物 4be 代替 4bb; 将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解; 在第五步中采用试剂 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15h (52mg)。

[0687] 经检测, 产物 15h 的 ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3): δ 6.87-6.89(m, 1H), 6.81-6.82(m, 1H), 5.40-5.50(m, 2H), 5.30(m, 2H), 4.83(m, 2H), 4.72-4.83(m, 2H), 4.66(m, 2H), 4.47-4.57(m, 2H), 4.27-4.29(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.65(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.96(m, 1H), 2.35-2.51(m, 2H), 2.15(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.56-1.75(m, 5H), 1.37(m, 2H), 1.26(s, 6H), 1.17(m, 2H), 1.04(m, 2H), 1.01(s, 9H), 0.87-0.88(m, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 802.4, founded 802.5。

[0688] 实施例 33

[0689] 化合物 15j 的合成

[0690] 制备 15j 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3c 代替 SM-3j、化合物 4be 代替 4bb; 将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解; 在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15j (39mg)。

[0691] 经检测, 产物 15j 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 10.16 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.78-6.85 (m, 1H), 5.44-5.85 (m, 4H), 5.11-5.34 (m, 3H), 4.69 (m, 4H), 4.58 (m, 2H), 4.17-4.22 (m, 2H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.59-3.71 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.20-2.50 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 4H), 1.60-1.86 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.26-1.46 (m, 4H), 0.95-1.09 (m, 10H), 0.84 (m, 1H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 786.3, founded 786.4。

[0692] 实施例 34

[0693] 化合物 15k 的合成

[0694] 制备 15k 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j、化合物 4be 代替 4bb; 将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解; 在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15k (39mg)。

[0695] 经检测, 产物 15k 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.86-9.96 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 5.35-5.50 (m, 3H), 5.15-5.26 (m, 3H), 4.65-4.88 (m, 3H), 4.47-4.55 (m, 3H), 4.27-4.36 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.64-3.67 (m, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.35-2.49 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.88 (m, 2H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 772.3, founded 772.4。

[0696] 实施例 35

[0697] 化合物 15m 的合成

[0698] 制备 15m 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3a 代替 SM-3j、化合物 4be 代替 4bb; 将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解; 在第五步中采用试剂 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15m (47mg)。

[0699] 经检测, 产物 15m 的质谱分析确证, ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 760.3, founded 760.4。

[0700] 实施例 36

[0701] 化合物 15n 的合成

[0702] 制备 15n 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3a 代替 SM-3j、化合物 4be 代替 4bb; 将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解; 在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15n (36mg)。

[0703] 经检测, 产物 15n 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.85-9.95 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 5.40-5.83 (m, 4H), 5.13-5.30 (m, 3H), 4.91 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.37-4.59 (m, 4H), 4.10-4.22 (m, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.27-2.49 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.29-1.35 (m, 4H), 1.00-1.01 (m, 9H), 0.88 (m, 2H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 758.3, founded 758.4。

[0704] 实施例 37

[0705] 化合物 15p 的合成

[0706] 制备 15p 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3f 代替 SM-3j、化合物 4be 代替 4bb; 将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解; 在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15p (43mg)。

[0707] 经检测, 产物 15p 的质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 800.4, founded 800.6。

[0708] 实施例 38

[0709] 化合物 15q 的合成

[0710] 制备 15q 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3c 代替 SM-3j、化合物 4be 代替 4bb; 将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解; 在第五步中采用试剂 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15q (49mg)。

[0711] 经检测, 产物 15q 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.86-10.16 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.68-6.79 (m, 1H), 5.61-5.77 (m, 1H), 5.26-5.45 (m, 2H), 4.69-4.72 (m, 2H), 4.55-4.64 (m, 3H), 4.41-4.52 (m, 2H), 4.19-4.36 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58-3.69 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.32-2.67 (m, 4H), 2.05-2.18 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.32-1.40 (m, 4H), 1.01-1.05 (m, 9H), 0.93-0.96 (m, 3H), 0.88 (m, 1H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 788.4, founded 788.4。

[0712] 实施例 39

[0713] 化合物 15r 的合成

[0714] 制备 15r 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j; 将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解; 在第五步中采用试剂 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15r (55mg)。

[0715] 经检测, 产物 15r 的 $^1\text{H-MR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 10.20 (s, 1H), 7.22-7.26 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.86 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.72-6.74 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.82-5.86 (m, 1H), 5.67-5.70 (m, 1H), 5.58-5.60 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.71-4.77 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 1.34-1.36 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.02-1.04 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.84 (m, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 786.4, founded 786.5。

[0716] 实施例 40

[0717] 化合物 15s 的合成

[0718] 制备 15s 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j; 得到产物 15s (53mg)。

[0719] 经检测, 产物 15s 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 10.18 (s, 1H), 7.23-7.25 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.86 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.72-6.74 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.55-5.56 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.69-4.77 (m, 2H), 4.40-4.56 (m, 4H), 4.27 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 3H), 3.28-3.30 (d, $J = 9.7\text{Hz}$, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 3H), 1.40-1.43 (m, 2H),

1.31-1.35(m, 2H), 1.19-1.22(m, 6H), 1.07(s, 9H), 0.94-0.96(m, 4H), 0.87-0.89(m, 2H), 0.78-0.81(m, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 788.4, founded 788.4。

