



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118302413 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 05

(21) 申请号 202280074839.2

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22) 申请日 2022.11.11

专利代理师 杨宏军 焦成美

(30) 优先权数据

2021-184512 2021.11.12 JP

(51) Int. Cl.

C07D 239/94 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.09

A61P 31/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/042029 2022.11.11

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 239/95 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/085392 JA 2023.05.19

(71) 申请人 国立大学法人鹿儿岛大学

地址 日本鹿儿岛县

申请人 学校法人东京理科大学

(72) 发明人 马场昌范 冈本实佳 外山政明

青木伸 田中智博 横井健汰

权利要求书1页 说明书60页 附图1页

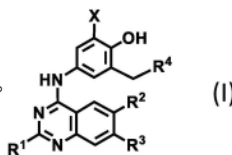
(54) 发明名称

抗SARS-CoV-2药

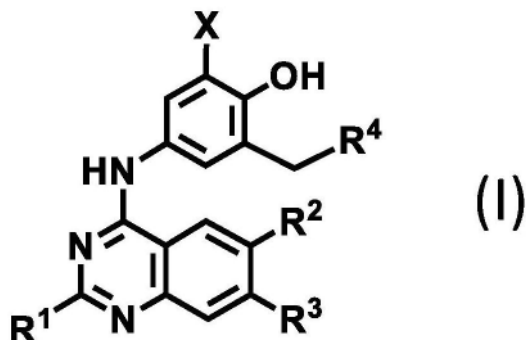
(57) 摘要

本发明涉及式(I)表示的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药、以及含有它们的抗SARS-CoV-2药。式(I)中, R^1 、 R^2 及 R^3 相同或不同, 为氢原子、卤素原子、取代或未取代的 C_{1-6} -烷基、取代或未取代的 C_{1-6} -烷氧基、或者-N(R^a)(R^b) (其中, R^a 及 R^b 相同或不同, 为取代或未取代的 C_{1-10} -烷基、或者取代或未取代的芳基, R^a 及 R^b 可以与相邻的氮原子一起形成取代或未取代的5~7元环), R^4 为-N(R^a)(R^b) (其中, R^a 及 R^b 相同或不同, 为取代或未取代的 C_{1-10} -烷基、或者取代或未取代的芳基, R^a 及 R^b 可以与相邻的氮原子一起形成取代或未取代的5~7元环), X为氢原子、氟原子、氯原子、溴原子或碘原子, 式中的羟基可以被

保护基取代。



1. 下述式 (I) 表示的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药，
[化学式1]



式 (I) 中, R^1 、 R^2 及 R^3 相同或不同, 为氢原子、卤素原子、取代或未取代的 C_{1-6} -烷基、取代或未取代的 C_{1-6} -烷氧基、或者 $-N(R^a)(R^b)$, 其中, R^a 及 R^b 相同或不同, 为取代或未取代的 C_{1-10} -烷基、或者取代或未取代的芳基, R^a 及 R^b 可以与相邻的氮原子一起形成取代或未取代的 5~7 元环,

R^4 为 $-N(R^a)(R^b)$, 其中, R^a 及 R^b 相同或不同, 为取代或未取代的 C_{1-10} -烷基、或者取代或未取代的芳基, R^a 及 R^b 可以与相邻的氮原子一起形成取代或未取代的 5~7 元环,

X 为氢原子、氟原子、氯原子、溴原子或碘原子,

式中的羟基可以被保护基取代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药, 其中, 所述式 (I) 中, R^4 为乙基 (异丙基) 氨基、二异丙基氨基、环己基 (乙基) 氨基、乙基 (戊烷-3-基) 氨基、叔丁基 (乙基) 氨基或 3,5-二甲基哌啶子基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药, 其中, 所述式 (I) 中, R^1 、 R^2 及 R^3 相同或不同, 为氢原子、卤素原子、 C_{1-6} -烷氧基或二甲基氨基。

4. 如权利要求 1~3 中任一项所述的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药, 其中, 所述式 (I) 中, X 为氢原子或氯原子。

5. 抗 SARS-CoV-2 药, 其含有权利要求 1~4 中任一项所述的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药。

抗SARS-CoV-2药

技术领域

[0001] 本发明涉及抗SARS-CoV-2药。

背景技术

[0002] 冠状病毒原本是引起人类感冒症状的病毒,已知有4种冠状病毒,10~15%的感冒由这些病毒引起。此外,引起致死率高的重症急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)的冠状病毒是目前已知的。SARS患者为约8,000人,致死率为约10%,MERS患者为约2,500人,致死率为约35%。

[0003] 冠状病毒是具有直径约100nm的包膜的正链RNA病毒,SARS-CoV被分类为第二种病原体,MERS-CoV被分类为第三种病原体。

[0004] 目前,从以SARS-CoV-2表面的刺突蛋白为靶标的各种抗体药物或抗埃博拉药中转用的瑞德西韦被用作治疗药,除此之外,作为抗流感药而开发的莫努匹拉韦或者新开发的奈玛特韦片/利托那韦片组合包装(Paxlovid)作为可经口施予的抗SARS-CoV-2药而被认可。认为莫努匹拉韦的作用机制为抑制病毒的RNA依赖性RNA聚合酶,并且在病毒RNA的复制时使其产生错误。另外,奈玛特韦片/利托那韦片组合包装是抑制病毒复制所需的主蛋白酶的功能的低分子化合物奈玛特韦、与作为用于维持其血中浓度的促进剂发挥作用的利托那韦的合剂。但是,这些药剂具有一些缺点:致畸形等副作用;在与其它药剂并用方面存在问题;等等。因此,鉴定并开发对SARS-CoV-2具有选择性且强力的抗病毒效果的新型药剂是非常重要的。

[0005] 另一方面,阿莫地喹已作为抗疟疾药被批准了临床使用,另外,已知阿莫地喹等7-氯-4-氨基喹啉化合物对于帕金森氏病有效(专利文献1)。此外,本申请的发明人发现阿莫地喹或其衍生物对于重症发热伴血小板减少综合征病毒(SFTSV)及埃博拉病毒有效,并进行了专利申请(专利文献2及3)。

[0006] 然而,专利文献1~3中没有教导阿莫地喹或其衍生物与抗SARS-CoV-2活性的关系的记载。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献1:日本特表2009-527478号公报

[0010] 专利文献2:国际公开第2018/135449号

[0011] 专利文献3:国际公开第2018/191642号

发明内容

[0012] 发明所要解决的课题

[0013] 本发明的课题在于提供对SARS-CoV-2有效的抗病毒药。

[0014] 用于解决课题的手段

[0015] 本申请的发明人为了解决前述的课题,确立了药剂的抗SARS-CoV-2测定体系,对

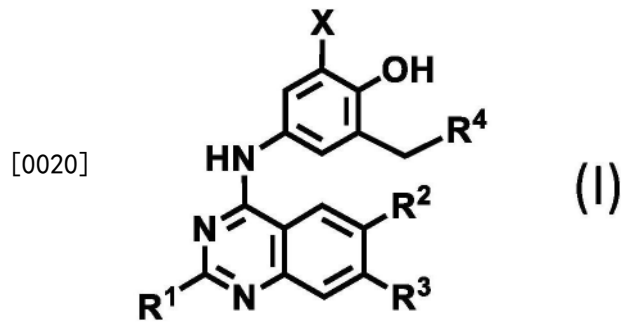
各种药剂进行筛选,结果在阿莫地喹及其特定的衍生物中观察到选择性抗SARS-CoV-2效果,并进行了专利申请(PCT/JP2021/18602)。

[0016] 本申请的发明人进一步反复研究,结果发现,通过将PCT/JP2021/18602中记载的化合物的喹啉骨架替换成喹唑啉骨架,从而在维持抗病毒活性的同时使毒性下降,从而完成了本发明。

[0017] 即,本发明的主旨如下。

[0018] (1) 下述式(I)表示的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药,

[0019] [化学式1]



[0021] [R¹、R²及R³相同或不同,为氢原子、卤素原子、取代或未取代的C₁₋₆-烷基、取代或未取代的C₁₋₆-烷氧基、或者-N(R^a)(R^b)(其中,R^a及R^b相同或不同,为取代或未取代的C₁₋₁₀-烷基、或者取代或未取代的芳基,R^a及R^b可以与相邻的氮原子一起形成取代或未取代的5~7元环。),

[0022] R⁴为-N(R^a)(R^b)(其中,R^a及R^b相同或不同,为取代或未取代的C₁₋₁₀-烷基、或者取代或未取代的芳基,R^a及R^b可以与相邻的氮原子一起形成取代或未取代的5~7元环。),

[0023] X为氢原子、氟原子、氯原子、溴原子或碘原子,

[0024] 式中的羟基可以被保护基取代。]

[0025] (2) 如前述(1)所述的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药,其中,前述式(I)中,R⁴为乙基(异丙基)氨基、二异丙基氨基、环己基(乙基)氨基、乙基(戊烷-3-基)氨基、叔丁基(乙基)氨基或3,5-二甲基哌啶子基。

[0026] (3) 如前述(1)或(2)所述的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药,其中,前述式(I)中,R¹、R²及R³相同或不同,为氢原子、卤素原子、C₁₋₆-烷氧基或二甲基氨基。

[0027] (4) 如前述(1)~(3)中任一项所述的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药,其中,前述式(I)中,X为氢原子或氯原子。

[0028] (5) 抗SARS-CoV-2药,其含有前述(1)~(4)中任一项所述的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药。

[0029] (6) 前述(1)~(4)中任一项所述的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药在抗SARS-CoV-2药的制造中的用途。

[0030] 发明的效果

[0031] 根据本发明,能够提供对SARS-CoV-2有效的抗病毒药。

附图说明

[0032] 图1表示实施例中的抗SARS-CoV-2测定的概略。

具体实施方式

[0033] 以下,详细地说明本发明。

[0034] 前述式(I)中,作为 C_{1-10} -烷基,例如,可举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、2-环丙基乙基,作为 C_{1-6} -烷基,例如,可举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、环丁基、环戊基、环己基、2-环丙基乙基。

[0035] 作为 C_{1-6} -烷氧基,例如,可举出甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基。

[0036] 前述 C_{1-10} -烷基、 C_{1-6} -烷基及 C_{1-6} -烷氧基例如可以被选自以下基团的一个以上的取代基取代:甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基等 C_{1-6} -烷氧基;甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、异戊氧基羰基、环丙基氧基羰基、环丁基氧基羰基、环戊基氧基羰基等 C_{1-6} -烷氧基羰基;苯基、甲苯基、萘基等芳香族烃基;吡啶基等杂环基;氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等卤素原子;甲酰基、乙酰基、丙酰基(propanoyl)、丁酰基(butanoyl)、戊酰基(pentanoyl)、己酰基等 C_{1-6} -脂肪族酰基;苯甲酰基、甲苯酰基等芳香族酰基(芳酰基);芳烷基氧基、羧基、羟基、氨基、 C_{1-6} -烷基氨基、二 C_{1-6} -烷基氨基。

[0037] 作为芳基,例如,可举出苯基、萘基等芳香族烃基,它们例如可以被选自以下基团的一个以上的取代基所取代: C_{1-6} -烷基;甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊基氧基、异戊基氧基、己氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基等 C_{1-6} -烷氧基;甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊基氧基羰基、异戊基氧基羰基、环丙基氧基羰基、环丁基氧基羰基、环戊基氧基羰基等 C_{1-6} -烷氧基羰基;苯基、甲苯基、萘基等芳香族烃基;氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等卤素原子;甲酰基、乙酰基、丙酰基(propanoyl)、丁酰基(butanoyl)、戊酰基(pentanoyl)、己酰基等 C_{1-6} -脂肪族酰基;苯甲酰基、甲苯酰基等芳香族酰基(芳酰基);芳烷基氧基、羧基、氨基、 C_{1-6} -烷基氨基、二 C_{1-6} -烷基氨基。

[0038] 作为 R^a 及 R^b 与相邻的氮原子一起表示的5~7元环基,例如可举出1-吡咯烷基、1-咪唑烷基、1-吡唑烷基、吗啉代基(4-吗啉基)、哌啶子基(1-哌啶基)、1-哌嗪基、4-硫杂吗啉基、全氢-1,4-二氮杂卓-1-基、六氢-1H-氮杂卓-1-基、全氢-1,4-硫氮杂卓-4-基,这些5~7元环基可以被选自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、芳香族基、酰基、羟基、羧基、氰基、卤素原子(例如,氟原子)、 C_{1-6} -烷氧基、芳烷基、硝基、氨基、 C_{1-6} -烷基氨基、二 C_{1-6} -烷基氨基等中的1个以上的取代基所取代。作为前述5~7元环基,优选可举出5元环基或6元环基,进一步优选可举出取代或未取代的1-吡咯烷基(例如,3-氟-1-吡咯烷基)、取代或未取代的1-哌嗪基(例如,4-甲基-1-哌嗪基)、取代或未取代的吗啉代基(4-吗啉基)、取代或未取代的哌啶子基(1-哌啶基)(例如,3-氟哌啶子基、3,5-二甲基哌啶子基)。

[0039] 作为卤素原子,例如,可举出氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

[0040] 前述式(I)中的羟基可以被2-四氢吡喃基(THP)、3,4,5-三羟基-6-甲基四氢吡喃-

2-基、甲氧基甲基等保护基取代。

[0041] 从选择系数(50%毒性浓度(CC₅₀)/50%有效浓度(EC₅₀))的方面考虑,前述式(I)中,优选R⁴为乙基(异丙基)氨基、二异丙基氨基、环己基(乙基)氨基、乙基(戊烷-3-基)氨基、叔丁基(乙基)氨基或3,5-二甲基哌啶子基,R¹、R²及R³相同或不同,为氢原子、卤素原子(优选为氟原子)、C₁₋₆-烷氧基(优选为甲氧基)或二甲基氨基,以及X为氢原子或氯原子,进一步优选将它们组合。

[0042] 本发明的化合物由于可具有不对称碳,因此有时存在光学异构体。另外,本发明的化合物有时存在互变异构体。作为本发明的化合物,可以为经分离的任一异构体(例如,R体、S体),也可以为包括外消旋体、非对映异构体等在内的以任意比例含有2种以上的异构体的混合物。

[0043] 作为前述式(I)表示的化合物的盐,优选药学上容许的盐,例如,可举出与盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、焦硫酸、偏磷酸等无机酸、或者柠檬酸、苯甲酸、乙酸、丙酸、富马酸、马来酸、磺酸(例如,甲磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸)等有机酸形成的盐。

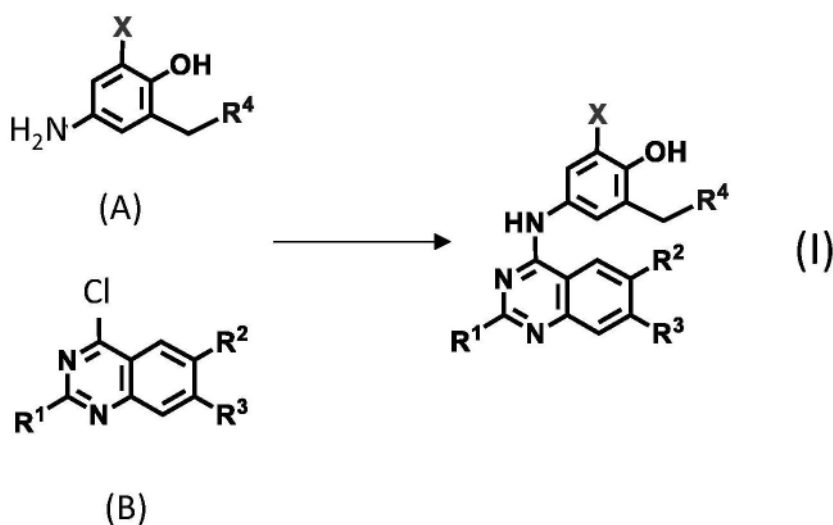
[0044] 作为前述式(I)表示的化合物或其盐的溶剂合物,例如可举出水合物。

[0045] 前述式(I)表示的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药可以为将¹H转化为²H(D)的氘转化体。该化合物也包括在本发明中。

[0046] 本说明书中,所谓“前药”,表示向生物体系施予的情况下,作为自发的化学反应的结果、或者通过催化酶或代谢反应而生成式(I)表示的化合物的全部化合物。优选地,前药是可容许作为药物向体内施予的化合物。作为前药,可举出药学上可容许的酯或酰胺。具体而言,作为构成在羟基或氨基中使用的前药的基团,例如,可举出C₂₋₇-酰基、C₁₋₆-烷氧基(C₂₋₇-酰基)、C₁₋₆-烷氧基羰基(C₂₋₇-酰基)、C₁₋₆-烷氧基羰基、C₁₋₆-烷氧基(C₂₋₇-烷氧基羰基)、(C₂₋₇-酰氧基)甲基、1-(C₂₋₇-酰氧基)乙基、(C₂₋₇-烷氧基羰基)氧基甲基、1-((C₂₋₇-烷氧基羰基)氧基)乙基等,优选C₂₋₇-酰基、C₁₋₆-烷氧基羰基。作为构成在羧基中使用的前药的基团,例如,可举出C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基、(C₂₋₇-酰氧基)甲基、1-(C₂₋₇-酰氧基)乙基、(C₂₋₇-烷氧基羰基)氧基甲基、1-((C₂₋₇-烷氧基羰基)氧基)乙基等,优选C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基。

[0047] 前述式(I)表示的化合物例如可如下所示进行制造。

[0048] [化学式2]



[0049]

[0050] (式中,符号与前述(I)含义相同。)

[0051] 即,向4-氯喹唑啉化合物(B)的乙醇溶液中加入4-氨基苯酚衍生物(A),在加热下使其反应,由此能够制造目标化合物(I)。

[0052] 化合物(I)中的 R^1 、 R^2 或 R^3 为卤素原子、例如氯原子的化合物通过与 $NH(R^a)(R^b) \cdot HCl$ (R^a 及 R^b 与前述(I)含义相同。)、例如二甲胺盐酸盐反应,从而能够转化为前述式(I)中 R^1 、 R^2 或 R^3 为 $-N(R^a)(R^b)$ 的化合物。

[0053] 为了对以上述方式得到的产物进行纯化,利用通常使用的方法、例如使用硅胶等作为载体的柱色谱、使用甲醇、乙醇、氯仿、二甲基亚砜、正己烷-乙酸乙酯、水等的重结晶法即可。作为柱色谱的洗脱溶剂,可举出甲醇、乙醇、氯仿、丙酮、己烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、及它们的混合溶剂等。

[0054] 可以将前述化合物与惯用的制剂载体组合进行制剂化而作为抗SARS-CoV-2药。作为施予形态,没有特别限定,可根据需要适当选择而使用,可举出:片剂、胶囊剂、颗粒剂、细粒剂、散剂、缓释性制剂、液体制剂、悬浮剂、乳剂、糖浆剂、酏剂等经口剂;注射剂、栓剂等非经口剂。

[0055] 经口剂例如可以使用淀粉、乳糖、白糖、甘露醇、羧甲基纤维素、无机盐类等按照常规方法制造。另外,除这些以外,还可以适当添加粘合剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂、流动性促进剂、矫味剂、着色剂、香料等。

[0056] 作为粘合剂,例如可举出淀粉、糊精、阿拉伯树胶、明胶、羟丙基淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、结晶纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等。

[0057] 作为崩解剂,例如可举出淀粉、羟丙基淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素、低取代羟丙基纤维素等。

[0058] 作为表面活性剂,例如可举出十二烷基硫酸钠、大豆卵磷脂、蔗糖脂肪酸酯、聚山梨醇酯80等。

[0059] 作为润滑剂,例如可举出滑石、蜡类、氢化植物油、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸铝、聚乙二醇等。

[0060] 作为流动性促进剂,例如可举出轻质硅酸酐、干燥氢氧化铝凝胶、合成硅酸铝、硅酸镁等。

[0061] 注射剂按照常规方法制造,一般可以使用注射用蒸馏水、生理盐水、葡萄糖水溶液、橄榄油、芝麻油、花生油、大豆油、玉米油、丙二醇、聚乙二醇等作为稀释剂。还可以根据需要加入杀菌剂、防腐剂、稳定剂、等渗剂、舒缓剂等。此外,从稳定性的观点出发,也可以将注射剂填充到小瓶等中,然后冷冻,通过通常的冷冻干燥技术除去水分,在即将使用前从冷冻干燥物重新制备液体制剂。前述式(I)的化合物在注射剂中的比例可以在5~50重量%之间变动,但不限于此。

[0062] 作为其它非经口剂,可举出用于直肠内施予的栓剂等,其按照常规方法制造。

[0063] 制剂化的抗SARS-CoV-2药根据剂型、施予路径等而不同,例如,可以在1周至3个月的期间每天施予1~4次。

[0064] 本发明的抗SARS-CoV-2药用于COVID-19的治疗。本发明中,治疗也包括阻止重症化。

[0065] 作为经口剂,为了发挥所期望的效果,根据患者的年龄、体重、疾病的程度而不同,

通常在成人的情况下,作为前述式(I)的化合物的重量,将例如0.1~1000mg、优选1~500mg在1天内分数次服用为宜。

[0066] 作为非经口剂,为了发挥所期望的效果,根据患者的年龄、体重、疾病的程度而不同,通常在成人的情况下,作为前述式(I)的化合物的重量,将例如0.1~1000mg、优选1~500mg通过静脉注射、点滴静脉注射、皮下注射、肌肉注射进行施予为宜。

[0067] 前述式(I)表示的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药也可以作为唯一有效成分被含有在药物组合物中,也可以含有其它有效成分。

[0068] 另外,前述式(I)表示的化合物、其盐、它们的溶剂合物、或它们的前药也可以与对于SARS-CoV-2感染有效的其它药剂组合而使用。它们在治疗过程中分别被施予、或者在例如片剂、静脉用溶液、或胶囊这样的单一剂型中与前述式(I)表示的化合物组合。作为这样的其它药剂,例如,可举出瑞德西韦等。

[0069] 已知冠状病毒在各种动物中感染,已知SARS-CoV也越过物种壁而在各种动物中感染。因此,本发明的抗冠状病毒药的治疗对象不限于人类,包括宠物(例如狗、猫)、猪、骆驼、蝙蝠、果子狸、老虎、貂鼠、叙利亚仓鼠、美洲水鼬、麻雀等各种动物。

[0070] 本说明书包括作为本申请的优先权基础的日本特愿2021-184512的说明书及/或附图中记载的内容。

[0071] 实施例

[0072] 以下,利用实施例更具体地说明本发明,但本发明的范围不限于这些。

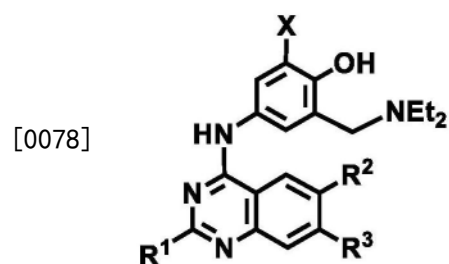
[0073] [实施例1]抗SARS-CoV-2效果

[0074] 将抗SARS-CoV-2测定的概略示于图1。

[0075] 将对SARS-CoV-2具有高的敏感性的VeroE6/TMPRSS2细胞接种于微孔板(2×10^4 个细胞/孔)。培养24小时后,以感染复数(MOI)=0.01添加各种浓度的药剂和SARS-CoV-2(WK-521)(从国立感染症研究所获得),然后于37℃培养3天。培养后,将110 μ L的培养上清液舍弃,添加10 μ L的Cell Counting Kit-8(株)同仁化学研究所(使用水溶性四唑鎓盐WST-8(2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-(4-硝基苯基)-5-(2,4-二磺基苯基)-2H-四唑鎓单钠盐)作为显色试剂的活细胞数测定试剂盒)。培养2小时后,添加100 μ L的盐酸2-丙醇,充分地混合后,于450/620nm处测定各孔的吸光度。就药剂的抗SARS-CoV2效果和细胞毒性而言,通过分别将感染细胞和未感染细胞中的活细胞数与不添加药剂时的活细胞数进行比较来判定。

[0076] 将各种喹唑啉衍生物的抗SARS-CoV-2效果示于表1~表3。

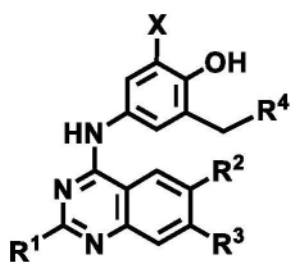
[0077] [表1]

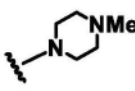
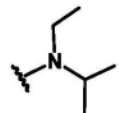
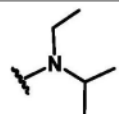
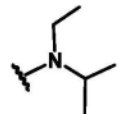
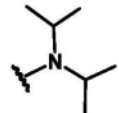
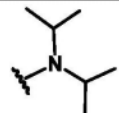
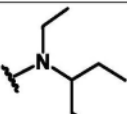
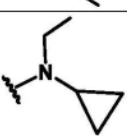


化合物	R ¹	R ²	R ³	X	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
1 (YMSA-0650)	H	H	H	H	30.4	>100
[0079] 2 (YMSA-0656)	H	H	H	Cl	30.1	>100
3 (YMSA-0516)	H	H	H	Br	23.9	>100
4	H	H	H	I	16.9	>100
(YMSA-0464)						
[0080] 5 (YMSA-0517)	H	OMe	OMe	I	31.6	>100
6 (YMSA-0636)	NMe ₂	H	H	I	12.9	49.9
7 (YMSA-0707)	NMe ₂	H	H	Cl	7.2	49.2

[0081] [表2]

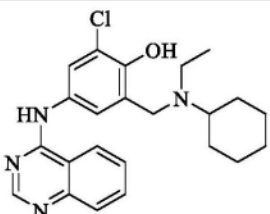
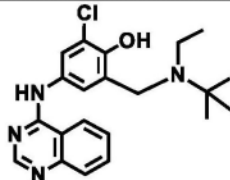
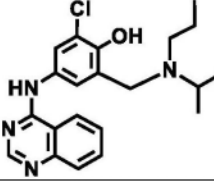
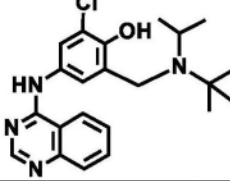
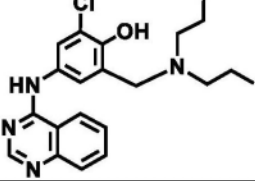
[0082]



Compound	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
8 (YMSA-0614)	H	H	H	NMeEt	I	57.6	>100
9 (YMSA-0628)	H	H	H	NMe(CH ₂ C ₆ H ₅)	I	8.0	38.1
[0083] 10 (YMSA-0576)	H	H	H		I	15.5	>100
11 (YMSA-0808)	H	H	H		Cl	7.6	>100
12 (YMSA-0828)	H	H	OMe		Cl	9.5	>100
13 (YMSA-0613)	H	H	H	NHEt	I	44.7	>100
14 (YMSA-0644)	H	H	H		I	17.8	>100
15 (YMSA-0785)	H	H	H		Cl	3.3	>100
[0084] 16 (YMSA-0781)	H	H	H		I	44.6	>100
17 (YMSA-0842)	H	H	H		Cl	5.0	>100
18 (YMSA-0832)	H	H	H		Cl	53.1	>100

[0085] [表3]

[0086]

化合物	化学式	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
19 (YMSA-0797)		3.2	>100
20 (YMSA-0823)		3.9	>100
21 (YMSA-0864)		11.7	>100
22 (YMSA-0897)		10.8	>100
23 (YMSA-0908)		15.3	>100

24 (YMSA-0863)		2.1	>100
25 (YMSA-0907)		2.5	>100
26 (YMSA-0868)		11.7	>100
27 (YMSA-0884)		13.9	>100
28 (YMSA-0909)		10.0	>100
29 (YMSA-0833)		10.6	>100
30 (YMSA-0944)		10.8	>100
31 (YMSA-1012)		19.4	37.5
32 (YMSA-1033)		20.0	60.2

[0087]

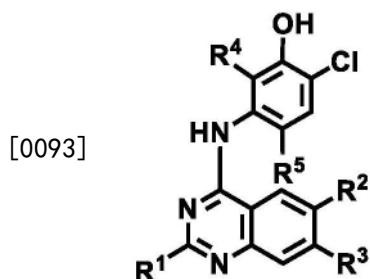
[0088]	33 (YMSA-1066)		54.7	>100
	34 (YMSA-0974)		60.2	>100
	Nirmatrelvir		8.3	>100

[0089] EC_{50} : 50%有效浓度 (抑制50%由SARS-CoV-2感染诱导的细胞死亡的药剂浓度)

[0090] CC_{50} : 50%毒性浓度 (使未感染细胞的活细胞数减少50%的药剂浓度)

[0091] 另外, 通式 (I) 中的咪唑啉环的4位的取代苯基氨基的4位的羟基替换成3位而得的化合物的抗SARS-CoV-2效果示于表4。

[0092] [表4]



化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	EC_{50} (μ M)	CC_{50} (μ M)
[0094] YMSA-0843	H	H	H		H	>100	>100
YMSA-0850	H	H	H	H		>100	>100

[0095] EC_{50} : 50%有效浓度 (抑制50%由SARS-CoV-2感染诱导的细胞死亡的药剂浓度)

[0096] CC_{50} : 50%毒性浓度 (使未感染细胞的活细胞数减少50%的药剂浓度)

[0097] 根据表1~表3可知, 本发明的前述式 (I) 表示的化合物具有抗SARS-CoV-2效果。另一方面, 根据表4可知, 就即使基本骨架与本发明的前述式 (I) 表示的化合物类似但羟基的取代位置不同的化合物而言, 也未观察到充分的抗SARS-CoV-2效果。

[0098] [实施例2]对SARS-CoV-2变异株等的效果

[0099] 从本发明的化合物中, 选出在VeroE6/TMPRSS2细胞中显示出强的抗SARS-CoV-2效果的4种衍生物, 使用VeroE6/TMPRSS2以外的细胞调查抗SARS-CoV-2效果。结果, 在作为来源于人类的细胞的HEK293T/ACE2中, 也均显示强的效果。尤其是YMSA-0785显示出下述效果: 50%有效浓度 (EC_{50}) 为 0.12μ M, 50%毒性浓度 (CC_{50}) $>100\mu$ M, 选择系数 (CC_{50}/EC_{50}) >833 (表5)。

[0100] 另外,这些药剂对于变异株也具有与标准株同等的抗SARS-CoV-2效果(表5)。

[0101] [表5]

细胞 (测定)	药剂			
	YMSA-0785	YMSA-0797	YMSA-0808	YMSA-0842
VeroE6/TMPRSS2 (CPE)	3.3 > 100	3.2 > 100	7.6 > 100	5.0 > 100
VeroE6/TMPRSS2 (RNA)	1.9	2.9	1.9	2.0
[0102] Vero (RNA)	1.7	2.9	5.5	1.2
HEK293T/ACE2 (RNA)	0.12 > 100	0.14 36.1	0.12 85.4	0.31 13.8
对变异病毒株的效果 (基于 Vero/TMPRSS2 的 CPE 测定)				
α 株 (QK002)	2.7	5.8	3.8	2.6
β 株 (TY8-612)	6.8	8.6	9.3	8.1
[0103] γ 株 (TY7-501)	3.5	4.2	5.4	3.4

[0104] 数值的上行表示 EC_{50} (μM),下行表示 CC_{50} (μM)。

[0105] 需要说明的是,前述的HEK293T/ACE2细胞中的测定以下述方式进行。

[0106] (HEK293T/ACE2细胞中的测定)

[0107] (1) 细胞存活率判定(吸光度)

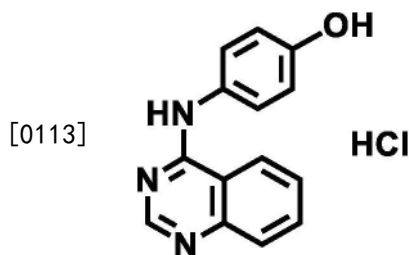
[0108] 将HEK293T/ACE2细胞(2×10^4 个细胞/孔)与100 μL 的细胞培养液一起接种于微孔板。培养24小时后,将药剂原液稀释成最终浓度的4倍浓度而得的各种药剂以每孔50 μL 的方式添加于各孔中,进而,将SARS-CoV-2(WK-521株)(从国立感染症研究所获得)以 $MOI=0.1$ 添加50 μL 的病毒液(感染用板)。将药剂原液稀释为最终浓度的4倍浓度而得的各种药剂以每孔50 μL 的方式添加于细胞用板的各孔中,进而添加50 μL 的细胞培养液。培养3天后,将感染用板的培养上清液转移至新的板,于 $-80^{\circ}C$ 保存。将110 μL 的细胞用板的培养液舍弃,添加10 μL 的Cell Counting Kit-8。在 CO_2 培养箱中培养2小时后,于450nm(620nm)处进行测定。

[0109] (2) 培养上清液中的病毒的RNA的qPCR测定

[0110] 对50 μL 的培养上清液添加50 μL DNA/RNA Shield(Zymo Research),使用Quick-RNA Viral 96kit(Zymo Research),按照说明书进行RNA提取(15 μL)。使用无核酸酶水(Nuclease-free water),将提取出的RNA稀释10倍,将其作为RNA样品。针对RNA样品,使用High-Capacity RNA-to-cDNATM Kit(Thermo Fisher Scientific)合成cDNA后,利用实时PCR法进行样品中的RNA量的测定。

[0111] [实施例3]YMSA-0398盐酸盐的合成

[0112] [化学式3]

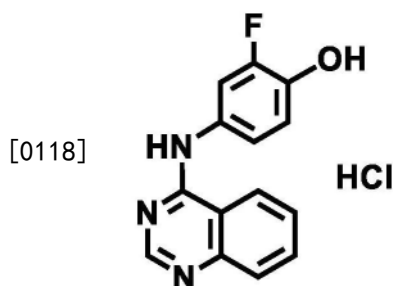


[0114] YMSA-0398盐酸盐

[0115] 使用微波合成装置 (Discover, CEM, 50W), 将4-氯喹唑啉 (144mg, 0.88mmol) 与4-氨基苯酚 (99mg, 1.2mmol) 的EtOH溶液 (5mL) 于80℃反应50分钟。使反应溶液的温度回到室温后, 加入Et₂O (5mL), 将析出的固体滤出, 用乙醚进行清洗。将得到的固体从Et₂O/MeOH中重结晶, 以浅黄绿色粉末的形式得到YMSA-0398盐酸盐 (120mg, 43%)。mp 284-290℃。

[0116] [实施例4] YMSA-0329盐酸盐的合成

[0117] [化学式4]

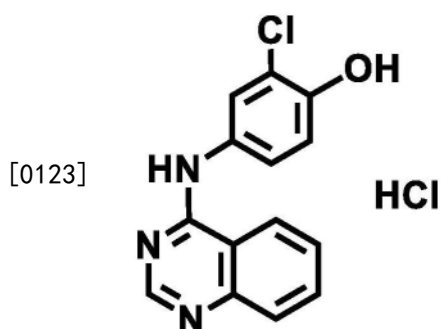


[0119] YMSA-0329盐酸盐

[0120] 使用微波反应装置 (Discover, CEM, 50W), 将4-氯喹唑啉 (119mg, 0.73mmol) 与4-氨基-2-氟苯酚 (93mg, 0.73mmol) 的EtOH溶液 (5mL) 于80℃反应60分钟。使反应溶液的温度回到室温后, 加入Et₂O (5mL), 将析出的固体滤出, 用乙醚进行清洗。将得到的固体从Et₂O/MeOH中重结晶, 以黄绿色粉末的形式得到YMSA-0329盐酸盐 (117mg, 63%)。mp 249-265℃。

[0121] [实施例5] YMSA-0721盐酸盐的合成

[0122] [化学式5]

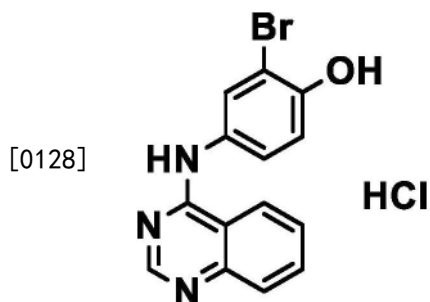


[0124] YMSA-0721盐酸盐

[0125] 使用微波反应装置 (Discover, CEM, 50W), 将4-氯喹唑啉 (189mg, 1.2mmol) 与4-氨基-2-氯苯酚 (164mg, 1.1mmol) 的EtOH溶液 (5mL) 于80℃反应60分钟。使反应溶液的温度回到室温后, 加入Et₂O (5mL), 将析出的固体滤出, 用乙醚进行清洗。将得到的固体从MeOH中重结晶, 以黄色粉末的形式得到YMSA-0721盐酸盐 (176mg, 65%)。mp 284-290℃。

[0126] [实施例6] YMSA-0840盐酸盐的合成

[0127] [化学式6]

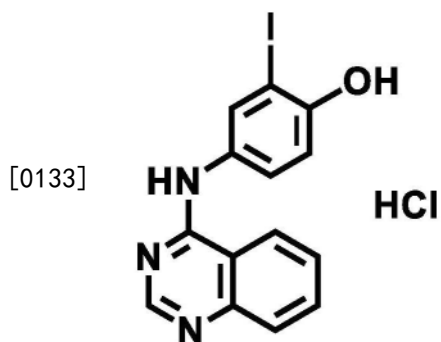


[0129] YMSA-0840盐酸盐

[0130] 在EtOH (5mL) 中,使用微波反应装置 (Discover,CEM,50W),将4-氯喹唑啉 (134mg, 0.81mmol) 与4-氨基-2-溴苯酚 (153mg,0.82mmol) 的混合物于80℃反应60分钟。使反应溶液的温度回到室温后,加入Et₂O (5mL),将析出的固体滤出,用乙醚进行清洗。将得到的固体从EtOH中重结晶,以黄色粉末的形式得到YMSA-0840.25盐酸盐 (96mg,37%)。mp 277-288℃。

[0131] [实施例7]YMSA-0414盐酸盐的合成

[0132] [化学式7]

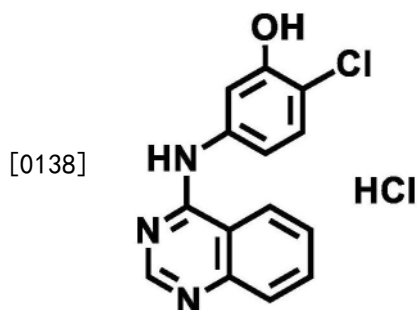


[0134] YMSA-0414盐酸盐

[0135] 在EtOH (5mL) 中,使用微波反应装置 (Discover,CEM,50W),将4-氯喹唑啉 (91mg, 0.56mmol) 与4-氨基-2-碘苯酚 (133mg,0.56mmol) 的混合物于80℃反应60分钟。使反应溶液的温度回到室温后,加入Et₂O (5mL),将析出的固体滤出,用乙醚进行清洗。将得到的固体从MeOH中重结晶,以黄色粉末的形式得到YMSA-0414盐酸盐 (104mg,51%)。mp 250-255℃。

[0136] [实施例8]YMSA-0891盐酸盐的合成

[0137] [化学式8]



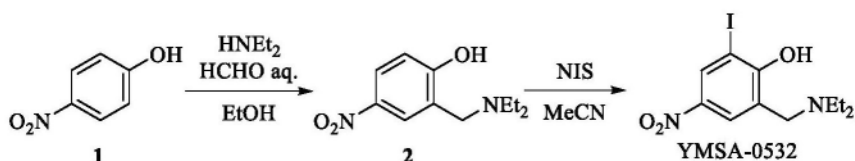
[0139] YMSA-0891盐酸盐

[0140] 在EtOH (5mL) 中,使用微波反应装置 (Discover,CEM,50W),将4-氯喹唑啉 (119mg, 0.73mmol) 与5-氨基-2-氯苯酚 (103mg,0.72mmol) 的混合物于80℃反应60分钟。使反应溶液

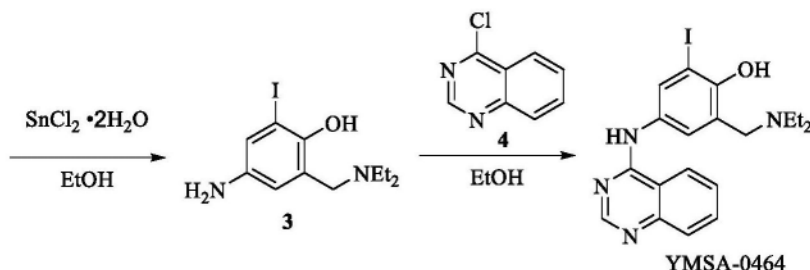
的温度回到室温后,加入Et₂O (5mL),将析出的固体滤出,用乙醚进行清洗。将得到的固体从MeOH中重结晶,以黄色粉末的形式得到YMSA-0891盐酸盐 (118mg, 60%)。mp 287-289°C。