[0720] 实施例 41

[0721] 化合物 15t 的合成

[0722] 制备 15t 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j、化合物 4be 代替 4bb; 将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解; 在第五步中采用试剂 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15t (37mg)。

[0723] 经检测, 产物 15t 的质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 744.3, founded 744.4。

[0724] 实施例 42

[0725] 化合物 15u 的合成

[0726] 制备 15u 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3f 代替 SM-3j; 得到产物 15u (50mg)。

[0727] 经检测, 产物 15u 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.99(s, 1H), 7.22-7.25(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.84(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.69-6.71(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.64(s, 1H), 5.49(m, 1H), 5.40-5.42(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 4.71(s, 2H), 4.42-4.49(m, 3H), 4.24-4.30(m, 2H), 4.14-4.16(m, 1H), 4.04-4.06(d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.89(m, 2H), 3.39-3.41(d, $J = 10.6\text{Hz}$, 1H), 2.93-2.95(m, 1H), 2.39-2.43(m, 1H), 2.26-2.30(m, 1H), 1.92-1.99(m, 1H), 1.71-1.73(m, 1H), 1.55-1.66(m, 4H), 1.40-1.43(m, 2H), 1.31-1.34(m, 2H), 1.12-1.17(m, 1H), 1.07(s, 9H), 1.01(s, 3H), 0.92-0.95(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 0.84-0.87(m, 4H), 0.84(s, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 774.4, founded 774.5。

[0728] 实施例 43

[0729] 化合物 15v 的合成

[0730] 制备 15v 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j、化合物 4bd 代替 4bb; ; 得到产物 15v (42mg)。经检测, 产物 15v 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 10.17(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.31(s, 1H), 6.36(s, 1H), 5.54-5.56(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.41(m, 1H), 4.62-4.71(m, 2H), 4.46-4.47(m, 1H), 4.35-4.47(m, 3H), 4.26-4.29(m, 1H), 4.09-4.11(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.91-3.94(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.29-3.31(m, 1H), 2.88-2.93(m, 1H), 2.45-2.52(m, 1H), 2.26-2.31(m, 1H), 1.71-1.73(m, 3H), 1.57-1.68(m, 2H), 1.39-1.44(m, 4H), 1.32-1.36(m, 3H), 1.25-1.27(m, 2H), 1.18-1.20(m, 1H), 1.06(s, 9H), 0.99-1.04(m, 3H), 0.92-0.95(m, 6H), 0.80(s, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 818.4, founded 818.5。

[0731] 实施例 44

[0732] 化合物 15w 的合成

[0733] 制备 15w 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j; 得到产物 15w (46mg)。

[0734] 经检测, 产物 15w 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 10.03(s, 1H), 7.22-7.27(t, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.85(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.70-6.72(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.66(s, 1H), 5.55(m, 1H), 5.38-5.40(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.72(s, 2H), 4.47-4.53(m, 2H), 4.39-4.41(m,

1H), 4.26-4.33 (m, 3H), 4.11 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H), 1.58-1.90 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.65-1.66 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.99 (m, 2H), 0.93-0.96 (t, J = 7.2Hz, 3H). ESI-MS[(M+H)⁺]: m/z calculated 746.3, founded 746.4。

[0735] 实施例 45

[0736] 化合物 15x 的合成

[0737] 制备 15x 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3c 代替 SM-3j; 得到产物 15x (49mg)。

[0738] 经检测, 产物 15x 的 ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ 10.20 (s, 1H), 7.23-7.26 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.84-6.85 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.72-6.74 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.49-5.51 (d, J = 10.1Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.68-4.77 (m, 2H), 4.53-4.57 (m, 2H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 4.26-4.29 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 1.73 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.50 (m, 3H), 1.41 (m, 4H), 1.35 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 1.03-1.04 (m, 2H), 0.92-0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H). ESI-MS[(M+H)⁺]: m/z calculated 760.4, founded 760.5。

[0739] 实施例 46

[0740] 化合物 15y 的合成

[0741] 制备 15y 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3d 代替 SM-3j; 得到产物 15y (46mg)。

[0742] 经检测, 产物 15y 的 ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ 10.10 (s, 1H), 7.23-7.26 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.84-6.85 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.73-6.75 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.44-5.45 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.50-4.57 (m, 2H), 4.37-4.38 (m, 1H), 4.28-4.30 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 2H), 3.96-4.01 (m, 2H), 3.77-3.81 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.30-2.35 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.45 (m, 3H), 1.39 (m, 4H), 1.36 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 1.02-1.06 (m, 2H), 0.94-0.95 (t, J = 7.4Hz, 3H). ESI-MS[(M+H)⁺]: m/z calculated 774.4, founded 774.5。

[0743] 实施例 47

[0744] 化合物 15z 的合成

[0745] 制备 15z 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3e 代替 SM-3j; 得到产物 15z (49mg)。

[0746] 经检测, 产物 15z 的 ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ 10.19 (s, 1H), 7.23-7.25 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.74-6.76 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.51-5.55 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.53-4.62 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 3H), 3.98-4.09 (m, 4H), 3.73-3.77 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.34-2.37 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.70-1.72 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.39-1.42 (m, 4H), 1.29-1.36 (m, 6H), 1.06 (s, 9H), 0.99 (m, 2H), 0.93-0.96 (t, J = 7.2Hz, 3H). ESI-MS[(M+H)⁺]: m/z calculated 788.4, founded 788.4。