[0141] [实施例9]YMSA-0464的合成

[0142] [化学式9]



[0143]



[0144] 2-((二乙基氨基)甲基)-4-硝基苯酚 (2)

[0145] 将二乙胺 (8.6mL, 83.5mmol) 和37% HCHO水溶液 (8.5mL, 0.10mol) 添加于4-硝基苯酚1 (2.9g, 20.8mmol) 的EtOH (100mL) 溶液中,加热回流44小时。反应后,在减压下将反应溶液浓缩,加入H₂O (50mL),用AcOEt进行萃取 (50mL × 3)。用饱和食盐水对合并的有机相进行清洗,用Na₂SO₄进行干燥、过滤,在减压下浓缩。利用硅胶柱色谱 (己烷/AcOEt = 1/1至1/3) 对得到的残余物进行纯化,以黄色油状物质的形式得到化合物2 (3.5g, 76%)。

[0146] 2-((二乙基氨基)甲基)-6-碘-4-硝基苯酚 (YMSA-0532)

[0147] 将N-碘代琥珀酰亚胺 (1.6g, 7.3mmol) 添加于2 (1.6g, 7.3mmol) 的MeCN溶液 (35mL) 中,在室温下搅拌30分钟。在减压下将反应溶液浓缩,利用硅胶柱色谱进行纯化 (己烷/AcOEt = 1/1至1/2)。向得到的化合物中加入己烷/CHCl₃,将不溶物滤去后,将滤液在减压下浓缩,以黄色固体的形式得到化合物3 (1.2g, 47%)。mp 118°C (dec.)。

[0148] 4-氨基-2-((二乙基氨基)甲基)-6-碘苯酚 (3)

[0149] 将SnCl₂ · 2H₂O (0.31g, 1.4mmol) 添加于YMSA-0532 (96mg, 0.27mmol) 的EtOH (8mL) 溶液中,将反应溶液加热回流1.5小时。在减压下将反应溶液浓缩,加入饱和NaHCO₃水溶液 (30mL),用AcOEt进行萃取 (30mL × 3)。用饱和食盐水对合并的有机相进行清洗,用Na₂SO₄进行干燥、过滤,在减压下浓缩,以黄色固体的形式得到化合物3 (82.6mg, 90%)。mp 69°C (dec.)。

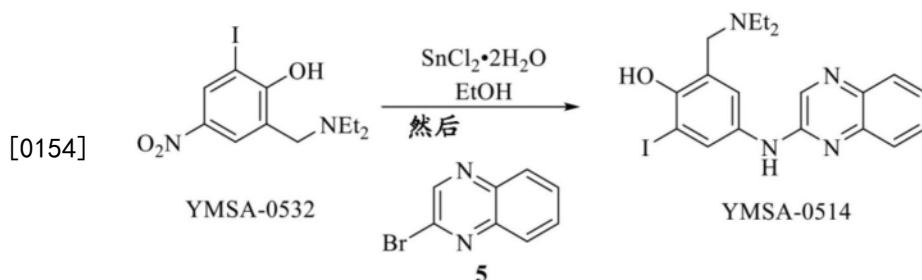
[0150] YMSA-0464

[0151] 将化合物3 (36mg, 0.11mmol) 添加于4-氯喹啉 (4) (18mg, 0.11mmol) 的EtOH溶液 (1mL) 中,将反应溶液加热回流3小时。在减压下将反应溶液浓缩,利用硅胶柱色谱 (己烷/AcOEt = 1/1) 对得到的残余物纯化。利用Et₂O/MeOH,使得到的油状物质为固体,以米色粉状物质的形式得到YMSA-0464 (5.5mg, 11%)。mp 185-189°C。IR (ATR): ν = 2971, 1618, 1572, 1533, 1497, 1444, 1387, 1353, 1319, 1284, 1246, 1169, 1115, 1067, 1049, 997, 956, 908, 876, 816, 765, 680, 671, 637, 591, 581, 564, 512, 502, 473, 463, 434, 414 cm⁻¹。¹H NMR (300MHz, CDCl₃/TMS): δ = 8.73 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 4H), 7.56 (t, J = 6.9Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.7Hz,

1H), 3.81 (s, 2H), 2.68 (q, J=7.2Hz, 4H), 1.15 (t, J=7.2Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): δ =157.8, 155.6, 155.2, 150.0, 133.0, 132.1, 130.1, 129.1, 126.7, 123.7, 122.1, 120.3, 115.0, 84.6, 57.0, 46.3, 11.1 ppm. HRMS (FAB⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{IN}_4\text{O}$: 449.0838; found 449.0839. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{IN}_4\text{O}$: C, 50.90; H, 4.72; N, 12.50. found: C, 50.51; H, 4.63; N, 12.33.

[0152] [实施例10]YMSA-0514的合成

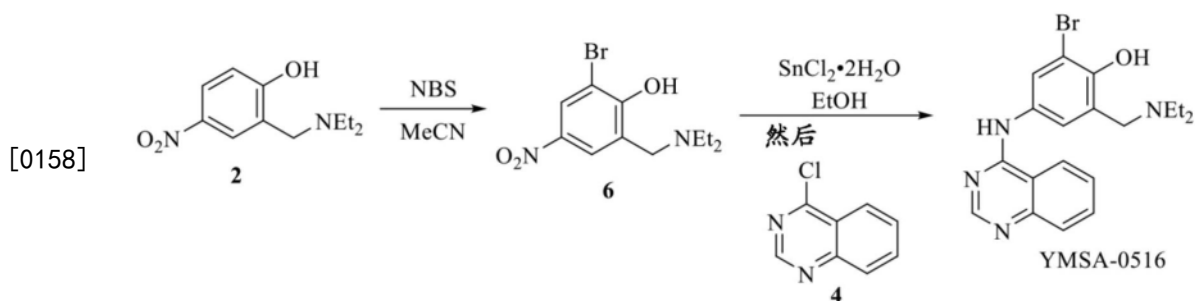
[0153] [化学式10]



[0155] 将 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.25g, 1.1mmol) 添加于YMSA-0532 (80mg, 0.22mmol) 的EtOH (4mL) 溶液中, 将反应溶液加热回流30分钟。向其中加入2-溴喹啉(5) (36mg, 0.22mmol), 进一步加热回流4小时。在减压下将反应溶液浓缩, 用硅胶柱色谱($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=50/1$ 至 $10/1$) 将得到的残余物纯化。利用 $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$, 使得到的油状物质为固体, 以黄色粉末物质的形式得到YMSA-0514 (98mg, 97%)。mp 37-40°C。IR (ATR): ν =3303, 2969, 2930, 1668, 1611, 1582, 1543, 1459, 1412, 1386, 1349, 1287, 1228, 1191, 1163, 1112, 1044, 1019, 991, 953, 928, 907, 864, 807, 756, 715, 660, 636, 597, 547, 504, 414 cm^{-1} 。 ^1H NMR (399MHz, CDCl_3/TMS): δ =8.34 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.75 (dd, J=8.6, 1.2Hz, 1H), 7.62 (td, J=6.8, 1.2Hz, 1H), 7.45 (td, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.66 (brs, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.67 (q, J=7.2Hz, 4H), 1.14 (t, J=7.2Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): δ =155.0, 149.8, 137.9, 131.2, 130.7, 130.4, 128.9, 126.8, 125.5, 122.4, 122.2, 116.5, 84.9, 57.0, 46.4, 46.3, 11.1 ppm. HRMS (FAB⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{IN}_4\text{O}$: 449.0833; found 449.0834. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{IN}_4\text{O} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}, 0.1\text{AcOEt}$: C, 51.42; H, 5.16; N, 11.76. found: C, 51.45; H, 5.04; N, 11.47.

[0156] [实施例11]YMSA-0516的合成

[0157] [化学式11]



[0159] 2-溴-6-((二乙基氨基)甲基)-4-硝基苯酚(6)

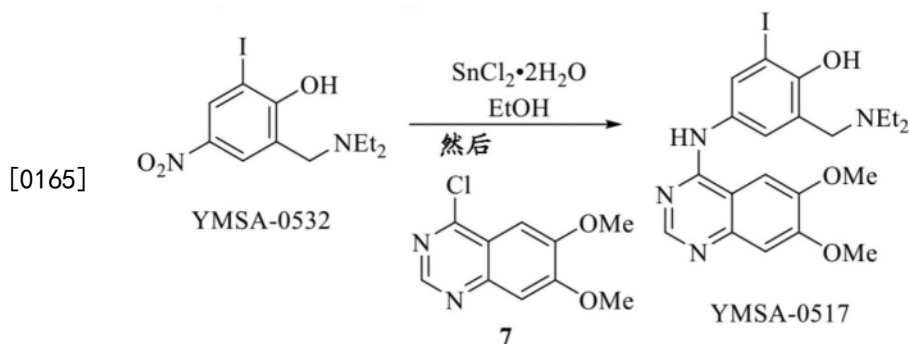
[0160] 利用与YMSA-0532的合成同样的方法, 由化合物2和N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)以黄色固体的形式得到化合物6 (0.16g, 50%)。mp 148°C (dec.)。

[0161] YMSA-0516

[0162] 利用与YMSA-0514同样的方法,以黄色固体的形式得到YMSA-0516(0.11g,88%)。mp 181-185°C。IR(ATR): $\nu=2975,1619,1573,1534,1497,1465,1403,1354,1319,1287,1247,1224,1184,1119,1069,1051,998,957,917,875,854,817,765,723,676,639,592,584,566,514,464,437,423,408\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(399MHz,DMSO- d_6 /TMS): $\delta=8.73(\text{s},1\text{H}),7.91(\text{d},J=8.0\text{Hz},1\text{H}),7.85-7.78(\text{m},2\text{H}),7.71(\text{d},J=2.0\text{Hz},1\text{H}),7.55(\text{t},J=7.2\text{Hz},1\text{H}),7.35(\text{d},J=2.0\text{Hz},1\text{H}),7.30(\text{s},1\text{H}),3.82(\text{s},2\text{H}),2.67(\text{q},J=6.8\text{Hz},4\text{H}),1.14(\text{t},J=6.8\text{Hz},6\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 /TMS): $\delta=157.9,155.1,153.1,150.0,133.0,129.6,129.0,126.7,126.4,123.1,122.5,120.4,115.0,110.0,57.0,46.4,11.1$ ppm。HRMS(FAB⁺):calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{O}$:401.0977;found 401.0976。Anal.Calcd(%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:C,56.36;H,5.33;N,13.84。found:C,56.34;H,5.09;N 13.50。

[0163] [实施例12]YMSA-0517的合成

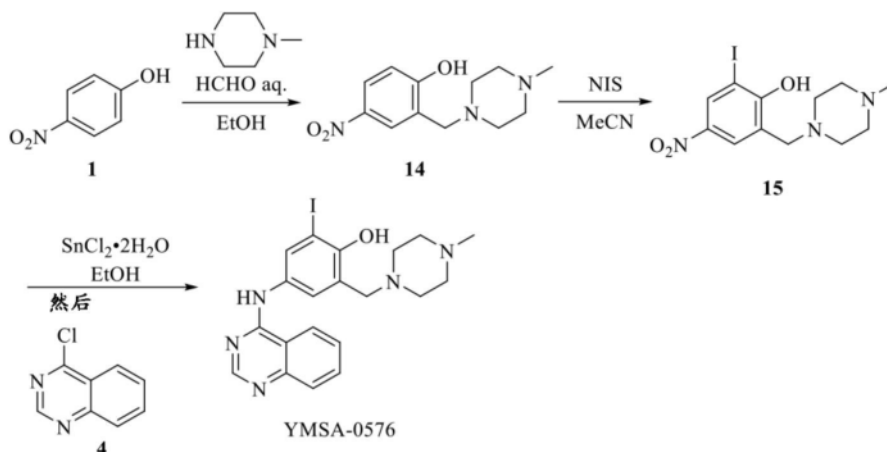
[0164] [化学式12]



[0166] 利用与YMSA-0514的合成同样的方法,以黄色粉末物质的形式得到YMSA-0517(53mg,69%)。mp 125°C(dec.)。IR(ATR): $\nu=2971,1622,1579,1504,1456,1430,1335,1240,1218,1145,1112,1072,1030,1004,914,846,804,748,687,661,568,557,508,465,420\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6 /TMS): $\delta=8.77(\text{s},1\text{H}),8.23(\text{s},1\text{H}),8.13(\text{d},J=2.4\text{Hz},1\text{H}),7.85(\text{d},J=2.4\text{Hz},1\text{H}),7.30(\text{s},1\text{H}),4.34(\text{s},2\text{H}),4.01(\text{s},3\text{H}),3.99(\text{s},3\text{H}),3.13(\text{q},J=6.9\text{Hz},4\text{H}),1.28(\text{t},J=6.9\text{Hz},6\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6 /TMS): $\delta=157.5,155.2,155.1,154.1,149.9,147.9,132.8,132.3,124.6,123.1,109.8,108.3,102.9,85.0,57.3,57.2,56.9,46.7,12.0$ ppm。HRMS(FAB⁺):calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{IN}_4\text{O}_3$:509.1050;found 509.1050。Anal.Calcd(%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{IN}_4\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:C,48.05;H,5.07;N,10.83。found:C,48.37;H,4.74;N,10.62。

[0167] [实施例13]YMSA-0576的合成

[0168] [化学式13]



[0169]

[0170] 2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-硝基苯酚(14)

[0171] 利用与化合物2的合成同样的方法,以黄色油状物质的形式得到化合物14(0.50g, 67%)。

[0172] 2-碘-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-硝基苯酚(15)

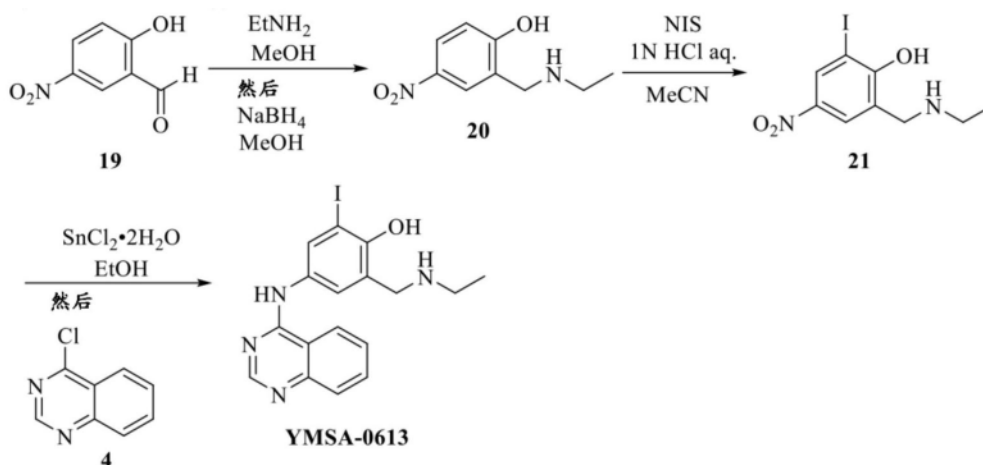
[0173] 利用与YMSA-0532的合成同样的方法,以黄色固体的形式得到化合物15(0.17g, 38%)。mp 148°C (dec.)。

[0174] YMSA-0576

[0175] 利用与YMSA-0514同样的方法,以黄色固体的形式得到YMSA-0576(24mg, 34%)。mp 190°C (dec.)。IR (ATR): $\nu=2938, 2795, 1619, 1589, 1567, 1529, 1499, 1442, 1433, 1410, 1390, 1356, 1342, 1321, 1302, 1281, 1240, 1157, 1134, 1117, 1087, 1075, 1050, 1005, 987, 924, 913, 885, 867, 815, 801, 775, 724, 681, 653, 631, 596, 580, 567, 528, 508, 488, 469, 432, 428\text{cm}^{-1}$ 。¹H NMR (399MHz, CDCl₃/TMS): $\delta=8.73$ (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.76 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.4Hz), 7.28 (brs, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.60 (brs, 8H), 2.32 (s, 3H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃/TMS): $\delta=157.7, 155.0, 154.7, 149.9, 133.0, 132.2, 130.4, 129.0, 126.6, 123.8, 121.2, 120.1, 114.8, 84.4, 61.4, 54.6, 52.4, 45.8$ ppm。HRMS (FAB⁺): calcd for [M+H]⁺, C₂₀H₂₃IN₅O: 476.0947; found 479.0946。Anal. Calcd (%) for C₂₀H₂₂IN₅O · 0.5H₂O: C, 49.60; H, 4.79; N, 14.46。found: C, 49.54; H, 4.76; N, 14.45。

[0176] [实施例14]YMSA-0613的合成

[0177] [化学式14]



[0179] 2-((乙基氨基)甲基)-4-硝基苯酚(20)

[0180] 将70%乙胺水溶液(85 μ L, 1.0mmol)添加于5-硝基水杨醛(0.17g, 1.0mmol)的MeOH(5mL)溶液中。将反应溶液于室温搅拌1小时后,添加NaBH₄(44mg, 1.2mmol)的MeOH(3mL)溶液,进而于室温搅拌1小时。将生成的固体滤出,用MeOH进行清洗,以黄色粉状物质的形式得到化合物20(0.16g, 79%)。mp 209-210 $^{\circ}$ C。

[0181] 2-((乙基氨基)甲基)-6-碘-4-硝基苯酚(21)

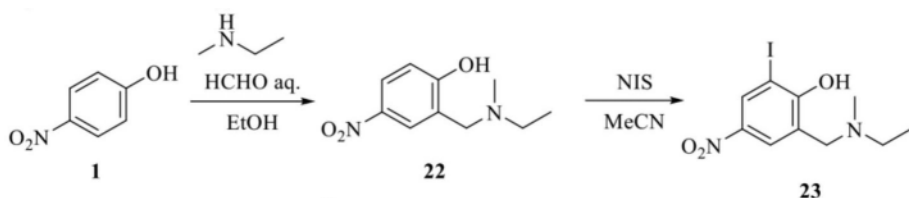
[0182] 向化合物20(0.10g, 0.50mmol)的MeCN溶液中添加1N HCl水溶液(10drops),直至反应液成为无色,进而添加NIS(0.13g, 0.57mmol),在室温下搅拌30分钟。用饱和NaHCO₃水溶液使反应终止,将pH调节为7。将生成的固体滤去,将滤液在减压下浓缩,将生成的残余物用硅胶柱色谱(CHCl₃/MeOH=10/1)进行纯化,以黄色固体的形式得到化合物21(0.17g, 100%)。mp 145 $^{\circ}$ C(dec.)。

[0183] YMSA-0613

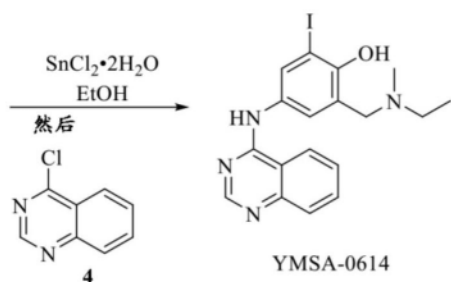
[0184] 利用与YMSA-0514的合成同样的方法,以黄色粉末物质的形式得到YMSA-0613(18mg, 28%)。mp 115 $^{\circ}$ C(dec.)。IR(ATR): ν =2970, 1618, 1576, 1516, 1463, 1392, 1357, 1318, 1125, 1073, 918, 868, 765, 681, 570, 470, 418, 407cm⁻¹。¹H NMR(399MHz, CDCl₃/TMS): δ =8.72(s, 1H), 7.91(d, J=8.4Hz, 1H), 7.85-7.78(m, 3H), 7.55(t, J=8.4Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 4.01(s, 2H), 2.77(q, J=8.4Hz, 2H), 1.20(t, J=7.6Hz, 3H)ppm。¹³C NMR(100MHz, CDCl₃/TMS): δ =155.5, 155.0, 149.9, 132.8, 132.2, 130.0, 129.0, 126.6, 123.8, 122.5, 120.2, 114.9, 84.8, 52.5, 43.1, 14.7ppm。HRMS(FAB⁺):calcd for [M+H]⁺, C₁₇H₁₈IN₄O: 421.0525; found 421.0526。Anal. Calcd (%) for C₁₇H₁₇IN₄O • 0.1AcOEt: C, 48.71; H, 4.18; N, 13.06。found: C, 48.58; H, 4.31; N, 12.81。

[0185] [实施例15]YMSA-0614的合成

[0186] [化学式15]



[0187]



[0188] 2-((乙基(甲基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(22)

[0189] 利用与化合物2的合成同样的方法,以黄色固体的形式得到化合物22(0.75g, 71%)。mp 48-51℃。

[0190] 2-((乙基(甲基)氨基)甲基)-6-碘-4-硝基苯酚(23)

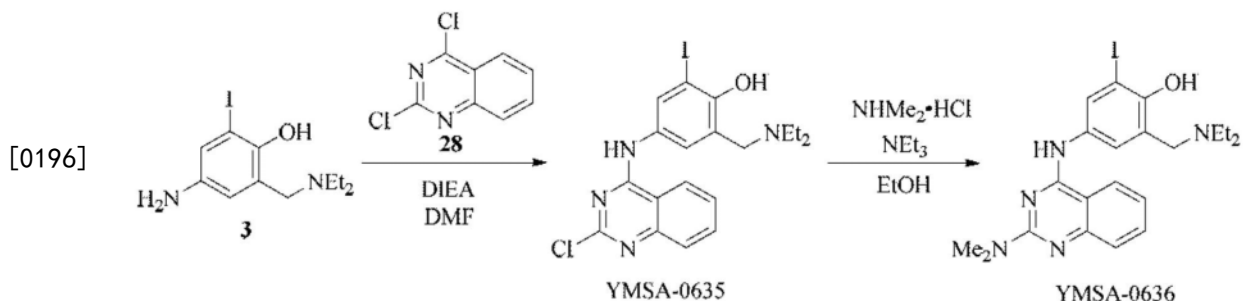
[0191] 利用与YMSA-0532的合成同样的方法,以黄色固体的形式得到化合物23(0.41g, 81%)。mp 121-131℃。

[0192] YMSA-0614

[0193] 利用与YMSA-0464的合成同样的方法,以黄色固体的形式得到YMSA-0614(55mg, 85%)。mp 163℃(dec.)。IR(ATR): $\nu=2967, 1618, 1572, 1531, 1497, 1452, 1389, 1355, 1318, 1223, 1166, 1074, 1029, 913, 867, 818, 762, 725, 677, 573, 560, 466, 440, 419\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(399MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.72(\text{s}, 1\text{H}), 7.91(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.87-7.85(\text{m}, 2\text{H}), 7.80(\text{t}, J=8.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.55(\text{t}, J=6.3\text{Hz}, 1\text{H}), 7.41(\text{d}, J=2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.38(\text{brs}, 1\text{H}), 2.61(\text{q}, J=7.2\text{Hz}, 2\text{H}), 2.32(\text{s}, 2\text{H}), 1.17(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 3\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=156.7, 154.3, 154.0, 148.9, 131.9, 131.1, 129.1, 127.9, 125.6, 122.6, 120.8, 119.3, 113.6, 83.5, 59.7, 49.7, 39.5, 10.9$ ppm。HRMS(FAB⁺):calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{IN}_4\text{O}$: 435.0682; found 435.0682。Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{IN}_4\text{O} \cdot 0.3\text{AcOEt}$: C, 50.06; H, 4.68; N, 12.16。found: C, 49.90; H, 4.42; N, 11.91。

[0194] [实施例16]YMSA-0636的合成

[0195] [化学式16]



[0197] YMSA-0635

[0198] 将化合物3(76mg, 0.24mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(DIEA)(45 μL , 0.25mmol)添加于2,4-二氯喹唑啉28(34mg, 0.17mmol)的DMF(2mL)溶液中。将反应溶液搅拌2.5小时后,加

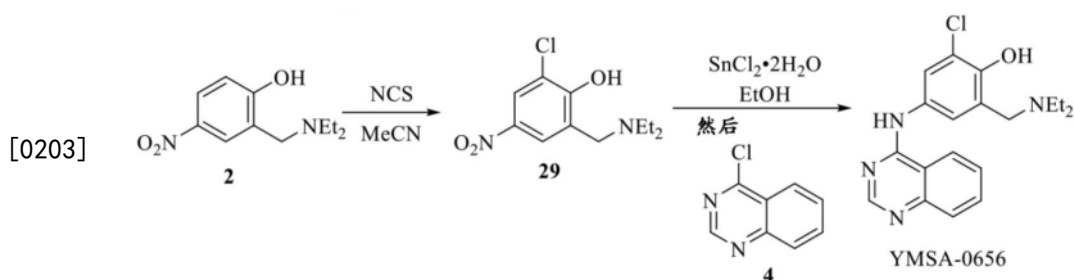
入H₂O (20mL), 用EtOAc (20mL×3) 进行萃取。用饱和食盐水对合并的有机相进行清洗, 用Na₂SO₄进行干燥、过滤, 在减压下进行浓缩。将得到的残余物用硅胶柱色谱(CHCl₃/MeOH=100/1) 纯化后, 用己烷进行固体化, 以米色固体的形式得到YMSA-0635 (45mg, 54%)。mp 183-185°C。IR (ATR): $\nu=3263, 2969, 2848, 2930, 1616, 1567, 1528, 1494, 1446, 1388, 1365, 1354, 1340, 1278, 1249, 1195, 1167, 1116, 1982, 1067, 1048, 997, 948, 906, 875, 854, 815, 787, 761, 723, 686, 676, 639, 598, 571, 517, 503, 473, 407\text{cm}^{-1}$ 。¹H NMR (399MHz, CDCl₃/TMS): $\delta=7.82-7.79$ (m, 4H), $7.55-7.48$ (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.67 (q, J=7.2Hz, 4H), 1.14 (t, J=7.2Hz, 6H) ppm。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃/TMS): $\delta=158.7, 157.4, 155.9, 151.4, 133.9, 131.5, 129.5, 128.3, 126.8, 123.3, 122.1, 120.6, 113.3, 84.4, 56.9, 46.3, 11.0$ ppm。HRMS (FAB⁺): calcd for [M+H]⁺, C₁₉H₂₁ClN₄O: 483.0449; found 483.0449. Anal. Calcd (%) for C₁₉H₂₀ClN₄O: C, 47.27; H, 4.18; N, 11.61. found: C, 47.40; H, 4.12; N, 11.46.

[0199] YMSA-0636

[0200] 将二甲胺盐酸盐 (80mg, 0.98mmol) 和NEt₃ (0.17mL, 1.2mmol) 添加于YMSA-0635 (0.12g, 0.25mmol) 的EtOH (5mL) 溶液中。将反应溶液加热回流4小时后, 加入水 (20mL), 用EtOAc (20mL×3) 进行萃取。用饱和食盐水对合并的有机相进行清洗, 用Na₂SO₄干燥、过滤, 在减压下进行浓缩。利用硅胶柱色谱 (AcOEt) 对得到的残余物进行纯化后, 用己烷/CHCl₃进行固体化, 以淡黄色固体的形式得到YMSA-0636 (91mg, 75%)。mp 168-176°C。IR (ATR): $\nu=2969, 1620, 1580, 1559, 1523, 1459, 1379, 1305, 1259, 1191, 1160, 1122, 1087, 1042, 1019, 877, 861, 805, 790, 759, 719, 674, 651, 635, 562, 509, 433, 408\text{cm}^{-1}$ 。¹H NMR (399MHz, CDCl₃/TMS): $\delta=8.14$ (d, J=2.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 1H), $7.52-7.51$ (m, 2H), 7.28 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.07 (td, J=7.2, 1.6Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.23 (s, 6H), 2.63 (q, J=7.2Hz, 4H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 6H) ppm。HRMS (FAB⁺): calcd for [M+H]⁺, C₂₁H₂₇IN₅O: 492.1260; found 492.1258. Anal. Calcd (%) for C₂₁H₂₆IN₅O·0.1CHCl₃: C, 50.35; H, 5.23; N, 13.91. found: C, 50.59; H, 4.98; N, 13.66.

[0201] [实施例17]YMSA-0656的合成

[0202] [化学式17]



[0204] 2-氯-6-((二乙氨基)甲基)-4-硝基苯酚 (29)

[0205] 与YMSA-0532的合成同样地, 使化合物2与N-氯代琥珀酰亚胺反应, 以黄色粉末固体的形式得到化合物29 (1.1g, 69%)。mp 142-150°C。

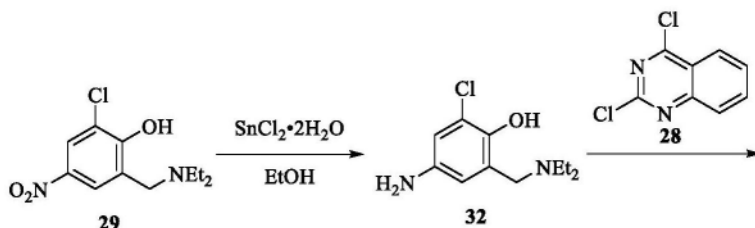
[0206] YMSA-0656

[0207] 利用与YMSA-0464同样的方法, 以黄色固体的形式得到YMSA-0656 (90mg, 42%)。mp 170-174°C。IR (ATR): $\nu=2969, 1617, 1572, 1532, 1469, 1405, 1354, 1318, 1246, 1227, 1190, 1165, 1125, 1072, 959, 919, 867, 818, 761, 725, 677, 587, 570, 545, 517, 465, 438, 424\text{cm}^{-1}$ 。¹H

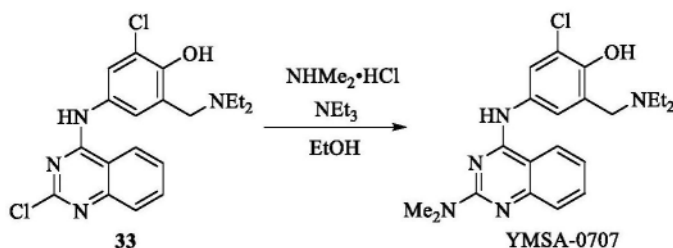
NMR (399MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.71$ (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), $7.90-7.86$ (m, 2H), 7.77 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.62 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 1.09 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=158.4, 155.4, 150.2, 133.4, 129.6, 129.0, 127.0, 124.1, 123.5, 122.2, 121.2, 121.0, 115.4, 57.2, 46.7, 11.4$ ppm. HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$: 357.1477; found 357.1472. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 0.03\text{CHCl}_3$: C, 63.41; H, 5.88; N, 15.54. found: C, 63.78; H, 5.53; N, 15.19.

[0208] [实施例18]YMSA-0707的合成

[0209] [化学式18]



[0210]



[0211] 4-氨基-2-氯-6-((二乙基氨基)甲基)苯酚 (32)

[0212] 利用与化合物3的合成同样的方法,以黄色油状物质的形式得到化合物32 (0.33g, 59%)。

[0213] 2-氯-4-((2-氯喹啉-4-基)氨基)-6-((二乙基氨基)甲基)苯酚 (33)

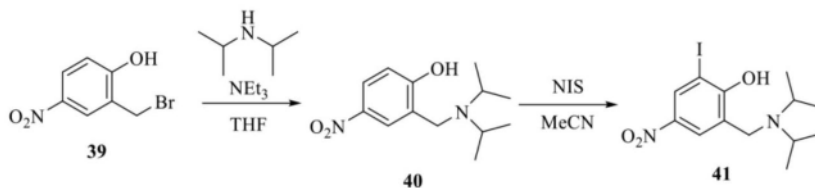
[0214] 利用与YMSA-0635的合成同样的方法,以淡黄色粉末固体的形式得到化合物33 (0.11g, 55%)。mp 90-99℃。

[0215] YMSA-0707

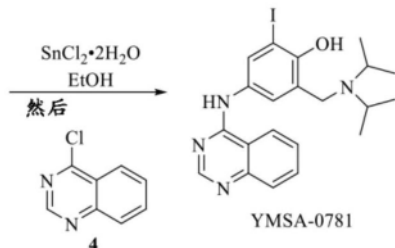
[0216] 利用与YMSA-0636的合成同样的方法,以淡黄色固体的形式得到YMSA-0707 (38mg, 46%)。mp 176-180℃。IR (ATR): $\nu=3304, 3133, 3054, 2972, 2937, 1622, 1581, 1558, 1528, 1464, 1383, 1350, 1303, 1264, 1250, 1228, 1191, 1165, 1125, 1106, 1089, 1063, 1045, 1019, 996, 926, 875, 853, 807, 793, 780, 771, 742, 719, 663, 635, 584, 566, 549, 538, 508, 483, 426, 407\text{cm}^{-1}$. ^1H NMR (399MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=7.76$ (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.52 (td, $J=7.4, 2.0\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), $7.11-7.07$ (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.24 (s, 6H), 2.65 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 1.13 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=159.4, 157.3, 153.1, 150.7, 132.8, 130.4, 126.2, 123.0, 122.4, 121.0, 120.4, 110.0, 56.9, 46.4, 37.2, 11.1$ ppm. HRMS (FAB⁺): calcd for $[\text{M}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}$: 399.1826; found 399.1826. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O} \cdot 0.2\text{AcOEt}$: C, 62.71; H, 6.66; N, 16.77. found: C, 62.83; H, 6.41; N, 16.56.

[0217] [实施例19]YMSA-0781的合成

[0218] [化学式19]



[0219]



[0220] 2-((二异丙基氨基)甲基)-4-硝基苯酚(40)

[0221] 将二异丙胺(0.26mL, 1.8mmol)和Et₃N(0.42mL, 3.0mmol)添加于2-羟基-5-硝基苄基溴39(0.35g, 1.5mmol)的THF(7mL)溶液中,将反应溶液加热回流30分钟。在减压下将反应溶液浓缩,将残留的残余物溶解于AcOEt(20mL)中,用H₂O(20mL×3)和饱和食盐水(20mL)进行清洗。用Na₂SO₄将有机相干燥、过滤,在减压下浓缩,以黄色固体的形式得到化合物40(0.33g, 88%)。mp 112-115°C。

[0222] 2-((二异丙基氨基)甲基)-6-碘-4-硝基苯酚(41)

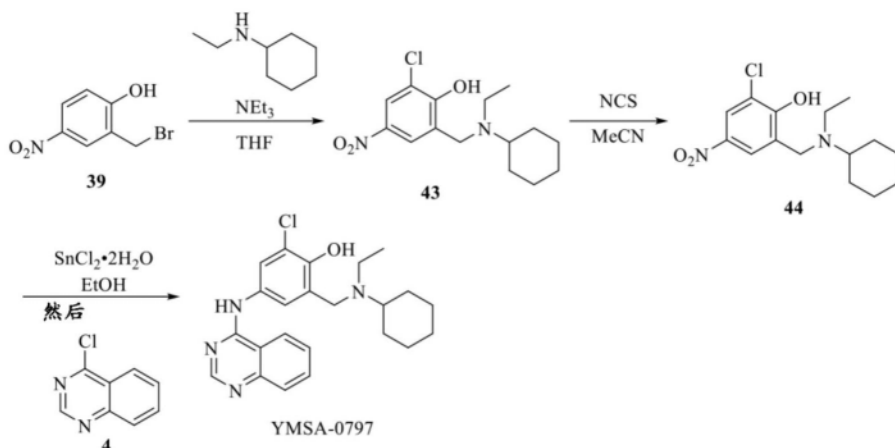
[0223] 利用与YMSA-0532的合成相同的方法,以黄色固体的形式得到化合物41(0.24g, 75%)。mp 151-153°C。

[0224] YMSA-0781

[0225] 利用与YMSA-0464的合成相同的方法,以淡黄色固体的形式得到YMSA-0781(15mg, 47%)。mp 111-120°C。IR(ATR): ν=2968, 1619, 1571, 1530, 1498, 1465, 1390, 1369, 1315, 1239, 1192, 1169, 1118, 1073, 948, 914, 869, 819, 764, 735, 707.680, 569, 551, 498, 467, 432, 419cm⁻¹。¹H NMR(399MHz, CDCl₃/TMS): δ=8.73(s, 1H), 7.91(d, J=8.4Hz, 1H), 7.86-7.78(m, 3H), 7.55(td, J=7.4, 1.2Hz, 1H), 7.41(d, J=2.8Hz, 1H), 7.35(brs, 1H), 3.85(s, 2H), 3.21-3.15(m, 2H), 1.15(d, J=6.8Hz, 12H) ppm。¹³C NMR(100MHz, CDCl₃/TMS): δ=157.9, 156.0, 155.2, 150.0, 133.0, 131.8, 129.9, 129.1, 126.7, 123.5, 122.7, 120.4, 115.0, 84.7, 49.1, 48.4, 19.8ppm。HRMS(FAB⁺): calcd for [M+H]⁺, C₂₁H₂₆IN₄O: 477.1151; found 477.1153。Anal. Calcd(%) for C₂₁H₂₅IN₄O·0.1H₂O: C, 52.75; H, 5.31; N, 11.72。found: C, 52.68; H, 5.47; N, 11.33。

[0226] [实施例20]YMSA-0797的合成

[0227] [化学式20]



[0229] 2-((环己基(乙基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(43)

[0230] 利用与化合物40的合成法相同的方法,以黄色油状物质的形式得到化合物43(0.52g,100%)。

[0231] 2-氯-6-((环己基(乙基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(44)

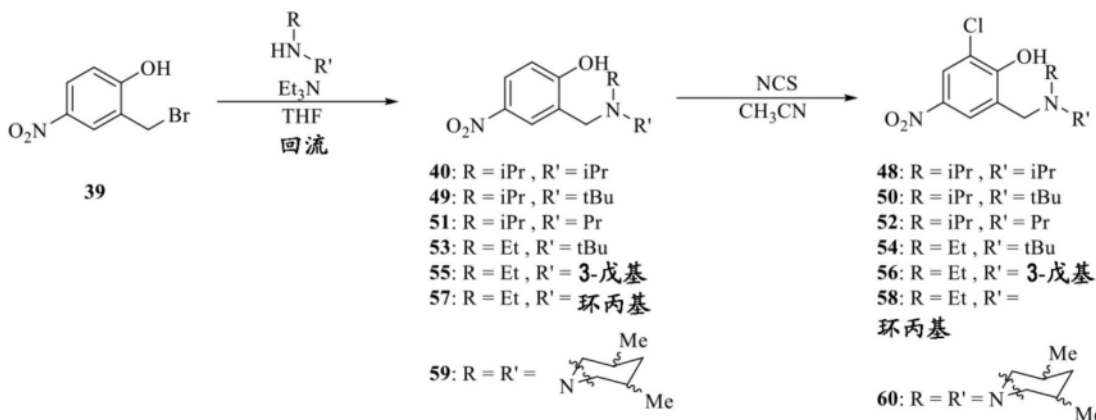
[0232] 利用与化合物29的合成同样的方法,以黄色油状物质的形式得到化合物44(92mg,37%)。

[0233] YMSA-0797

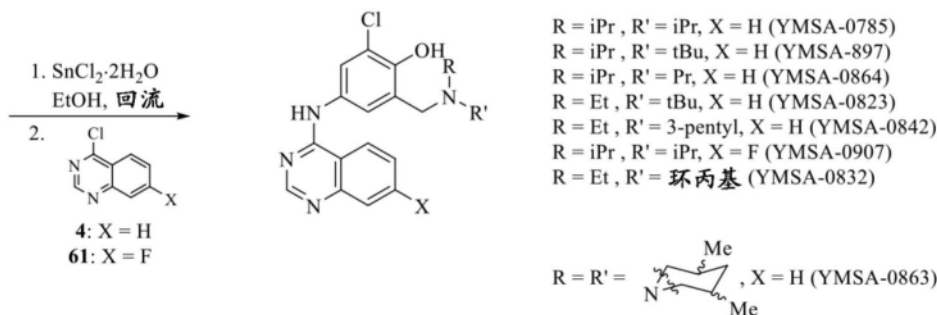
[0234] 利用与YMSA-0464的合成同样的方法,以黄色固体的形式得到YMSA-0797(35mg,35%)。mp 80-85°C。IR(ATR): $\nu=2928,2854,1669,1618,1573,1532,1470,1391,1356,1319,1234,1171,1123,1073,967,915,868,765,680,581,533,465,429,416\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(399MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.72(\text{s},1\text{H}),7.91-7.88(\text{m},2\text{H}),7.81-7.79(\text{m},2\text{H}),7.55-7.53(\text{m},3\text{H}),3.87(\text{s},2\text{H}),2.66-2.64(\text{m},3\text{H}),1.89(\text{d},J=12\text{Hz},2\text{H}),1.82(\text{d},J=12\text{Hz},2\text{H}),1.65(\text{d},J=13\text{Hz},1\text{H}),1.34-1.22(\text{m},4\text{H}),1.14(\text{t},J=6.8\text{Hz},3\text{H}),0.89(\text{t},J=6.8\text{Hz},1\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=157.9,155.1,152.5,149.9,143.6,134.9,133.0,128.9,126.7,123.5,121.7,120.8,120.5,115.0,58.9,53.6,43.9,28.1,26.1,25.9,13.0$ ppm。HRMS(FAB $^+$):calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+, \text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_4$:411.1952;found 411.1950。Anal。Calcd(%) for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$:C,66.07;H,6.70;N,13.40。found:C,66.04;H,6.64;N,13.10。