[0747] 实施例 48

[0748] 化合物 15aa 的合成

[0749] 制备 15aa 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将第一步反应中采用试

剂 SM-3b 代替 SM-3j ;并在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 得到产物 15aa (39mg)。

[0750] 经检测,产物 15aa 的质谱分析确证,ESI-MS $[(M+H)^+]$:m/z calculated 744.3, founded 744.4。

[0751] 实施例 49

[0752] 化合物 15ab 的合成

[0753] 制备 15ab 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中将第一步反应中采用试剂 SM-3c 代替 SM-3j ;并在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 得到产物 15ab (45mg)。

[0754] 经检测,产物 15ab 的质谱分析确证,ESI-MS $[(M+H)^+]$:m/z calculated 758.3, founded 758.4。

[0755] 实施例 50

[0756] 化合物 15ac 的合成

[0757] 制备 15ac 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中将第一步反应中采用试剂 SM-3d 代替 SM-3j ;并在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 得到产物 15ac (31mg)。

[0758] 经检测,产物 15ac 的质谱分析确证,ESI-MS $[(M+H)^+]$:m/z calculated 772.4, founded 772.4。

[0759] 实施例 51

[0760] 化合物 15ad 的合成

[0761] 制备 15ad 的合成方法与实施例 21 相同,其中将第一步反应中采用试剂 SM-3a 代替 SM-3j ;将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应,直接进行第四步水解;在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15ad (47mg)。

[0762] 经检测,产物 15ad 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.98 (s, 1H), 7.21-7.24 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.08 (brs, 1H), 6.84-6.86 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.72-6.74 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.68 (m, 2H), 5.33 (m, 1H), 5.22-5.25 (d, J = 11.5Hz, 1H), 5.11-5.13 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.63-4.71 (m, 3H), 4.47-4.53 (m, 2H), 4.42-4.44 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.09-4.14 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 2H), 2.25-2.33 (m, 2H), 1.50-1.53 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 4H), 0.99-1.03 (m, 11H). ESI-MS $[(M+H)^+]$:m/z calculated 728.3, founded 728.3。

[0763] 实施例 52

[0764] 化合物 15ae 的合成

[0765] 制备 15ae 的合成方法与实施例 21 相同,其中将第一步反应中采用试剂 SM-3a 代替 SM-3j ;将第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应,直接进行第四步水解;在第五步中采用试剂 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15ae (39mg)。

[0766] 经检测,产物 15ae 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.94-10.00 (ds, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.72-6.74 (m, 1H), 5.70-6.02 (m, 2H), 5.61 (m, 1H), 5.34-5.40 (m, 1H), 4.67-4.76 (m, 2H), 4.53-4.65 (m, 2H), 4.23-4.42 (m, 5H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 2H), 1.67-1.70 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 2H), 1.35-1.41 (m, 3H), 1.24-1.28 (m, 2H), 1.00-1.04 (m, 11H), 0.92-0.97 (m, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$:m/z calculated 730.3, founded 730.4。

[0767] 实施例 53

[0768] 化合物 15af 的合成

[0769] 制备 15af 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3a 代替 SM-3j; 在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15af (38mg)。

[0770] 经检测, 产物 15af 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 10.01 (s, 1H), 7.21-7.24 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.83-6.85 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.71-6.72 (d, J = 8.5Hz, 1H), 5.76-5.83 (m, 1H), 5.60-5.62 (d, J = 10.5Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.23-5.26 (d, J = 17.0Hz, 1H), 5.12-5.14 (d, J = 10.5Hz, 1H), 4.65-4.75 (m, 2H), 4.55-4.59 (m, 2H), 4.36-4.45 (m, 3H), 4.21-4.23 (d, J = 11.5Hz, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.50-2.54 (m, 1H), 2.28-2.32 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 1.59-1.60 (m, 2H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.31-1.37 (m, 2H), 0.99-1.04 (m, 11H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 730.3, founded 730.5。

[0771] 实施例 54

[0772] 化合物 15ag 的合成

[0773] 制备 15ag 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3a 代替 SM-3j; 得到产物 15ag (56mg)。

[0774] 经检测, 产物 15ag 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 10.03 (s, 1H), 7.21-7.24 (t, J = 7.5Hz, 1H), 6.83-6.85 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.71-6.72 (d, J = 8.5Hz, 1H), 5.54-5.56 (d, J = 10.0Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 2H), 4.55-4.58 (m, 2H), 4.38-4.43 (m, 2H), 4.32-4.35 (m, 1H), 4.20-4.22 (d, J = 10.5Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.47-2.51 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 4H), 1.57-1.63 (m, 4H), 1.39-1.48 (m, 3H), 1.31-1.32 (m, 2H), 1.03-1.04 (m, 11H), 0.92-0.95 (t, J = 7.5Hz, 3H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 732.3, founded 732.5。

[0775] 实施例 55

[0776] 化合物 15ah 的合成

[0777] 制备 15ah 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3k 代替 SM-3j; 第二步反应的产物 12a 不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 在第五步中采用 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15ah (57mg)。