[0235] [实施例21]各种喹唑啉衍生物的合成

[0236] [化学式21]



[0237]



[0238] 2-((二异丙基氨基)甲基)-6-氯-4-硝基苯酚(48)

[0239] 向溶解于乙腈10mL中的化合物40(319mg, 1.26mmol)的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(203mg, 1.52mmol),于室温搅拌23小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入10%硫代硫酸钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物48(241mg, 67%)。mp 154-157°C。

[0240] YMSA-0785

[0241] 向溶解于5mL乙醇中的化合物48(57mg, 0.20mmol)的溶液中加入氯化铅二水合物(0.18g, 0.80mmol),在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹唑啉4(66mg, 0.40mmol),再次在回流条件下搅拌3小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出YMSA-0785(76mg, quant.)。mp 258°C (dec.)。IR (ATR): $\nu = 2971, 1619, 1590, 1569, 1528, 1472, 1446, 1421, 1390, 1355, 1315, 1292, 1250, 1195, 1147, 1119, 1074, 1016, 970, 918, 899, 872, 799, 787, 776, 678, 647, 579, 554, 526, 507, 465, 450, 428, 405 \text{ cm}^{-1}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 8.74$ (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 12H) ppm。 $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 158.9, 155.7, 152.1, 150.7, 134.1, 131.2, 128.9, 127.3, 125.2, 124.0, 123.8, 123.0, 119.5, 116.2, 49.2$ (2C), 49.0, 20.5 (4C) ppm。HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}$: 385.1790; found 385.1791。Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O} + 0.25\text{H}_2\text{O}$: C 64.77, H 6.60, N 14.39; found: C 64.93, H 6.55, N 14.07。

[0242] 2-((叔丁基(异丙基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(49)

[0243] 向溶解于4mL四氢呋喃中的2-羟基-5-硝基苄基溴39(0.23g, 1.0mmol)的溶液中加入N-叔丁基异丙胺(0.19mL, 1.2mmol)及三乙胺(0.31mL, 2.2mmol),在回流条件下搅拌3小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物49(0.18g, 69%)。mp 142-147°C。

[0244] 2-((叔丁基(异丙基)氨基)甲基)-6-氯-4-硝基苯酚(50)

[0245] 向溶解于5mL乙腈中的化合物49(183mg, 0.69mmol)的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(101mg, 0.76mmol),于室温搅拌23小时。在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入10%硫代硫酸钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物50(130mg, 63%)。mp 167-172°C。

[0246] YMSA-0897

[0247] 向溶解于2mL乙醇中的化合物50(60mg, 0.20mmol)的溶液中加入氯化铅二水合物(0.18g, 0.80mmol),在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹唑啉4(66mg, 0.40mmol),再次在回流条件下搅拌2小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出YMSA-0897(71mg, 89%)。mp 170°C (Dec.)。IR (ATR): $\nu=2970, 1732, 1620, 1601, 1572, 1537, 1500, 1476, 1431, 1414, 1392, 1372, 1356, 1323, 1309, 1288, 1239, 1195, 1172, 1146, 1125, 1077, 1027, 969, 916, 886, 869, 813, 797, 786, 734, 699, 679, 668, 584, 573, 520, 497, 468, 426, 417\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.74(\text{s}, 1\text{H}), 7.93-7.90(\text{m}, 1\text{H}), 7.83-7.78(\text{m}, 2\text{H}), 7.58-7.52(\text{m}, 2\text{H}), 7.46(\text{d}, J=2.7\text{Hz}, 1\text{H}), 4.02(\text{s}, 2\text{H}), 3.53(\text{sep}, J=6.6\text{Hz}, 1\text{H}), 1.22(\text{s}, 9\text{H}), 1.17(\text{d}, J=6.6\text{Hz}, 6\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=158.9, 155.8, 152.1, 150.7, 134.1, 131.1, 128.9, 127.9, 127.3, 124.0, 123.1, 121.4, 119.7, 116.2, 58.3, 48.7, 46.8, 28.3(3\text{C}), 22.2(2\text{C})$ ppm。HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}$: 399.1946; found 399.1945。Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}+0.25\text{CHCl}_3$: C 62.33, H 6.41, N 13.07; found: C 62.59, H 6.51, N 12.68。

[0248] 2-((异丙基(丙基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(51)

[0249] 向溶解于4mL四氢呋喃中的2-羟基-5-硝基苄基溴39(0.23g, 1.0mmol)的溶液中加入N-异丙基丙胺(0.12mL, 1.2mmol)及三乙胺(0.31mL, 2.2mmol),在回流条件下搅拌1小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化,以黄色油的形式分离出化合物51(0.22g, 88%)。

[0250] 2-((异丙基(丙基)氨基)甲基)-6-氯-4-硝基苯酚(52)

[0251] 向溶解于5mL乙腈中的化合物51 (221mg, 0.88mmol) 的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺 (175mg, 1.3mmol), 于室温搅拌23小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入10% 硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物52 (132mg, 52%)。mp 67-68°C。

[0252] YMSA-0864

[0253] 向溶解于3mL乙醇中的化合物52 (75mg, 0.26mmol) 的溶液中加入氯化铅二水合物 (0.24g, 1.04mmol), 在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹唑啉4 (86mg, 0.52mmol), 再次在回流条件下搅拌2小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入3N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出YMSA-0864 (80mg, 79%)。mp 72-78°C。IR (ATR): $\nu=2967, 1620, 1574, 1534, 1499, 1393, 1358, 1319, 1237, 1168, 1125, 1074, 1027, 959, 918, 871, 767, 681, 583, 504, 466, 430, 417, 407\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.74$ (s, 1H), $7.93-7.90$ (m, 1H), $7.83-7.78$ (m, 2H), $7.58-7.53$ (m, 2H), 7.30 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.21 (br, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.13 (sep, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.48 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.61 (sext, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.12 (d, 6H), 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=158.9, 155.7, 151.8, 150.7, 134.1, 131.4, 128.9, 127.3, 124.8, 124.0, 123.9, 123.1, 119.6, 116.2, 54.1, 51.6, 50.6, 21.6$ (2C), $18.1, 12.8$ ppm。HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+2\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}$: 193.0931; found 193.0931. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}+0.25\text{H}_2\text{O}$: C 64.77, H 6.60, N 14.39; found: C 64.42, H 6.53, N 14.14。

[0254] 2-((叔丁基(乙基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚 (53)

[0255] 向溶解于4mL四氢呋喃中的2-羟基-5-硝基苄基溴39 (0.23g, 1.0mmol) 的溶液中加入N-叔丁基乙基胺 (0.17mL, 1.2mmol) 及三乙胺 (0.31mL, 2.2mmol), 在回流条件下搅拌3小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物53 (0.23g, 91%)。mp 104-109°C。

[0256] 2-((叔丁基(乙基)氨基)甲基)-6-氯-4-硝基苯酚 (54)

[0257] 向溶解于5mL乙腈中的化合物53 (229mg, 0.91mmol) 的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺 (145mg, 1.1mmol), 于室温搅拌13小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入10% 硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物54 (124mg, 48%)。mp 145-155°C。

[0258] YMSA-0823

[0259] 向溶解于3mL乙醇中的化合物54 (54mg, 0.19mmol) 的溶液中加入氯化铅二水合物 (0.17g, 0.76mmol), 在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹唑啉4

(62mg, 0.38mmol), 再次在回流条件下搅拌1.5小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入3N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出YMSA-0823 (66mg, 91%)。mp 155°C (dec.)。IR (ATR): $\nu=2963, 1619, 1598, 1573, 1533, 1500, 1472, 1411, 1391, 1356, 1321, 1288, 1239, 1197, 1123, 1076, 1028, 996, 952, 916, 884, 869, 820, 788, 736, 704, 679, 666, 583, 546, 524, 510.496, 460, 427, 418\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.74$ (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.30 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.75 (br, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.14 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=158.9, 155.7, 152.2, 150.7, 134.0, 131.1, 128.9, 127.3, 126.1, 123.9, 123.6, 121.9, 119.8, 116.2, 57.3, 53.4, 45.1, 27.2$ (3C), 15.4 ppm。HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}$: 385.1790; found 385.1789。Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}+0.02\text{CHCl}_3$: C 65.19, H 6.51, N 14.47; found: C 65.18, H 6.53, N 14.51。

[0260] 2-((乙基(戊-3-基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(55)

[0261] 向溶解于4mL四氢呋喃中的2-羟基-5-硝基苄基溴39(0.23g, 1.0mmol)的溶液中加入N-乙基(-3-戊基)胺(0.17mL, 1.2mmol)及三乙胺(0.31mL, 2.2mmol), 在回流条件下搅拌13小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物55(0.28g, quant.)。mp 44-45°C。

[0262] 2-((乙基(戊-3-基)氨基)甲基)-6-氯-4-硝基苯酚(56)

[0263] 向溶解于4mL乙腈中的化合物55(266mg, 1.0mmol)的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(160mg, 1.2mmol), 于室温搅拌15小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入10%硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物56(180mg, 59%)。mp 58-68°C。

[0264] YMSA-0842

[0265] 向溶解于6mL乙醇中的化合物56(180mg, 0.59mmol)的溶液中加入氯化铅二水合物(0.53g, 2.4mmol), 在回流条件下搅拌1小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入3N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。将得到的混合物溶解于2mL乙醇中, 加入4-氯喹唑啉4(62mg, 0.38mmol), 在回流条件下搅拌6.5小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入3N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出YMSA-0842(82mg, 82%)。mp 75-80°C。IR (ATR): $\nu=2964, 2933, 2876, 1621, 1601, 1573, 1532, 1500, 1404, 1357, 1320, 1287, 1239, 1184, 1161, 1122, 1074, 1029, 972, 944, 919, 868, 818, 766, 737, 720, 679, 661, 581, 567, 524, 497, 466, 425\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=$

8.74 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.30 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.64-2.51 (m, 3H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.17 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.00 (t, J=7.5Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): δ =158.9, 155.7, 151.5, 150.7, 134.1, 131.6, 128.9, 127.3, 125.2, 124.0, 123.2, 119.6, 116.2, 64.0, 54.0, 44.0, 22.6 (2C), 14.1, 13.0 (2C) ppm. HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}$: 399.1946; found 399.1945. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}+0.5\text{H}_2\text{O}$: C 64.77, H 6.92, N 13.73; found: C 64.90, H 6.96, N 13.70.

[0266] 2-((乙基(环丙基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(57)

[0267] 向溶解于4mL四氢呋喃中的2-羟基-5-硝基苄基溴39(0.23g, 1.0mmol)的溶液中加入N-异丙基丙胺(0.17mL, 1.2mmol)及三乙胺(0.31mL, 2.2mmol), 在回流条件下搅拌1小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化, 以黄色油的形式分离出化合物57(0.22g, 88%)。

[0268] 2-((乙基(环丙基)氨基)甲基)-6-氯-4-硝基苯酚(58)

[0269] 向溶解于5mL乙腈中的化合物57(266mg, 1.0mmol)的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(175mg, 1.3mmol), 于室温搅拌23小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入10%硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化, 以黄色无定形的形式分离出化合物58(132mg, 52%)。

[0270] YMSA-0832

[0271] 向溶解于3mL乙醇中的化合物58(75mg, 0.26mmol)的溶液加入氯化铅二水合物(0.24g, 1.04mmol), 在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹啉4(86mg, 0.52mmol), 再次在回流条件下搅拌2小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入3N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出YMSA-0832(80mg, 79%)。mp 140-145 °C. IR (ATR): ν =3061, 2975, 2480, 1620, 1573, 1535, 1499, 1482, 1464, 1447, 1357, 1320, 1297, 1262, 1249, 1224, 1185, 1125, 1075, 1031, 934, 919, 870, 852, 817, 796, 784, 769, 722, 677, 641, 596, 574, 516, 465, 432, 420, 411 cm^{-1} . ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): δ =8.75 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.30 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.25 (br, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.76 (q, J=6.9Hz, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.19 (t, J=6.9Hz, 2H), 0.66-0.63 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3/TMS): δ =157.7, 155.0, 151.4, 150.0, 132.9, 129.5, 129.0, 126.6, 123.4 (2C), 121.3, 120.6, 120.2, 114.9, 58.7, 48.6, 36.3, 10.7, 6.5 (2C) ppm. HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+2\text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$: 369.1477; found 369.1478. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}+0.2\text{MeOH}$: C 64.65, H 5.86, N 14.93; found: C 64.96, H 5.83, N 14.56.

[0272] 2-((3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-4-硝基苯酚(59)

[0273] 向溶解于4mL四氢呋喃中的2-羟基-5-硝基苄基溴39(0.23g, 1.0mmol)的溶液中加入3,5-二甲基哌啶(0.16mL, 1.2mmol)及三乙胺(0.31mL, 2.2mmol),在回流条件下搅拌2.5小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色油的形式分离出化合物59(0.28g, quant.)。

[0274] 2-((3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-6-氯-4-硝基苯酚(60)

[0275] 向溶解于5mL乙腈中的化合物59(274mg, 1.0mmol)的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(160mg, 1.2mmol),于室温搅拌15小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入10%硫代硫酸钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化,以黄色油的形式分离出化合物60(68mg, 23%)。

[0276] YMSA-0863

[0277] 向溶解于3mL乙醇中的化合物60(68mg, 0.23mmol)的溶液中加入氯化铅二水合物(0.21g, 0.91mmol),在回流条件下搅拌1.5小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹唑啉4(75mg, 0.38mmol),再次在回流条件下搅拌2小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出YMSA-0863(78mg, 86%)。mp 80-85°C。IR(ATR): ν =2953, 1620, 1573, 1534, 1499, 1405, 1357, 1317, 1286, 1236, 1124, 1067, 1027, 996, 961, 918, 869, 820, 765, 728, 680, 591, 536, 499, 467, 431, 418 cm^{-1} 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3/TMS): δ =8.74(s, 1H), 7.93-7.90(m, 1H), 7.84-7.81(m, 2H), 7.61-7.53(m, 2H), 7.29(d, J =2.4Hz, 1H), 3.74(s, 2H), 2.97-2.94(m, 2H), 1.80-1.76(m, 2H), 1.70-1.62(m, 2H), 1.27-1.26(m, 2H), 0.87(d, J =6.3Hz, 6H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3/TMS): δ =157.9, 155.1, 151.8, 150.0, 133.0, 129.3, 129.0, 126.7, 123.7, 122.9, 121.8, 120.8, 120.5, 115.0, 62.2, 61.7, 60.6, 41.6, 38.3, 31.2, 22.7, 19.4, 14.2 ppm。HRMS(ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}$: 397.1795; found 397.1784. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}+0.5\text{H}_2\text{O}$: C 65.10, H 6.46, N 13.80; found: C 65.02, H 6.48, N 13.50。

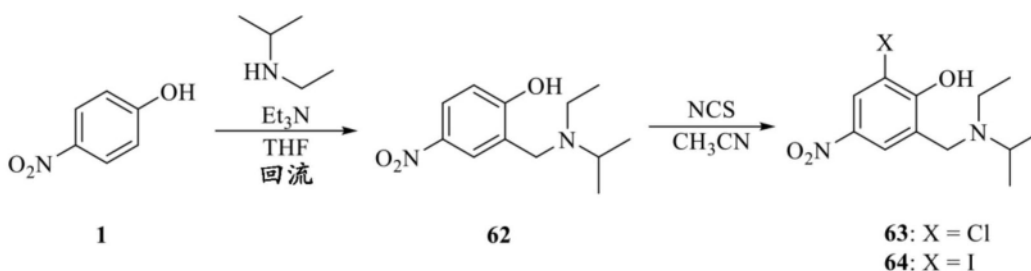
[0278] YMSA-0907

[0279] 向溶解于3mL乙醇中的化合物48(57mg, 0.2mmol)的溶液中加入氯化铅二水合物(0.18g, 0.80mmol),在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯-7-氟喹唑啉61(73mg, 0.38mmol),再次在回流条件下搅拌5小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出YMSA-0907(74mg, 91%)。mp 170-175°C。IR(ATR): ν =2974, 1625, 1600, 1576, 1529, 1457, 1444, 1425, 1394, 1344, 1322, 1287, 1202, 1149, 1113, 1072, 1010, 962, 910, 839, 808, 788, 722, 672, 651, 602, 581, 556, 533, 493, 478, 439, 422 cm^{-1} 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3/TMS): δ =8.70(s, 1H), 7.87-

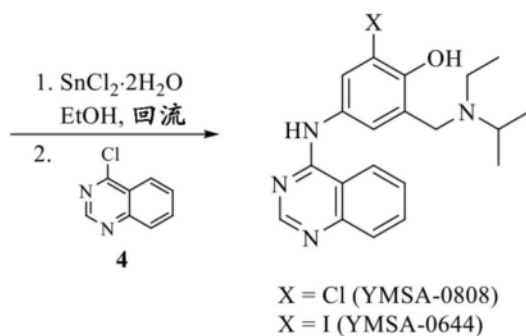
7.82(m, 1H), 7.56-7.49(m, 2H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.20(s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.21(sep, J=6.6Hz, 2H), 1.16(d, J=6.6Hz, 12H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3/TMS): δ = 157.7, 156.1, 152.7, 128.6, 123.7, 123.5, 123.1, 123.0, 121.6, 120.6, 116.4, 116.1, 113.2, 112.9, 48.8, 48.3 (2C), 19.6 (4C) ppm. HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}$: 403.1695; found 403.1695. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{OF}$: C 62.66, H 6.01, N 13.93; found: C 62.35, H 5.86, N 13.65.