[0778] 经检测, 产物 15ah 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 10.14-10.21 (ds, 1H), 7.23-7.26 (t, J = 7.5Hz, 1H), 6.84-6.86 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.72-6.73 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.62 (brs, 1H), 5.83-5.91 (m, 1H), 5.58-5.61 (m, 2H), 5.41 (m, 2H), 5.25-5.29 (d, J = 17.0Hz, 1H), 5.14-5.16 (d, J = 10.5Hz, 1H), 4.68-4.77 (m, 2H), 4.51-4.60 (m, 3H), 4.35-4.37 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.12-4.14 (m, 1H), 4.01-4.02 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.31-1.43 (m, 3H), 1.28 (m, 3H), 1.12 (m, 3H), 1.00-1.06 (m, 11H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 786.3, founded 786.5。

[0779] 实施例 56

[0780] 化合物 15aj 的合成

[0781] 制备 15aj 的合成方法与实施例 21 相同, 其中将第一步反应中采用试剂 SM-3k 代

替 SM-3j ;第二步反应的产物 12a 不经过第三步加氢还原反应,直接进行第四步水解,在第五步中采用 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15aj (53mg)。

[0782] 经检测,产物 15aj 的 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) : δ 10.16 (s, 1H), 7.23-7.26 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.86-6.87 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.71-6.73 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.63 (brs, 1H), 5.94 (m, 2H), 5.59-5.61 (d, J = 9.5Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.71-4.74 (m, 2H), 4.42-4.59 (m, 5H), 4.33-4.35 (m, 1H), 3.97-4.11 (m, 3H), 3.90-3.92 (m, 1H), 3.54-3.56 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 3H), 1.39-1.42 (m, 2H), 1.32 (m, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.19 (m, 3H), 1.04-1.06 (m, 11H), 0.93-0.96 (t, J = 7.5Hz, 4H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$:m/z calculated 788.4, founded 788.6。

[0783] 实施例 57

[0784] 化合物 15ak 的合成

[0785] 制备 15ak 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中将第一步反应中采用试剂 SM-3k 代替 SM-3j ;在第五步中采用 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15ak (46mg)。

[0786] 经检测,产物 15ak 的 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) : δ 10.21 (s, 1H), 7.22-7.26 (t, J = 8.3Hz, 1H), 6.84-6.85 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.71-6.73 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.83-5.90 (m, 1H), 5.61-5.63 (d, J = 9.5Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.25-5.29 (d, J = 17.0Hz, 1H), 5.14-5.16 (d, J = 10.0Hz, 1H), 4.68-4.77 (m, 2H), 4.49-4.60 (m, 3H), 4.34-4.36 (d, J = 9.5Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.11-4.13 (d, J = 6.5Hz, 1H), 4.01-4.02 (m, 2H), 3.90-3.92 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 3H), 2.90-2.93 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.31-2.34 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 6H), 1.33-1.40 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00-1.05 (m, 11H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$:m/z calculated 788.4, founded 788.6。

[0787] 实施例 58

[0788] 化合物 15am 的合成

[0789] 制备 15am 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中将第一步反应中采用试剂 SM-3k 代替 SM-3j ;得到产物 15am (55mg)。

[0790] 经检测,产物 15am 的 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) : δ 10.17-10.25 (ds, 1H), 7.23-7.26 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.86-6.87 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.71-6.72 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.60 (brs, 1H), 5.93-5.95 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.51-4.83 (m, 6H), 4.24-4.45 (m, 3H), 3.63-4.02 (m, 4H), 3.41-3.56 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 6H), 1.29-1.43 (m, 6H), 1.12-1.26 (m, 5H), 1.03-1.05 (m, 11H), 0.93-0.96 (t, J = 7.5Hz, 3H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$:m/z calculated 790.4, founded 790.5。

[0791] 实施例 59

[0792] 化合物 15an 的合成

[0793] 制备 15an 的合成方法与实施例 21 相同,其中第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j ;第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应,直接进行第四步水解,在第五步中采用 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15an (41mg)。

[0794] 经检测,产物 15an 的 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) : δ 10.06 (s, 1H), 7.21-7.24 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.04 (brs, 1H), 6.83-6.84 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.72-6.73 (d, J = 8.5Hz, 1H),

5.77-5.84(m, 1H), 5.48-5.55(m, 3H), 5.24-5.30(m, 2H), 5.13-5.15(d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.76(m, 5H), 4.39-4.43(m, 1H), 4.25-4.31(m, 2H), 4.09-4.16(m, 3H), 3.86-3.88(m, 1H), 3.76-3.79(m, 1H), 2.91(m, 1H), 2.32-2.44(m, 4H), 2.11-2.13(m, 1H), 1.96-1.98(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.50-1.53(m, 2H), 1.28-1.37(m, 3H), 0.96-1.04(m, 11H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 756.3, founded 756.5。

[0795] 实施例 60

[0796] 化合物 15ap 的合成

[0797] 制备 15ap 的合成方法与实施例 21 相同, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j; 第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 在第五步中采用 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15ap (46mg)。