[0280] [实施例22]YMSA-0808及YMSA-0644的合成

[0281] [化学式22]



[0282]



[0283] 2-((乙基(异丙基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(62)

[0284] 向溶解于8mL乙醇中的4-硝基苯酚1 (1.39g, 10.00mmol) 的溶液中加入乙基异丙胺 (1.80mL, 15.0mmol) 及37%甲醛水溶液 (1.1mL, 15.0mmol), 在回流条件下搅拌16小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物62(414mg, 15%)。mp 65-67°C。

[0285] 2-((乙基(异丙基)氨基)甲基)-6-氯-4-硝基苯酚(63)

[0286] 向溶解于5mL乙腈中的化合物62 (0.41g, 1.74mmol) 的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺 (0.46g, 2.5mmol), 于室温搅拌16小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入10%硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯: 甲醇=9:1)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物63 (172mg, 36%)。mp 158-164°C。

[0287] 2-((乙基(异丙基)氨基)甲基)-6-碘-4-硝基苯酚(64)

[0288] 向溶解于5mL乙腈中的化合物62 (0.18g, 0.63mmol) 的溶液中加入N-碘代琥珀酰亚胺 (0.21g, 0.94mmol), 于室温搅拌22小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入10%硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐

水对有机相进行清洗后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=9:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物64(213mg,83%)。mp 145-155℃。

[0289] YMSA-0808

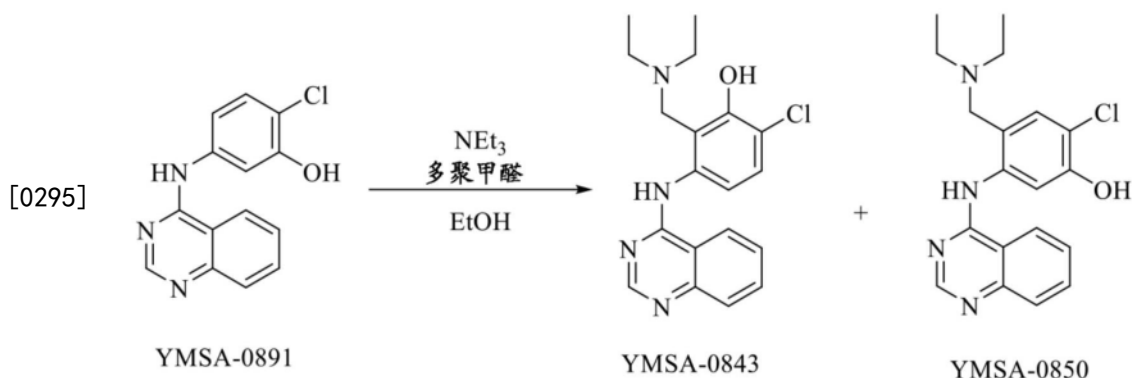
[0290] 向溶解于6mL乙醇中的化合物63(172mg,0.63mmol)的溶液中加入氯化铅二水合物(0.57g,2.52mmol),在回流条件下搅拌1小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。将得到的混合物溶解于1mL乙醇中,加入4-氯喹唑啉4(16.5mg,0.10mmol),在回流条件下搅拌3小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=9:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出YMSA-0808(21.5mg,58%)。mp 70-75℃。IR(ATR): $\nu=2969,1620,1573,1532,1499,1393,1356,1319,1236,1192,1170,1123,1073,1023,966,918,869,766,720,681,581,565,535,492,465,427,409\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(300MHz,CDCl₃/TMS): $\delta=8.73(\text{s},1\text{H}),7.92-7.77(\text{m},3\text{H}),7.56-7.51(\text{m},2\text{H}),7.43(\text{br},1\text{H}),3.82(\text{s},2\text{H}),3.15(\text{sep},J=6.6\text{Hz},1\text{H}),2.59(\text{q},J=7.2\text{Hz},2\text{H}),1.18-1.11(\text{m},9\text{H})\text{ppm}$ 。 ^{13}C NMR(100MHz,CDCl₃/TMS): $\delta=158.9,155.7,152.0,150.7,134.1,131.4,128.9,127.3,124.7,124.0,123.1,119.6,116.2,53.4,50.4,43.9,18.2,14.1\text{ppm}$ 。HRMS(ESI⁺):calcd for [M+2H]⁺,C₂₀H₂₅ClN₄O:186.0853;found 186.0853。Anal.Calcd(%) for C₂₀H₂₃ClN₄O+0.75CH₃OH:C 63.11,H 6.64,N 14.19;found:C 63.19,H 6.28,N 14.02。

[0291] YMSA-0644

[0292] 向溶解于10mL乙醇的化合物64(210mg,0.51mmol)的溶液中加入氯化铅二水合物(0.46g,2.05mmol),在回流条件下搅拌2小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹唑啉4(170mg,1.03mmol),再次在回流条件下搅拌5小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出YMSA-0644(173.2mg,73%)。mp 155℃(dec.)。IR(ATR): $\nu=2972,1620,1574,1536,1499,1457,1409,1384,1354,1321,1287,1249,1227,1171,1114,1064,995,960,918,880,858,809,786,767,750,719,640,592,583,570,556,513,503,464,436,421\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(300MHz,CDCl₃/TMS): $\delta=8.73(\text{s},1\text{H}),7.93-7.77(\text{m},4\text{H}),7.58-7.52(\text{m},1\text{H}),7.41(\text{d},J=2.7\text{Hz},1\text{H}),3.81(\text{s},2\text{H}),3.15(\text{sep},J=6.6\text{Hz},1\text{H}),2.60(\text{q},J=7.2\text{Hz},2\text{H}),1.18-1.11(\text{m},9\text{H})\text{ppm}$ 。 ^{13}C NMR(75MHz,CDCl₃/TMS): $\delta=157.9,155.7,155.0,149.8,132.9,132.0,129.9,128.7,126.5,123.7,122.1,120.5,114.9,84.6,52.9,49.4,43.1,17.3(2\text{C}),12.8\text{ppm}$ 。HRMS(ESI⁺):calcd for [M+2H]⁺,C₂₀H₂₅IN₄O:232.0531;found 232.0531。Anal.Calcd(%) for C₂₀H₂₃IN₄O+0.25H₂O:C 51.46,H 5.07,N 12.00;found:C 51.56,H 4.96,N 11.72。

[0293] [实施例23]将式(I)中的喹唑啉环的4位的取代苯基氨基的4位的羟基替换成3位的化合物(YMSA-0843及YMSA-0850)的合成

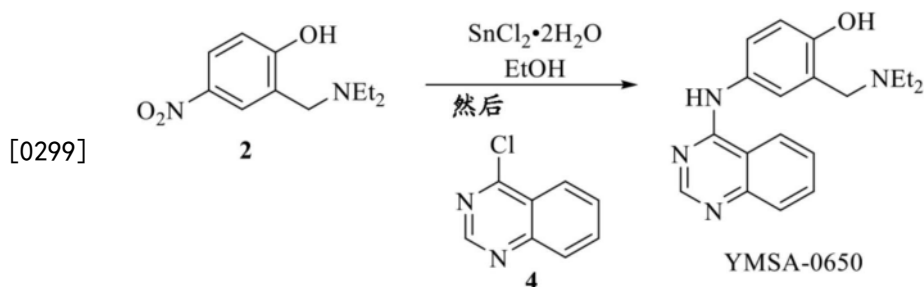
[0294] [化学式23]



[0296] 向溶解于8mL乙醇中的YMSA-0891 (54mg, 0.2mmol) 的溶液中加入二乙胺 (82 μ L, 0.8mmol) 及37%甲醛水溶液 (60 μ L, 0.8mmol), 在回流条件下搅拌5小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后利用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出YMSA-0843 (18.6mg, 26%) 及YMSA-0850 (35.6mg, 50%)。mp 195 $^{\circ}$ C (dec.)。IR (ATR): $\nu=2963, 2923, 2838, 2580, 1613, 1579, 1558, 1538, 1500, 1415, 1375, 1359, 1330, 1314, 1282, 1241, 1210, 1165, 1151, 1125, 1080, 1059, 1038, 977, 932, 886, 846, 820, 799, 779, 707, 685, 674, 646, 596, 567, 539, 514, 502, 468, 453, 426\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.69$ (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.62 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 1.12 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H) ppm。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=158.6, 155.1, 153.7, 150.0, 136.6, 133.0, 128.9, 128.4, 126.6, 121.2, 118.3, 118.1, 116.1, 115.4, 51.4, 46.5$ (2C), 11.0 (2C) ppm。HRMS (ESI $^+$): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: 357.1477; found 357.1477。Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}+0.25\text{EtOAc}$: C 63.40, H 6.12, N 14.79; found: C 63.72, H 6.22, N 14.58。YMSA-0850: mp 165-170 $^{\circ}$ C。IR (ATR): $\nu=2969, 1605, 1577, 1530, 1499, 1459, 1413, 1386, 1366, 1307, 1212, 1191, 1164, 1129, 1085, 1020, 1036, 963, 920, 867, 813, 761, 722, 653, 617, 569, 526, 506, 458, 424, 413\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=9.18$ (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.68 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 1.13 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H) ppm。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=157.6, 155.8, 152.6, 149.1, 138.3, 133.1, 130.5, 127.9, 126.6, 121.4, 119.5, 116.1, 114.6, 109.6, 57.0, 46.1, 11.0$ ppm。HRMS (ESI $^+$): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: 357.1477; found 357.1477。Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}+0.25\text{H}_2\text{O}$: C 63.15, H 6.00, N 15.50; found: C 63.05, H 5.83, N 15.64。

[0297] [实施例24] YMSA-0650的合成

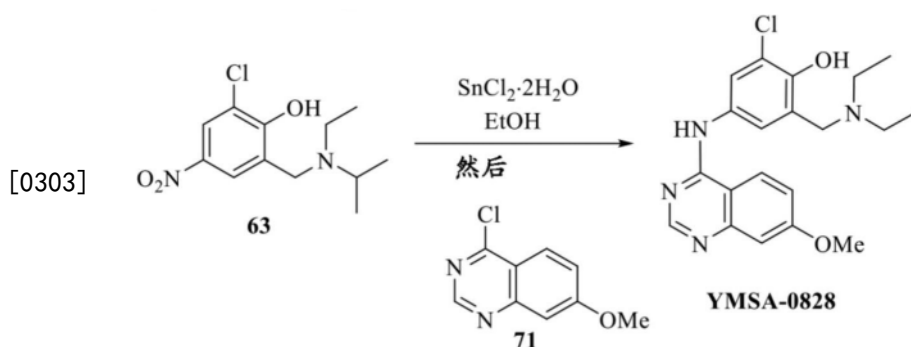
[0298] [化学式24]



[0300] 向溶解于3mL乙醇中的化合物2 (57mg, 0.20mmol) 的溶液中加入氯化铅二水合物 (0.46g, 2.05mmol), 在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹啉4 (72.8mg, 0.4mmol), 再次在回流条件下搅拌4.5小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入3N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷: 乙酸乙酯=1:1) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出YMSA-0650 (74mg, 91%)。mp 70-75°C。IR (ATR): $\nu=3263, 3056, 2975, 2826, 1616, 1604, 1567, 1535, 1457, 1441, 1409, 1386, 1349, 1322, 1300, 1255, 1223, 1195, 1169, 1155, 1120, 1112, 1087, 1066, 1054, 1026, 998, 978, 945, 911, 894, 875, 832, 818, 798, 786, 765, 677, 632, 579, 561, 524, 499, 474, 466, 445, 433, 423\text{cm}^{-1}$ 。¹H NMR (300MHz, CDCl₃/TMS): $\delta=8.71$ (s, 1H), 7.91-7.76 (m, 3H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.63 (q, J=6.9Hz, 4H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 6H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃/TMS): $\delta=158.0, 156.0, 155.2, 149.9, 132.7, 129.1, 128.8, 126.4, 123.5$ (2C), 122.5, 120.5, 116.5, 115.0, 56.9, 46.3 (2C), 11.2 (2C) ppm。HRMS (ESI⁺): calcd for [M+2H]⁺, C₁₉H₂₄N₄O: 162.0970; found 162.0970。Anal. Calcd (%) for C₁₉H₂₂N₄O+0.1H₂O: C 70.39, H 6.90, N 17.28; found: C 70.35, H 6.78, N 17.25。

[0301] [实施例25] YMSA-0828的合成

[0302] [化学式25]

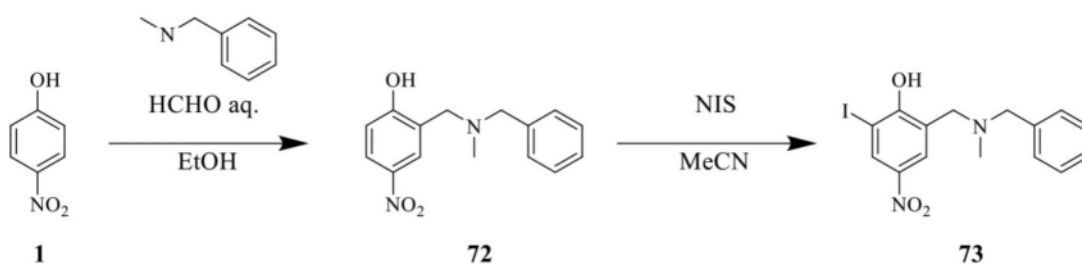


[0304] 向溶解于4mL乙醇中的化合物63 (0.10g, 0.37mmol) 的溶液中加入氯化铅二水合物 (0.25g, 1.1mmol), 在回流条件下搅拌3小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯-7-甲氧基喹啉71 (72mg, 0.37mmol), 再次在回流条件下搅拌12小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯: 甲醇=30:1) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出YMSA-0828 (32mg, 21%)。mp 163-165°C。IR (ATR): $\nu=3371, 2974, 2921, 1621, 1604, 1579,$

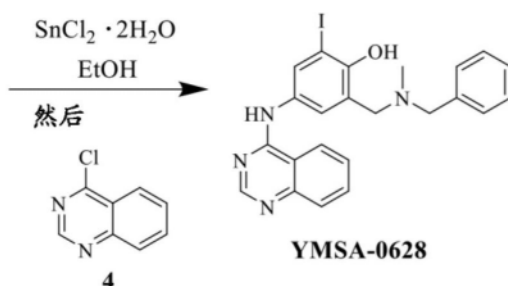
1533, 1497, 1469, 1452, 1416, 1386, 1372, 1340, 1305, 1243, 1227, 1193, 1172, 1126, 1068, 1024, 994, 952, 929, 909, 893, 875, 846, 831, 796, 779, 753, 722, 712, 678, 660, 590, 542, 517, 422, 413 cm^{-1} . ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): δ = 8.66 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.60 (q, J = 6.9, 2H), 1.19-1.11 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): δ = 163.3, 157.7, 155.7, 152.3, 152.2, 129.3, 123.7, 123.3, 122.2, 121.9, 120.7, 118.7, 109.3, 107.4, 55.8, 53.0, 49.6, 43.3, 29.8, 17.4, 13.1 ppm. HRMS (FAB⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_2$: 401.1744; found 401.1741. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot 0.55\text{H}_2\text{O}$: C, 61.40; H, 6.40; N, 13.64. found: C, 61.50; H, 6.31; N, 13.35.

[0305] [实施例26] YMSA-0628的合成

[0306] [化学式26]



[0307]



[0308] 2-((苄基(甲基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(72)

[0309] 向溶解于25mL乙醇中的1 (346.9mg, 2.49mmol) 的溶液中加入N-甲基苄基胺(1300 μ L, 10.0mmol) 及37%甲醛水溶液(1020 μ L, 12.5mmol), 在回流条件下搅拌46小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。向得到的残余物中加入氯仿, 用1N盐酸水溶液进行反萃取。向水相中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 中和至pH 8后用氯仿进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯(+1% AcOH) = 4:1 ~ 1:3) 对得到的混合物进行纯化, 以浅黄色固体的形式分离出化合物72 (205.6mg, 30%)。mp 80-81 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0310] 2-((苄基(甲基)氨基)甲基)-6-碘-4-硝基苯酚(73)

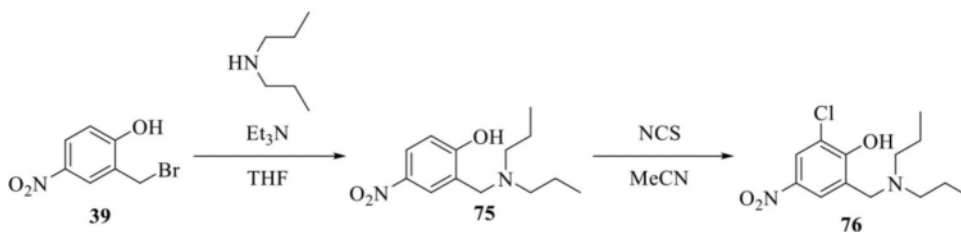
[0311] 向溶解于1.9mL乙腈中的化合物72 (105.9mg, 0.38mmol) 的溶液中加入N-碘代琥珀酰亚胺(98.3mg, 0.43mmol), 于0 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌1.5小时。用二氯甲烷将反应液稀释后, 用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=2:1) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物73 (117.4mg, 76%)。mp 39-40 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0312] YMSA-0628

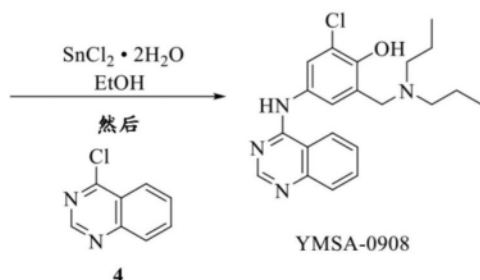
[0313] 利用与YMSA-0828的合成同样的方法,以淡黄色粉末固体的形式得到YMSA-0628 (84.6mg, 76%)。mp 76-77°C。IR (ATR): $\nu=2847, 1618, 1571, 1527, 1497, 1453, 1417, 1391, 1356, 1315, 1239, 1118, 1073, 1016, 984, 914, 850, 818, 743, 698, 679, 613, 566, 494, 451, 465, 433, 411\text{m}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.73(\text{s}, 1\text{H}), 7.93-7.88(\text{m}, 2\text{H}), 7.80(\text{t}, J=7.5\text{Hz}, 2\text{H}), 7.56(\text{t}, J=6.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.48(\text{s}, 1\text{H}), 7.37-7.22(\text{m}, 5\text{H}), 3.78(\text{s}, 2\text{H}), 3.67(\text{s}, 2\text{H}), 2.28(\text{s}, 3\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$): $\delta=158.8, 155.7, 154.5, 150.6, 137.8, 134.0, 132.8, 132.7, 130.4, 129.7, 128.9, 128.8, 127.3, 124.9, 123.9, 123.0, 116.1, 85.0, 61.3, 60.6, 41.5$ ppm。HRMS (FAB⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: 497.0838; found 497.0838. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.1\text{CHCl}_3$: C, 54.59; H, 4.18; N, 11.02. found: C, 54.47; H, 4.33; N 11.05.

[0314] [实施例27] YMSA-0908的合成

[0315] [化学式27]



[0316]



[0317] 2-((二丙基氨基)甲基)-4-硝基苯酚 (75)

[0318] 将二丙胺 (168 μL , 1.2mmol) 和 Et_3N (167 μL , 1.2mmol) 添加于2-羟基-5-硝基苄基溴 (39) (232mg, 1.0mmol) 的THF (4mL) 溶液中,将反应溶液加热回流1小时。在减压下将反应溶液浓缩,加入饱和 NaHCO_3 水溶液,用AcOEt进行萃取。用饱和食盐水对合并的有机相进行清洗,用 Na_2SO_4 进行干燥、过滤,在减压下进行浓缩。用硅胶柱色谱(己烷/AcOEt=1/1)对得到的残余物进行纯化,以黄色油状物质的形式得到化合物75 (249.9mg, 99%)。

[0319] 2-氯-6-((二丙基氨基)甲基)-4-硝基苯酚 (76)

[0320] 将N-氯代琥珀酰亚胺 (152.2mg, 1.14mmol) 添加于化合物75 (238.5mg, 0.95mmol) 的MeCN (5mL) 溶液中,将反应溶液于室温搅拌27.5小时。在减压下将反应溶液浓缩,加入10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液,用AcOEt进行萃取 (30mL \times 4)。用饱和食盐水对合并的有机相进行清洗,用 Na_2SO_4 进行干燥、过滤,在减压下进行浓缩。用硅胶柱色谱(己烷/AcOEt=1/3)对得到的残余物进行纯化,以黄色固体的形式得到化合物76 (101.1mg, 37%)。mp 124°C。

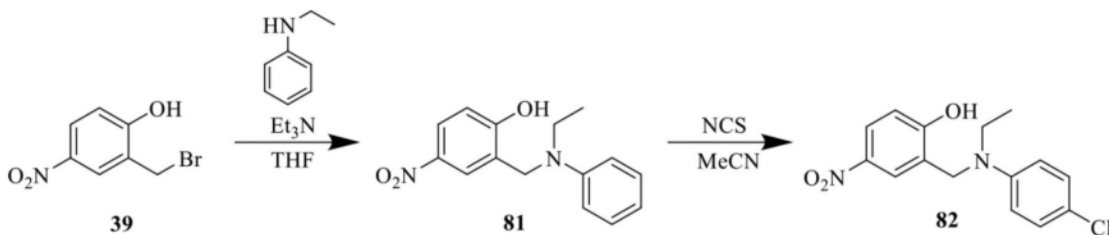
[0321] YMSA-0908

[0322] 利用与YMSA-0464的合成同样的方法,以黄色固体的形式得到YMSA-0908 (120.4mg, 89%)。mp 144-145°C。IR (ATR): $\nu=2963, 1706, 1667, 1618, 1574, 1536, 1499,$

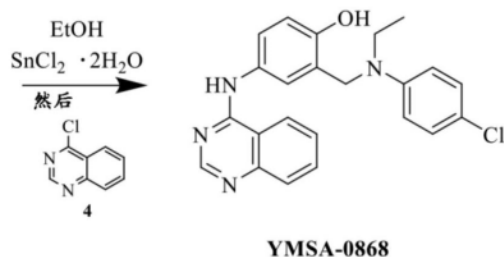
1468, 1406, 1357, 1321, 1229, 1126, 1075, 1026, 968, 922, 868, 842, 820, 796, 764, 684, 592, 572, 547, 468, 423, 411 cm^{-1} . ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 8.73$ (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.79 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.54-2.48 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 162.3$, 158.0, 154.7, 151.5, 149.4, 134.4, 132.8, 129.2, 128.0, 127.3, 127.0, 126.3, 123.6, 123.0, 122.6, 121.7, 120.3, 115.0, 57.8, 55.0, 19.0 ppm. HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}$: 385.1790; found 385.1780. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}$: C 65.53, H 6.55, N 14.56; found C 65.49, H 6.14, N 14.63.