[0798] 经检测, 产物 15ap 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 10.06(s, 1H), 7.22-7.25(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.85(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.80(brs, 1H), 6.72-6.74(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.56(m, 2H), 5.48(m, 1H), 5.40-5.41(d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.73(m, 5H), 4.39(m, 1H), 4.26-4.31(m, 2H), 4.11-4.15(m, 3H), 3.84-3.86(m, 1H), 3.76(m, 1H), 2.94(m, 1H), 2.41-2.50(m, 4H), 2.13(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.52-1.71(m, 4H), 1.27-1.42(m, 5H), 1.00-1.05(m, 11H), 0.94-0.97(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 758.3, founded 758.4。

[0799] 实施例 61

[0800] 化合物 15aq 的合成

[0801] 制备 15aq 的合成方法与实施例 21 相同, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3f 代替 SM-3j; 第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 在第五步中采用 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15aq (49mg)。

[0802] 经检测, 产物 15aq 的 ^1H MR (500MHz, CDCl_3): δ 9.98(s, 1H), 7.21-7.27(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.01(s, 1H), 6.84-6.86(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.72-6.73(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 5.70-5.80(m, 2H), 5.63(m, 1H), 5.36-5.39(m, 2H), 5.24-5.27(d, $J = 17.3\text{Hz}$, 1H), 5.13-5.15(d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.77(q, $J = 14.5\text{Hz}$, 2H), 4.45-4.55(m, 4H), 4.34-4.40(m, 3H), 3.81-3.83(m, 1H), 3.65-3.67(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.41-3.43(d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 2.93(m, 1H), 2.46(m, 1H), 2.37(m, 1H), 2.28(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50(m, 1H), 1.36(m, 2H), 1.05(s, 9H), 1.00(m, 3H), 0.97(s, 3H), 0.75(m, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 770.3, founded 770.5。

[0803] 实施例 62

[0804] 化合物 15ar 的合成

[0805] 制备 15ar 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3f 代替 SM-3j; 第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 在第五步中采用 SM-5a 进行酰胺化反应得到产 15ar (49mg)。

[0806] 经检测, 产物 15ar 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 9.96(s, 1H), 7.22-7.25(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.86(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 6.77(s, 1H), 6.73-6.74(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 5.70(m, 1H), 5.62(m, 1H), 5.39(m, 1H), 5.34-5.36(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.78(q, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 4.50(m, 4H), 4.36(m, 3H), 3.82(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.41(m, 1H), 2.95(m, 1H),

2.44 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.61 (m, 4H), 1.37 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 0.96-0.97 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 772.4, founded 772.6。

[0807] 实施例 63

[0808] 化合物 15as 的合成

[0809] 制备 15as 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3f 代替 SM-3j; 第五步中采用 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15as (43mg)。

[0810] 经检测, 产物 15as 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 10.01 (s, 1H), 7.22-7.25 (t, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.84 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.69-6.71 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.41-5.43 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 5.23-5.27 (d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H), 5.13-5.27 (d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.42-4.50 (m, 3H), 4.25-4.31 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.04-4.06 (d, $J = 11.3\text{Hz}$, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.39-3.41 (d, $J = 10.7\text{Hz}$, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 1.04-1.05 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 772.4, founded 772.5。

[0811] 实施例 64

[0812] 化合物 15at 的合成

[0813] 制备 15at 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j; 第五步中采用 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15at (45mg)。

[0814] 经检测, 产物 15at 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 10.20 (s, 1H), 7.22-7.25 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.85 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.71-6.73 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.82-5.89 (m, 1H), 5.55-5.57 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.22-5.26 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 5.13-5.15 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.77 (q, $J = 14.7\text{Hz}$, 2H), 4.53-4.56 (d, $J = 15.1\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.48 (d, $J = 14.0\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.39 (d, $J = 9.7\text{Hz}$, 2H), 4.27-4.30 (m, 1H), 4.09-4.12 (d, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.28-3.30 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.34-1.36 (m, 1H), 1.26 (m, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 1.02-1.04 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.84 (m, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 786.4, founded 786.5。

[0815] 实施例 65

[0816] 化合物 15au 的合成

[0817] 制备 15au 的合成方法与实施例 21 相同, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j; 第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 在第五步中采用 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15au (41mg)。

[0818] 经检测, 产物 15au 的 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 10.25 (s, 1H), 7.23-7.26 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.87 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.73-6.74 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.84-5.88 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.55-5.57 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.23-5.26 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 5.13-5.15 (d, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.78 (m, 2H), 4.55-4.63 (m, 1H), 4.48-4.51 (m, 2H), 4.34-4.39 (m, 2H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 3.93-3.95 (m,

1H), 3.67 (m, 1H), 3.36-3.38 (d, $J = 10.6\text{Hz}$, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.33-1.43 (m, 5H), 1.05 (s, 9H), 1.03 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.82 (m, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 784.4, founded 784.6。

[0819] 实施例 66

[0820] 化合物 15av 的合成

[0821] 制备 15av 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j、化合物 4bf 代替 4bb; 得到产物 15av (43mg)。

[0822] 经检测, 产物 15av 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 10.12 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.57 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 3H), 4.40-4.43 (m, 1H), 4.31-4.33 (m, 2H), 4.10-4.12 (m, 2H), 3.93-3.95 (m, 1H), 3.36-3.39 (m, 2H), 3.29-3.31 (d, $J = 11.0\text{Hz}$, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 6H), 1.34-1.39 (m, 5H), 2.06 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 3H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.31-1.35 (m, 2H), 1.18-1.22 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.95-1.01 (m, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 802.4, founded 802.6。