[0323] [实施例28] YMSA-0868的合成

[0324] [化学式28]



[0325]



[0326] 2-((乙基(苯基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(81)

[0327] 向溶解于4mL四氢呋喃中的2-羟基-5-硝基苄基溴39(0.23g, 1.0mmol)的溶液中加入N-乙基苄胺(151.5 μL , 1.2mmol)及三乙胺(306.1 μL , 2.2mmol),在回流条件下搅拌20.5小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=4:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物81(257mg, 97%)。mp 113-117 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0328] 2-(((4-氯苯基)(乙基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(82)

[0329] 向溶解于5mL乙腈中的化合物81(265mg, 0.97mmol)的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(155.9mg, 1.17mmol),于室温搅拌72小时。在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入10%硫代硫酸钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物82(127.7mg, 43%)。mp 105-114 $^{\circ}\text{C}$ 。

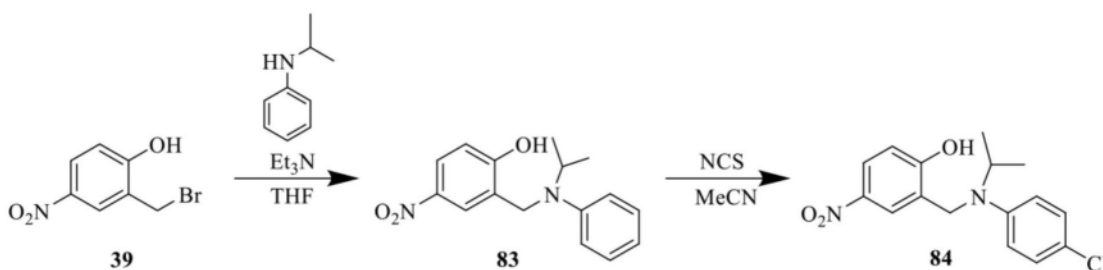
[0330] YMSA-0868

[0331] 向溶解于2mL乙醇中的化合物82(61.1mg, 0.2mmol)的溶液中加入氯化铅二水合物(179.9mg, 0.8mmol),在回流条件下搅拌2.5小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹啉

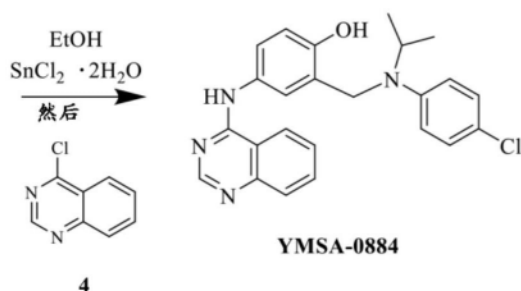
啉4(65.7mg, 0.4mmol), 再次在回流条件下搅拌2小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入2N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化, 以白色固体的形式分离出YMSA-0868(27.7mg, 34%)。mp 215°C (dec.)。IR(ATR): $\nu=2967, 1616, 1596, 1578, 1499, 1443, 1402, 1384, 1351, 1304, 1290, 1272, 1242, 1208, 1187, 1147, 1131, 1099, 1071, 985, 959, 911, 863, 817, 786, 761, 745, 709, 683, 652, 592, 562, 545, 511, 462, 423, 416\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.72(\text{s}, 1\text{H}), 7.91(\text{d}, J=8.1\text{Hz}, 1\text{H}), 7.85-7.78(\text{m}, 2\text{H}), 7.55(\text{t}, J=7.65\text{Hz}, 1\text{H}), 7.47(\text{s}, 1\text{H}), 7.40(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.27-7.24(\text{m}, 2\text{H}), 7.03(\text{d}, J=9.0\text{Hz}, 2\text{H}), 6.89(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 4.38(\text{s}, 2\text{H}), 3.34-3.27(\text{m}, 2\text{H}), 1.07(\text{t}, J=6.9\text{Hz}, 3\text{H})\text{ppm}$ 。HRMS(FAB⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+, \text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$: 404.1405; found 404.1404.

[0332] [实施例29] YMSA-0884的合成

[0333] [化学式29]



[0334]



[0335] 2-((异丙基(苯基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(83)

[0336] 向溶解于4mL四氢呋喃中的2-羟基-5-硝基苄基溴39(0.23g, 1.0mmol)的溶液中加入N-异丙基苯胺(172.6 μL , 1.2mmol)及三乙胺(306.1 μL , 2.2mmol), 在回流条件下搅拌20.5小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=4:1)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物83(233.2mg, 81%)。mp 129-133°C。

[0337] 2-(((4-氯苯基)(异丙基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(84)

[0338] 向溶解于5mL乙腈中的化合物83(233.2mg, 0.81mmol)的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(130.4mg, 0.98mmol), 于室温搅拌72小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入10%硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合

物84(224.3mg, 85%)。mp 83-85℃。

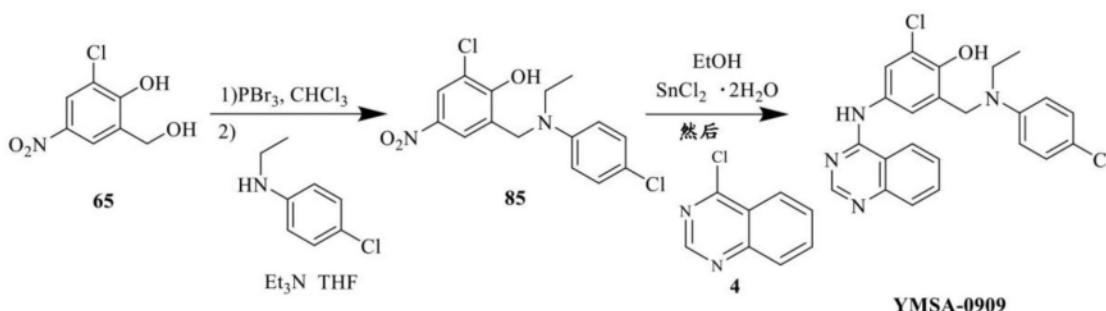
[0339] YMSA-0884

[0340] 向溶解于2mL乙醇中的化合物84(102mg, 0.32mmol)的溶液中加入氯化铅二水合物(287.5mg, 1.27mmol), 在回流条件下搅拌2.5小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹啉4(104.9mg, 0.64mmol), 再次在回流条件下搅拌2小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入2N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出YMSA-0884(72.6mg, 55%)。mp 94-105℃。IR(ATR): $\nu=2970, 1619, 1576, 1532, 1493, 1443, 1391, 1358, 1319, 1295, 1252, 1187, 1126, 1071, 1040, 987, 959, 919, 808, 746, 695, 681, 666, 595, 546, 513, 466\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.72(\text{s}, 1\text{H}), 7.90(\text{d}, \text{J}=7.8\text{Hz}, 1\text{H}), 7.83-7.77(\text{m}, 2\text{H}), 7.54(\text{t}, \text{J}=7.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.47(\text{d}, \text{J}=3.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.31-7.25(\text{m}, 2\text{H}), 7.15(\text{d}, \text{J}=7.8\text{Hz}, 2\text{H}), 7.09-7.05(\text{m}, 1\text{H}), 6.80(\text{d}, \text{J}=9.0\text{Hz}, 1\text{H}), 4.42(\text{s}, 2\text{H}), 3.70(\text{hep}, \text{J}=6.6, 1\text{H}), 1.19(\text{d}, \text{J}=6.6\text{Hz}, 6\text{H})\text{ppm}$ 。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=158.0, 155.1, 149.7, 147.1, 133.0, 129.5, 129.0, 128.8, 126.6, 124.1, 123.7, 123.5, 123.4, 123.0, 120.5, 116.7, 115.0, 54.4, 51.0, 19.1\text{ppm}$ 。HRMS(FAB⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}$: 419.1636; found 419.1639。Anal. Calcd(%): for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}$: C, 68.81; H, 5.53; N, 13.37。found: C, 67.07; H, 5.66; N, 13.14。

[0341] [实施例30]YMSA-0909的合成

[0342] [化学式30]

[0343]



[0344] 2-氯-6-(((4-氯苯基)(乙基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(85)

[0345] 向溶解于4mL氯仿中的化合物65(205.0mg, 1.00mmol)的溶液中加入三溴化磷(100 μL , 1.05mmol), 在室温条件下搅拌23小时。向反应液中加水进行淬灭后, 用氯仿萃取3次。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。用四氢呋喃(3.2mL)将得到的混合物(214.9mg)溶解, 加入N-乙基-4-氯苯胺(136 μL , 0.978mmol)和三乙胺(248 μL , 1.78mmol), 在回流条件下搅拌2.5小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=10:1至1:1)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物85(153.8mg, 45%)。mp 118-119℃。

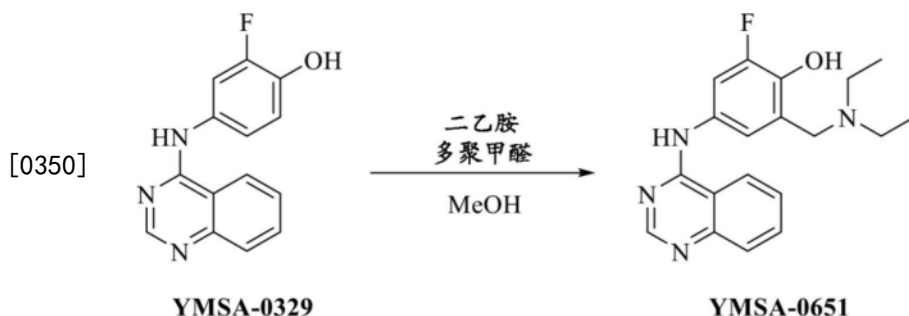
[0346] YMSA-0909

[0347] 向溶解于2mL乙醇中的化合物85(68mg, 0.20mmol)的溶液中加入氯化铅二水合物

(0.18g, 0.80mmol), 在回流条件下搅拌2.5小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹啉4(72.8mg, 0.4mmol), 再次在回流条件下搅拌2.5小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入3N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷: 乙酸乙酯=5:1)对得到的混合物进行纯化, 以浅茶色固体的形式分离出YMSA-0909(12mg, 14%)。mp 185-192°C。IR (ATR): $\nu=2969, 1741, 1621, 1595, 1574, 1534, 1500, 1474, 1428, 1406, 1364, 1307, 1289, 1266, 1221, 1168, 1129, 1074, 982, 922, 865, 823, 812, 786, 761, 718, 701, 679, 647, 623, 599, 577, 557, 531, 506, 467, 438, 427, 414\text{cm}^{-1}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.72$ (s, 1H), $7.93-7.90$ (m, 1H), $7.84-7.78$ (m, 3H), $7.61-7.53$ (m, 1H), $7.24-7.20$ (m, 3H), 6.83 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.34 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.14 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) ppm。HRMS (FAB): Calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: 439.1092; found 439.1091.

[0348] [实施例31] YMSA-0651的合成

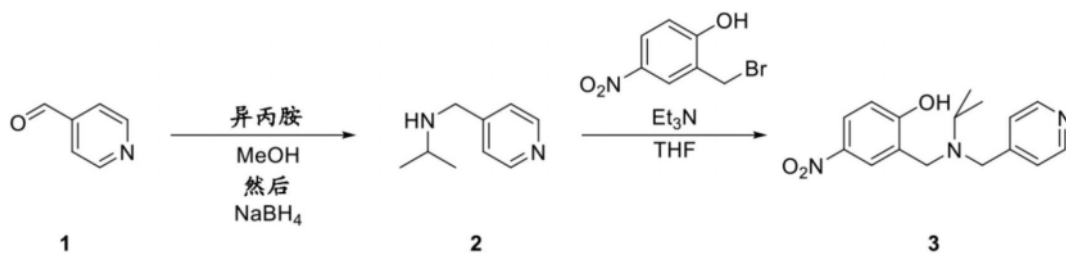
[0349] [化学式31]



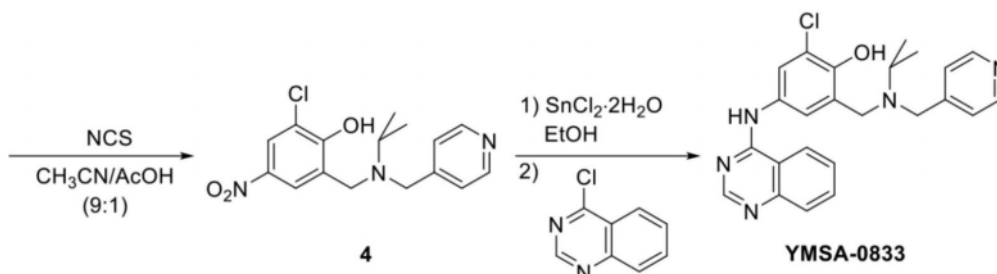
[0351] 向溶解于2mL甲醇中的YMSA-0329(51mg, 0.20mmol)的溶液中加入二乙胺(82.7 μL , 0.80mmol)及多聚甲醛(30mg, 5.2mmol), 在回流条件下搅拌17小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯: 甲醇=1:0~9:1)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出YMSA-0651(18.5mg, 27%)。mp 163-167°C。IR (ATR): $\nu=3264, 3058, 2974, 2829, 1619, 1568, 1538, 1492, 1475, 1446, 1406, 1394, 1354, 1331, 1318, 1288, 1271, 1242, 1212, 1194, 1167, 1150, 1120, 1088, 1055, 1028, 1003, 965, 916, 867, 819, 798, 766, 725, 678, 614, 591, 557, 530, 506, 466, 434, 424, 410\text{cm}^{-1}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.74$ (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), $7.84-7.78$ (m, 2H), 7.56 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), $7.46-7.41$ (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.67 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.15 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 9H) ppm。 $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=157.8, 154.9, 152.3, 150.0, 149.1, 144.0, 143.8, 132.9, 128.8, 128.6, 126.5, 124.1, 124.0, 120.6, 117.8, 117.7, 115.0, 110.7, 110.5, 56.8, 46.4, 11.1$ ppm。HRMS (ESI $^+$): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}$: 341.1772; found 341.1771。Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}+0.5\text{MeOH}$: C 65.71, H 6.50, N 15.72; found: C 65.69, H 6.12, N 15.79.

[0352] [实施例32] YMSA-0833的合成

[0353] [化学式32]



[0354]



[0355] N-(吡啶-4-基甲基)丙-2-胺(2)

[0356] 将化合物1 (469 μ L, 5.0mmol) 溶解于甲醇5mL中, 添加异丙胺 (428 μ L, 5.0mmol), 于室温搅拌2.5小时。向反应液中加入硼氢化钠 (208mg, 5.5mmol), 进而搅拌13小时。确认反应结束后, 加入H₂O及3N氢氧化钠水溶液, 用氯仿进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。对得到的混合物利用硅胶柱色谱(氯仿: 甲醇: 三乙胺= 10: 1: 0.1) 进行纯化, 以无色液体的形式分离出化合物2 (329mg, 44%)。IR (ATR): $\nu=3284, 2965, 2115, 1603, 1561, 1468, 1415, 1381, 1337, 1309, 1220, 1174, 1127, 1092, 1065, 994, 800, 748, 663, 594, 528, 477, 443, 415, 407\text{cm}^{-1}$ 。¹H NMR (300MHz, CDCl₃/TMS): $\delta=8.54-8.52(\text{m}, 2\text{H}), 7.27-7.26(\text{m}, 2\text{H}), 3.81(\text{s}, 2\text{H}), 2.84(\text{sept}, J=6.3\text{Hz}, 1\text{H}), 1.10(\text{d}, J=6.3\text{Hz}, 9\text{H})$ ppm。¹³CNMR (100MHz, CDCl₃/TMS): $\delta=150.0, 149.7, 149.6, 123.1, 121.2, 50.2, 48.4, 22.9(2\text{C})$ ppm。HRMS (ESI⁺): calcd for [M+H]⁺, C₉H₁₅N₂: 151.1230; found 151.1225。

[0357] 2-((异丙基(吡啶-4-基甲基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(3)

[0358] 将化合物2 (329mg, 2.2mmol) 溶解于10mL四氢呋喃中, 添加三乙胺 (306 μ L, 2.2mmol) 及2-羟基-5-硝基苄基溴 (425g, 1.83mmol), 在回流条件下搅拌1.5小时。确认反应结束后, 将溶剂蒸馏除去, 用乙酸乙酯稀释残余物。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷: 乙酸乙酯= 1: 1 \rightarrow 0: 1) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物3 (227mg, 43%)。IR (ATR): $\nu=1621, 1589, 1524, 1477, 1416, 1397, 1374, 1343, 1287, 1273, 1224, 1180, 1158, 1132, 1090, 1073, 1045, 977, 923, 911, 883, 856, 835, 813, 776, 762, 752, 736, 713, 670, 635, 614, 547, 494, 447, 422\text{cm}^{-1}$ 。¹H NMR (300MHz, CDCl₃/TMS): $\delta=8.52-8.50(\text{m}, 2\text{H}), 8.23(\text{brs}, 1\text{H}), 8.09-8.06(\text{m}, 1\text{H}), 7.69(\text{d}, J=8.1\text{Hz}, 1\text{H}), 7.46(\text{t}, J=8.1\text{Hz}, 1\text{H}), 7.29(\text{d}, J=6.0\text{Hz}, 1\text{H}), 3.66(\text{s}, 2\text{H}), 3.59(\text{s}, 2\text{H}), 2.90(\text{sept}, J=6.6\text{Hz}, 1\text{H}), 1.11(\text{d}, J=6.6\text{Hz}, 9\text{H})$ ppm。¹³CNMR (100MHz, CDCl₃/TMS): $\delta=162.9, 149.5, 148.7, 139.4, 126.0, 124.8, 124.2, 123.5, 115.3, 52.2, 49.8, 48.3, 17.4$ ppm。HRMS (ESI⁺): calcd for [M+H]⁺, C₁₆H₂₀N₃O₃: 302.1505; found 302.1495。

[0359] 2-氯-6-((异丙基(吡啶-4-基甲基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚(4)

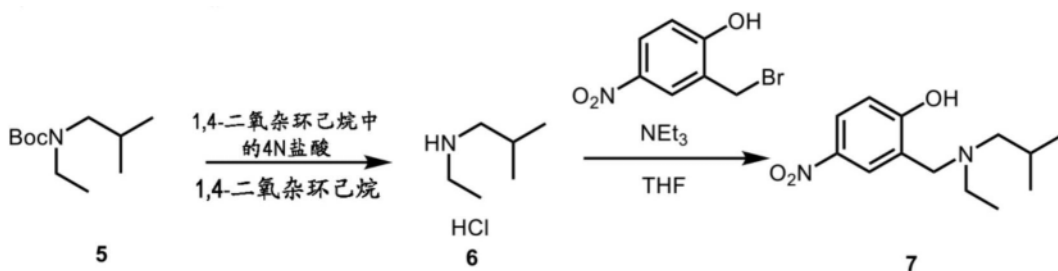
[0360] 向溶解于乙腈4.5mL及乙酸0.2mL中的化合物3(143mg, 0.5mmol)的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(80mg, 0.6mmol), 于室温搅拌44小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入10% 硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物4(63.1mg, 38%)。IR(ATR): $\nu=3089, 2980, 1599, 1563, 1468, 1420, 1374, 1329, 1230, 1215, 1173, 1091, 1022, 991, 910, 894, 876, 852, 822, 811, 747, 715, 666, 655, 594, 546, 529, 480, 412\text{cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.62$ (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 8.20 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), $7.26-7.25$ (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.08 (sept, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.21 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 9H) ppm. $^{13}\text{CNMR}$ (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=171.8, 166.5, 149.9, 143.0, 124.8, 124.5, 120.9, 120.7, 52.1, 51.9, 51.8, 16.4$ ppm. HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_3$: 336.1115; found 336.1109.