[0823] 实施例 67

[0824] 化合物 15aw 的合成

[0825] 制备 15aw 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j、化合物 4bf 代替 4bb; 得到产物 15aw (49mg)。

[0826] 经检测, 产物 15aw 的质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 760.4, founded 760.5。

[0827] 实施例 68

[0828] 化合物 15ax 的合成

[0829] 制备 15ax 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3f 代替 SM-3j、化合物 4bk 代替 4bb; 得到产物 15ax (49mg)。

[0830] 经检测, 产物 15ax 的质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 808.3, founded 808.4。

[0831] 实施例 69

[0832] 化合物 15ba 的合成

[0833] 制备 15ba 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3m 代替 SM-3j; 得到产物 15ba (55mg)。

[0834] 经检测, 产物 15ba 的质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 781.3, founded 781.4。

[0835] 实施例 70

[0836] 化合物 15bb 的合成

[0837] 制备 15bb 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j、化合物 4ba 代替 4bb; 得到产物 15bb (43mg)。

[0838] 经检测, 产物 15bb 的质谱分析确证, ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 773.4, founded 773.5。

[0839] 实施例 71

[0840] 化合物 15bc 的合成

[0841] 制备 15bc 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中第一步反应中采用试剂 SM-3f 代替 SM-3j、化合物 4ba 代替 4bb;得到产物 15bc (52mg)。

[0842] 经检测,产物 15bc 的质谱分析确证,ESI-MS $[(M+H)^+]$;m/z calculated 801.4, founded 801.3。

[0843] 实施例 72

[0844] 化合物 15bd 的合成

[0845] 制备 15bd 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j、化合物 4ba 代替 4bb;得到产物 15bd (41mg)。

[0846] 经检测,产物 15bd 的质谱分析确证,ESI-MS $[(M+H)^+]$;m/z calculated 815.4, founded 815.7。

[0847] 实施例 73

[0848] 化合物 15be 的合成

[0849] 制备 15be 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中第一步反应中采用试剂 SM-3c 代替 SM-3j、化合物 4bh 代替 4bb;得到产物 15be (37mg)。

[0850] 经检测,产物 15be 的 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 9.98 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.46-5.47 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.55-4.61 (m, 5H), 4.23-4.26 (m, 2H), 4.13-4.14 (m, 2H), 3.70-3.73 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.37-2.38 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 4H), 1.39-1.43 (m, 3H), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.21-1.24 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.94-0.97 (m, 5H). ESI-MS $[(M+H)^+]$;m/z calculated 760.4, founded 760.5。

[0851] 实施例 74

[0852] 化合物 15bf 的合成

[0853] 制备 15bf 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中第一步反应中采用试剂 SM-3c 代替 SM-3j、化合物 4bh 代替 4bb;在第五步中采用 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15bf (42mg)。

[0854] 经检测,产物 15bf 的 $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 9.93 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.48 (m, 2H), 5.26-5.29 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.48-4.59 (m, 4H), 4.24 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.44 (m, 3H), 1.32 (m, 3H), 1.26 (m, 6H), 1.02 (s, 9H). ESI-MS $[(M+H)^+]$;m/z calculated 758.3, founded 758.4。

[0855] 实施例 75

[0856] 化合物 15bg 的合成

[0857] 制备 15bg 的合成方法与实施例 21 相同,其中第一步反应中采用试剂 SM-3c 代替 SM-3j、化合物 4bh 代替 4bb;第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应,直接进行第四步水解,并在第五步中采用试剂 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15bg (41mg)。

[0858] 经检测,产物 15bg 的 $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 9.91 (s, 1H), 7.12-7.14 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 5.56 (m, 2H),

5.32-5.34 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 3H), 4.49-4.57 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.31-4.35 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.67-1.69 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.38-1.39 (m, 3H), 1.32-1.34 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.98 (m, 4H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 758.3, founded 758.4。

[0859] 实施例 76

[0860] 化合物 15bh 的合成

[0861] 制备 15bh 的合成方法与实施例 21 相同, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3c 代替 SM-3j、化合物 4bh 代替 4bb; 第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 并在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15bh (39mg)。

[0862] 经检测, 产物 15bh 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.91 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13-7.14 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.85 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 5.60-5.65 (m, 1H), 5.49 (m, 2H), 5.36-5.38 (m, 1H), 5.27-5.30 (m, 1H), 5.16-5.18 (m, 1H), 4.60-4.72 (m, 4H), 4.47-4.50 (m, 2H), 4.32-4.39 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.26-2.43 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.44-1.47 (m, 2H), 1.32-1.39 (m, 5H), 1.26 (s, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.98 (s, 1H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 756.3, founded 756.4。

[0863] 实施例 77

[0864] 化合物 15bj 的合成

[0865] 制备 15bj 的合成方法与实施例 21 相同, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j、化合物 4bh 代替 4bb; 第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 并在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15bj (43mg)。

[0866] 经检测, 产物 15bj 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.98 (s, 1H), 7.12-7.14 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.73-5.79 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.49 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 5.23-5.26 (m, 1H), 5.16-5.18 (m, 1H), 4.70-4.75 (m, 2H), 4.58-4.61 (m, 2H), 4.43-4.49 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 2H), 1.97-1.99 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.46-1.49 (m, 1H), 1.35-1.39 (m, 2H), 1.26 (s, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.98 (s, 1H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 742.3, founded 742.4。

[0867] 实施例 78

[0868] 化合物 15bk 的合成

[0869] 制备 15bk 的合成方法与实施例 21 相同, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j、化合物 4bh 代替 4bb; 第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应, 直接进行第四步水解, 并在第五步中采用试剂 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15bk (36mg)。

[0870] 经检测, 产物 15bk 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.92 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.55 (m, 3H), 5.33 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.44-4.48 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.90-2.04 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.59 (m, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.88-0.97 (m, 4H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 744.3, founded 744.4。

[0871] 实施例 79**[0872] 化合物 15bm 的合成**

[0873] 制备 15bm 的合成方法与实施例 21 相同,其中第一步反应中采用试剂 SM-3a 代替 SM-3j、化合物 4bh 代替 4bb;第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应,直接进行第四步水解,并在第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15bm(48mg)。

[0874] 经检测,产物 15bm 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 9.86 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 6.81-6.83 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.67-5.75 (m, 2H), 5.46-5.51 (m, 2H), 5.27-5.31 (m, 1H), 5.16-5.18 (m, 1H), 4.71-4.75 (m, 1H), 4.57-4.60 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.23-2.40 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.41-1.45 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 4H), 1.29 (s, 9H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 728.3, founded 728.3。

[0875] 实施例 80**[0876] 化合物 15bn 的合成**

[0877] 制备 15bn 的合成方法与实施例 21 相同,其中第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j、化合物 4bh 代替 4bb;第五步中采用试剂 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15bn(32mg)。

[0878] 经检测,产物 15bn 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.96 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.62-4.75 (m, 3H), 4.48-4.59 (m, 2H), 4.11-4.28 (m, 4H), 3.71-3.74 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.37-2.51 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 6H), 1.24-1.26 (m, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.96-1.01 (m, 5H), 0.92 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 786.4, founded 786.4。

[0879] 实施例 81**[0880] 化合物 15bp 的合成**

[0881] 制备 15bp 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j、化合物 4bh 代替 4bb;得到产物 15bp(40mg)。

[0882] 经检测,产物 15bp 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.96 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.62-4.75 (m, 3H), 4.48-4.59 (m, 2H), 4.11-4.28 (m, 4H), 3.71-3.74 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.37-2.51 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 6H), 1.24-1.26 (m, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.96-1.01 (m, 5H), 0.92 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 788.4, founded 788.5。

[0883] 实施例 82**[0884] 化合物 15bq 的合成**

[0885] 制备 15bq 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j、化合物 4bj 代替 4bb;得到产物 15bq(46mg)。

[0886] 经检测,产物 15bq 的质谱分析确证, ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 774.3, founded 774.5。

[0887] 实施例 83

[0888] 化合物 15br 的合成

[0889] 制备 15br 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中第一步反应中采用试剂 SM-3f 代替 SM-3j、化合物 4bj 代替 4bb;得到产物 15br(31mg)。

[0890] 经检测,产物 15br 的质谱分析确证,ESI-MS $[(M+H)^+]$;m/z calculated 802.4, founded 802.5。

[0891] 实施例 84

[0892] 化合物 15bs 的合成

[0893] 制备 15bs 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j、化合物 4bj 代替 4bb;得到产物 15bs(47mg)。

[0894] 经检测,产物 15bs 的质谱分析确证,ESI-MS $[(M+H)^+]$;m/z calculated 816.4, founded 816.5。

[0895] 实施例 85

[0896] 化合物 15bt 的合成

[0897] 制备 15bt 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j、化合物 4bg 代替 4bb;第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应,直接进行第四步水解;第五步中采用 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15bt(56mg)。

[0898] 经检测,产物 15bt 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.91(s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.31-6.34(m, 1H), 6.08-6.11(m, 1H), 5.99-6.01(m, 2H), 5.71-5.78(m, 1H), 5.45-5.47(m, 1H), 5.43(m, 1H), 5.24-5.28(m, 1H), 5.14-5.16(m, 1H), 4.57-4.60(m, 2H), 4.46-4.48(m, 1H), 4.39-4.42(m, 1H), 4.34-4.36(m, 1H), 4.30-4.33(m, 1H), 4.22-4.27(m, 1H), 3.90-3.94(m, 1H), 3.74-3.77(m, 1H), 2.91-2.94(m, 1H), 2.43-2.47(m, 1H), 2.30-2.40(m, 3H), 2.07-2.08(m, 1H), 1.95-1.98(m, 2H), 1.72(m, 1H), 1.45-1.49(m, 1H), 1.35(m, 2H), 1.26(m, 3H), 1.06(s, 9H). ESI-MS $[(M+H)^+]$;m/z calculated 756.3, founded 756.4。

[0899] 实施例 86

[0900] 化合物 15bu 的合成

[0901] 制备 15bu 的合成方法与实施例 21 相同,其中第一步反应中采用试剂 SM-3c 代替 SM-3j、化合物 4bg 代替 4bb;第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应,直接进行第四步水解;第五步中采用 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15bu(51mg)。

[0902] 经检测,产物 15bu 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 10.08(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.21(m, 1H), 6.15-6.18(m, 1H), 5.99-6.00(m, 2H), 5.79-5.86(m, 1H), 5.59-5.61(m, 1H), 5.38(m, 1H), 5.26(m, 1H), 5.12-5.18(m, 1H), 4.69(m, 1H), 4.59-4.61(m, 2H), 4.45-4.47(m, 1H), 4.39-4.41(m, 1H), 4.27-4.38(m, 1H), 4.14-4.19(m, 1H), 3.89-3.91(m, 1H), 3.74-3.77(m, 1H), 2.89(m, 1H), 2.54-2.58(m, 1H), 2.30-2.31(m, 3H), 2.23-2.24(m, 3H), 2.00-2.02(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.62(m, 4H), 1.51-1.55(m, 3H), 1.05(s, 9H). ESI-MS $[(M+H)^+]$;m/z calculated 770.3, founded 770.4。

[0903] 实施例 87

[0904] 化合物 15bv 的合成

[0905] 制备 15bv 的合成方法与实施例 21 相同,其中第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j、化合物 4bg 代替 4bb;第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应,直接进行第四步水解;第五步中采用 SM-5b 代替 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15bv (43mg)。

[0906] 经检测,产物 15bv 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 10.11 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.12-6.20 (m, 2H), 5.98-6.00 (m, 2H), 5.78-5.85 (m, 1H), 5.57-5.59 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.23-5.26 (m, 1H), 5.12-5.15 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 4H), 4.42-4.46 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.59-2.61 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 4H), 2.09-2.15 (m, 3H), 1.96-1.97 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.55-1.57 (m, 1H), 1.36-1.40 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.99-1.02 (m, 6H), ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 798.3, founded 798.4。

[0907] 实施例 88

[0908] 化合物 15bw 的合成

[0909] 制备 15bw 的合成方法与实施例 21 相同,其中第一步反应中采用试剂 SM-3c 代替 SM-3j、化合物 4bg 代替 4bb;第二步反应的产物不经过第三步加氢还原反应,直接进行第四步水解;第五步中采用试剂 SM-5a 进行酰胺化反应得到产物 15bw (52mg)。

[0910] 经检测,产物 15bw 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 10.05 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.20-6.25 (m, 1H), 6.13-6.16 (m, 1H), 5.98-6.00 (m, 2H), 5.56-5.58 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.58-4.60 (m, 3H), 4.39-4.44 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.75-3.77 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.68-1.70 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.30-1.32 (m, 3H), 1.02-1.06 (m, 12H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 772.3, founded 772.4。

[0911] 实施例 89

[0912] 化合物 15bx 的合成

[0913] 制备 15bx 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中第一步反应中采用试剂 SM-3c 代替 SM-3j、化合物 4bg 代替 4bb;得到产物 15bx (57mg)。

[0914] 经检测,产物 15bx 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 10.00 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.94-5.96 (m, 2H), 5.48-5.50 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 3H), 4.49-4.52 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 2H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.02-4.23 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 4H), 1.51-1.55 (m, 3H), 1.41-1.43 (m, 2H), 1.03-1.06 (m, 12H), 0.93-0.96 (m, 3H). ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z calculated 774.3, founded 774.4。

[0915] 实施例 90

[0916] 化合物 15by 的合成

[0917] 制备 15by 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成,其中第一步反应中采用试剂 SM-3g 代替 SM-3j、化合物 4bg 代替 4bb;得到产物 15by (50mg)。

[0918] 经检测,产物 15by 的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 9.99 (s, 1H), 6.71 (s, 1H),

6.54 (s, 1H), 5.93-5.97 (m, 2H), 5.52-5.54 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.54-4.63 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 3H), 4.33-4.40 (m, 2H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.42-2.49 (m, 2H), 2.31-2.36 (m, 1H), 1.84 (br, 1H), 1.72-1.74 (m, 1H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.41-1.44 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.32 (m, 4H), 1.17 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.98 (m, 6H), 0.82 (s, 3H). ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 802.4, founded 802.4。

[0919] 实施例 91

[0920] 化合物 15ca 的合成

[0921] 制备 15ca 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3h 代替 SM-3j、化合物 4bm 代替 4bb; 得到产物 15ca (53mg)。

[0922] 经检测, 产物 15ca 的 ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 786.3, founded 786.4。

[0923] 实施例 92

[0924] 化合物 15cb 的合成

[0925] 制备 15by 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3f 代替 SM-3j、化合物 4bm 代替 4bb; 得到产物 15cb (49mg)。

[0926] 经检测, 产物 15cb 的 ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 788.3, founded 788.4。

[0927] 实施例 93

[0928] 化合物 15cc 的合成

[0929] 制备 15cc 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3b 代替 SM-3j、化合物 4bm 代替 4bb; 得到产物 15cc (61mg)。

[0930] 经检测, 产物 15cc 的 ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 760.3, founded 760.4。

[0931] 实施例 94

[0932] 化合物 15cd 的合成

[0933] 制备 15cd 的合成方法与实施例 21 相同分五步完成, 其中第一步反应中采用试剂 SM-3h 代替 SM-3j、化合物 4bn 代替 4bb; 得到产物 15cd (33mg)。

[0934] 经检测, 产物 15cd 的 ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z calculated 787.4, founded 787.5。