[0361] YMSA-0833

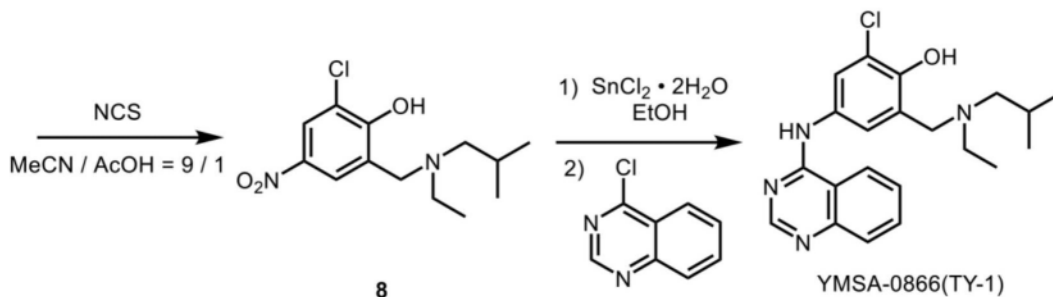
[0362] 向溶解于乙醇4mL中的化合物4(49.5mg, 0.15mmol)的溶液中加入氯化锡二水合物(133mg, 0.59mmol), 在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹啉(48.5mg, 0.29mmol), 再次在回流条件下搅拌1.5小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入3N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的残余物进行纯化, 以淡黄色固体的形式分离出化合物YMSA-0833(30mg, 47%)。M.p. 98-101°C. IR(ATR): $\nu=2967, 1620, 1601, 1574, 1533, 1477, 1393, 1358, 1318, 1236, 1157, 1127, 1073, 987, 919, 869, 765, 721, 680, 623, 580, 556, 534, 506, 467, 421, 413$ ppm. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.73$ (s, 1H), 8.59 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), $7.85-7.82$ (m, 2H), $7.61-7.53$ (m, 2H), 7.53 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.09 (sept, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.18 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 9H) ppm. $^{13}\text{CNMR}$ (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=157.7, 154.5, 149.8, 149.5, 149.2, 147.4, 132.9, 131.0, 127.8, 126.2, 124.3, 124.0, 122.8, 122.7, 122.3, 118.8, 115.0, 51.8, 51.4, 49.3, 17.0$ ppm. HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}$: 434.1748; found 434.1742.

[0363] [实施例33]YMSA-0866的合成

[0364] [化学式33]



[0365]



[0366] N-乙基-2-甲基丙-1-胺 (6)

[0367] 将化合物5 (0.20g, 0.99mmol) 溶解于二氧杂环己烷1mL中, 加入4N盐酸二氧杂环己烷溶液 (3.0mL, 12mmol), 于室温搅拌1小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去。用乙醚对得到的固体进行清洗, 以无色固体的形式分离出化合物6 (84mg, 62%)。

[0368] M.p. 192-194°C. IR (ATR): $\nu=2963, 2808, 2748, 2690, 2528, 2446, 2393, 2323, 1601, 1512, 1480, 1468, 1446, 1348, 1327, 1251, 1181, 1157, 1100, 1039, 1019, 973, 960, 943, 923, 865, 825, 802, 498, 442, 419\text{cm}^{-1}$. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=9.40$ (s, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.50 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J=6.6$, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=54.4, 43.4, 25.9, 20.8, 11.0$ ppm. HRMS (ESI (正离子模式)): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}$: 102.1277; found 102.1278.

[0369] 2-((乙基(异丁基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚 (7)

[0370] 向溶解于四氢呋喃1mL中的2-羟基-5-硝基苄基溴 (71mg, 0.31mmol) 的溶液中加入化合物6 (41mg, 0.30mmol) 及三乙胺 (80 μL , 0.60mmol), 在回流条件下搅拌2小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=4:1) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物7 (68.6mg, 91%)。M.p. 78.5-79.8°C. IR (ATR): $\nu=2956, 2873, 1591, 1553, 1509, 1478, 1435, 1402, 1380, 1340, 1305, 1264, 1204, 1142, 1114, 1088, 1053, 982, 966, 897, 881, 870, 822, 795, 761, 746, 714, 535, 523, 481, 465\text{cm}^{-1}$. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.09$ (dd, $J=3.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=3.0$, 1H), 6.82 (d, $J=9.0$, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.62 (q, $J=7.2$, 2H), 2.34 (d, $J=7.5$, 2H), 1.99-1.86 (m, $J=6.6$, 1H), 1.11 (t, $J=6.9$, 3H), 0.96 (d, $J=6.6$, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=165.2, 139.7, 125.3, 124.5, 121.9, 116.3, 61.7, 57.6, 46.7, 25.7, 20.8, 10.0$ ppm. HRMS (ESI (正离子模式)): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$: 253.1547; found 253.1547.

[0371] 2-氯-6-((乙基(异丁基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚 (8)

[0372] 向溶解于乙腈0.9mL及乙酸0.1mL中的化合物7 (40mg, 0.16mmol) 的溶液中加入N-

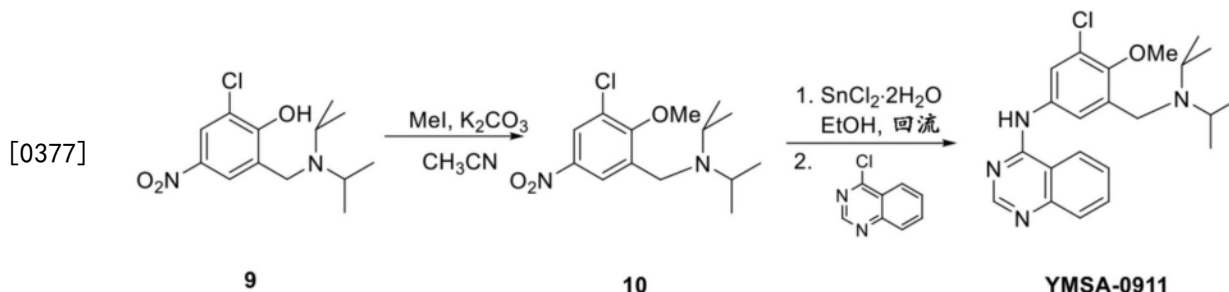
氯代琥珀酰亚胺 (25mg, 0.19mmol), 于室温搅拌21.5小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=2:1~1:5)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物8 (32.8mg, 71%)。M.p. 99.8-102.1°C。IR (ATR): $\nu=3508, 3395, 3093, 2924, 1603, 1583, 1519, 1462, 1422, 1338, 1255, 1208, 1169, 1085, 1051, 979, 940, 899, 865, 799, 752, 742, 710, 639, 557, 542, 521, 472, 417\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.23(\text{d}, \text{J}=2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.84(\text{d}, \text{J}=2.4, 1\text{H}), 3.92(\text{s}, 2\text{H}), 2.73(\text{q}, \text{J}=7.2, 2\text{H}), 2.47(\text{d}, \text{J}=7.5, 2\text{H}), 2.04-1.94(\text{m}, 1\text{H}), 1.18(\text{t}, \text{J}=7.2, 3\text{H}), 1.02(\text{d}, \text{J}=6.6, 6\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=163.6, 137.7, 125.7, 122.9, 121.8, 120.5, 61.4, 57.7, 46.7, 25.5, 20.8, 9.5$ ppm。HRMS (ESI (正离子模式)): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+, \text{C}_{13}\text{H}_{20}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 287.1157; found 287.1157.

[0373] YMSA-0866 (TY-1)

[0374] 向溶解于乙醇1mL中的化合物8 (19mg, 0.06mmol) 的溶液中加入氯化锡二水合物 (45mg, 0.21mmol), 在回流条件下搅拌1.5小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹唑啉 (12mg, 0.07mmol), 再次在回流条件下搅拌2小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物YMSA-0866 (21mg, 84%)。M.p. 137.3-140.2°C。IR (ATR): $\nu=2959, 1620, 1572, 1532, 1499, 1467, 1389, 1356, 1317, 1287, 1237, 1191, 1163, 1125, 1074, 1043, 990, 958, 917, 868, 820, 763, 726, 679, 581, 544, 466, 433, 408\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.74(\text{s}, 1\text{H}), 7.93-7.90(\text{m}, 1\text{H}), 7.83-7.78(\text{m}, 2\text{H}), 7.60-7.53(\text{m}, 2\text{H}), 7.30(\text{d}, \text{J}=2.7\text{Hz}, 1\text{H}), 7.22(\text{s}, 1\text{H}), 3.81(\text{s}, 2\text{H}), 2.62(\text{q}, \text{J}=7.2, 2\text{H}), 2.34(\text{d}, \text{J}=7.5, 2\text{H}), 1.93(\text{m}, 1\text{H}), 1.11(\text{t}, \text{J}=7.2, 3\text{H}), 0.98(\text{d}, \text{J}=6.6, 6\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=157.7, 155.0, 151.6, 150.0, 132.9, 129.3, 129.0, 126.6, 123.4, 121.6, 120.7, 120.1, 114.9, 62.0, 58.1, 46.8, 25.8, 21.0, 10.2$ ppm。HRMS (ESI (正离子模式)): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+, \text{C}_{21}\text{H}_{26}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$: 385.1790; found 385.1788.

[0375] [实施例34] YMSA-0911的合成

[0376] [化学式34]



[0378] N-(3-氯-2-甲氧基-5-硝基苄基)-N-异丙基丙-2-胺 (10)

[0379] 向溶解于乙腈4mL中的化合物9 (57.3mg, 0.2mmol) 的溶液中加入碳酸钾 (138mg, 1mmol) 及碘甲烷 (62 μL , 1mmol), 在回流条件下搅拌3小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后

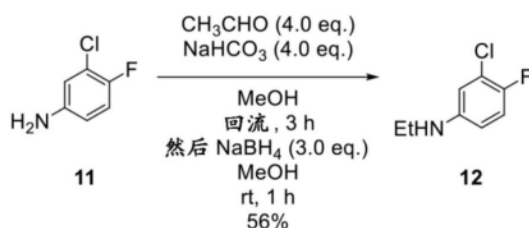
加入H₂O,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=9:1)对得到的混合物进行纯化,以无色油状物质的形式分离出化合物10(49.2mg,82%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃/TMS): δ =8.47(d,J=2.4Hz,1H),8.12(d,J=2.1Hz,1H),3.93(s,3H),3.72(s,2H),3.05(sept,J=6.6Hz,1H),1.04(d,J=6.6Hz,12H)ppm.HRMS(ESI⁺):calcd for [M+H]⁺,C₁₄H₂₂ClN₂O₃:301.1319;found:301.1313.

[0380] YMSA-0911(TTn-146)

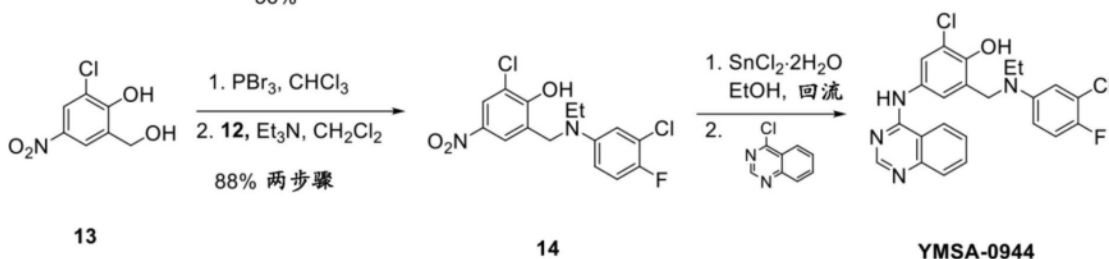
[0381] 向溶解于乙醇1.5mL中的化合物10(28mg,0.09mmol)的溶液中加入氯化锡二水合物(81mg,0.36mmol),在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹啉(30mg,0.18mmol),再次在回流条件下搅拌3小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物YMSA-0911(95mg,quant.)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃/TMS): δ =8.80(s,1H),7.95-7.89(m,3H),7.85-7.79(m,1H),7.67(d,J=3.0Hz,1H),7.61-7.56(m,1H),7.41(s,1H),3.86(s,3H),3.76-3.73(m,2H),3.12-3.01(m,1H),1.06(d,J=6.6Hz,12H)ppm.HRMS(ESI⁺):calcd for [M+H]⁺,C₂₂H₂₈ClN₄O:399.1952;found 399.1947.

[0382] [实施例35]YMSA-0944的合成

[0383] [化学式35]



[0384]



[0385] 3-氯-N-乙基-4-氟苯胺(12)

[0386] 向溶解于甲醇6mL中的化合物11(500.0mg,3.4mmol)的溶液中加入碳酸氢钠(1154.1mg,13.7mmol)及乙醛(776 μ L,13.7mmol),在回流条件下搅拌3小时。冷却至室温后,在减压下将溶剂及乙醛蒸馏除去。向得到的残余物中加入甲醇15mL及硼氢化钠(390.4mg,10.3mmol),于室温搅拌1小时。确认反应结束后,将反应液缓慢地加入乙酸乙酯与2M盐酸的混合物中,用2N盐酸将有机相萃取后,用5N氢氧化钠水溶液将得到的水相中和至pH 11。用氯仿将中和的水相萃取3次后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷)对得到的混合物进行纯化,以无色油的形式分离出化合物12(336.7mg,56%)。IR(ATR): ν =3420,2972,2876,1612,1503,1452,1396,1323,1260,1219,1148,1099,1063,1046,946,923,840,799,781,742,702,689,584,518,443,418cm⁻¹

^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=6.93$ (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=6.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.41 (td, $J=9.0, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.48 (brs, 1H), 3.09 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=150.8$ (d, $J_{\text{C,F}}=235.7\text{Hz}$), $145.5, 121.0$ (d, $J_{\text{C,F}}=18.2\text{Hz}$), 116.8 (d, $J_{\text{C,F}}=22.0\text{Hz}$), $113.5, 112.1$ (d, $J_{\text{C,F}}=5.8\text{Hz}$), $38.9, 14.7$ ppm; HRMS (ESI positive): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_8\text{H}_{10}^{35}\text{ClFN}$: 174.0480; found 178.0480.

[0387] 2-氯-6-(((3-氯-4-氟苯基)(乙基)氨基)甲基)-4-硝基苯酚 (14)

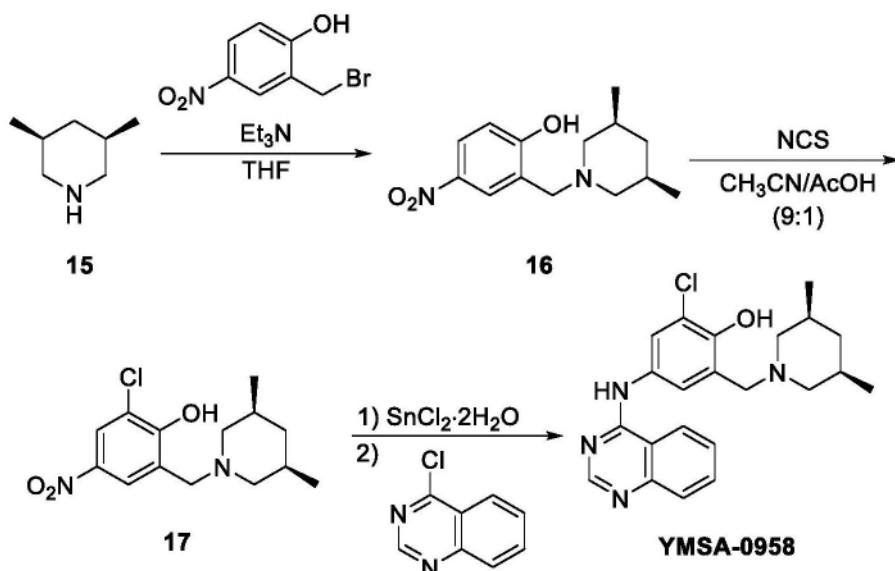
[0388] 向溶解于氯仿1mL中的化合物13 (61.1mg, 0.3mmol) 的溶液中加入 PBr_3 (85.5 μL , 0.90mmol), 于室温搅拌16小时。确认反应结束后, 用氯仿将反应液稀释, 用水及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。将得到的混合物 (264.6mg) 溶解于二氯乙烷1mL中, 加入三乙胺 (125 μL , 0.90mmol) 及12 (78.1mg, 0.45mmol) 的二氯甲烷溶液 (2mL), 于室温搅拌2小时。确认反应结束后, 用氯仿将反应液稀释, 用1N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=5:1) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物14 (94.3mg, 0.26mmol, 88% for steps)。M.p. 101-102 $^\circ\text{C}$. IR (ATR): $\nu=3403, 3102, 2979, 2936, 1610, 1584, 1504, 1466, 1440, 1398, 1376, 1325, 1284, 1271, 1223, 1193, 1178, 1130, 1068, 1049, 981, 941, 922, 896, 868, 842, 794, 742, 722, 681, 560, 524, 490, 443, 413\text{cm}^{-1}$. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.23$ (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), $7.07-7.15$ (m, 2H), $6.92-6.97$ (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.23 (q, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 1.11 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=158.6, 154.8$ (d, $J_{\text{C,F}}=244.9\text{Hz}$), $153.6, 144.1$ (d, $J_{\text{C,F}}=2.9\text{Hz}$), $140.4, 125.2, 123.3, 122.6$ (d, $J=9.6\text{Hz}$), $122.0, 121.8, 121.5, 120.4$ (d, $J_{\text{C,F}}=6.7\text{Hz}$), 117.3 (d, $J_{\text{C,F}}=21.1\text{Hz}$), $55.8, 49.1, 11.3$ ppm; HRMS (ESI positive): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{14}^{35}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$: 359.0360; found 359.0359.

[0389] YMSA-0944

[0390] 向溶解于2mL乙醇中的化合物14 (78.0mg, 0.22mmol) 的溶液中加入氯化锡二水合物 (147.0mg, 0.65mmol), 在回流条件下搅拌30分钟。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹啉 (46.4mg, 0.28mmol), 再次在回流条件下搅拌4小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=10:1~2:1, 1% 三乙胺) 及分取用TLC (己烷: 乙酸乙酯=3:1, 1% 三乙胺) 对得到的混合物进行纯化, 以淡黄色固体的形式分离出化合物YMSA-0911 (7.1mg, 7%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.72$ (s, 1H), $7.78-7.93$ (m, 4H), 7.55 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=6.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.33 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.15 (t, $J=7.2\text{Hz}$,) ppm; HRMS (ESI positive): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}^{35}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}$: 457.0993; found 457.0992.

[0391] [实施例36] YMSA-0958的合成

[0392] [化学式36]



[0393]

[0394] 2-(((3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-4-硝基苯酚 (16)

[0395] 向溶解于四氢呋喃2mL中的2-羟基-5-硝基苄基溴 (153mg, 0.66mmol) 的溶液中加入化合物15 (89.5mg, 0.79mmol) 及三乙胺 (202 μ L, 1.5mmol), 在回流条件下搅拌2小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=1:1) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色油状物质的形式分离出化合物16 (173mg, 99%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃/TMS): δ =8.09 (dd, J=2.7, 9.0Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.90 (d, J=9.0Hz, 2H), 1.81-1.66 (m, 5H), 0.89 (d, J=6.0Hz, 6H), 0.69-0.58 (m, 1H) ppm. HRMS (ESI⁺): calcd for [M+H]⁺, C₁₄H₂₁N₂O₃: 265.1552; found 265.1544.

[0396] 2-氯-6-(((3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-4-硝基苯酚 (17)

[0397] 向溶解于乙腈3mL中的化合物16 (154mg, 0.58mmol) 的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺 (93mg, 0.70mmol), 于室温搅拌13小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入10% 硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=1:1) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物17 (34mg, 19%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃/TMS): δ =8.23 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.83 (d, J=3.0Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.98 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.85-1.82 (m, 5H), 0.91 (d, J=5.7Hz, 6H), 0.67-0.66 (m, 1H) ppm.

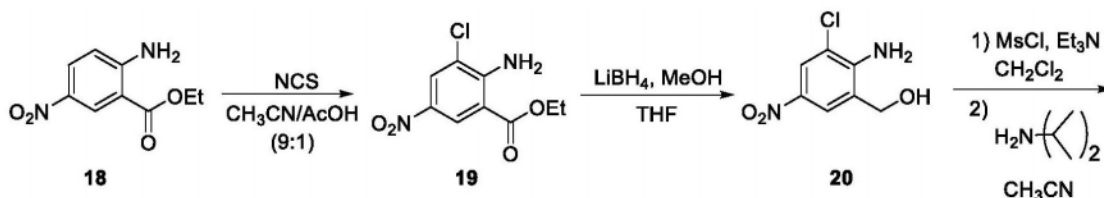
[0398] YMSA-0958

[0399] 向溶解于2mL乙醇中的化合物17 (29.8mg, 0.10mmol) 的溶液中加入氯化锡二水合物 (90.4mg, 0.40mmol), 在回流条件下搅拌1.5小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹啉 (33mg, 0.20mmol), 再次在回流条件下搅拌2.5小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入3N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=1:1) 对得到的残余物进行纯化, 以淡黄色固体的形式分离出化合物YMSA-0958 (34.6mg, 87%)。M. p. 48-49 $^{\circ}$ C. IR (ATR): ν =2955, 2911, 1619, 1574, 1537, 1498, 1466,

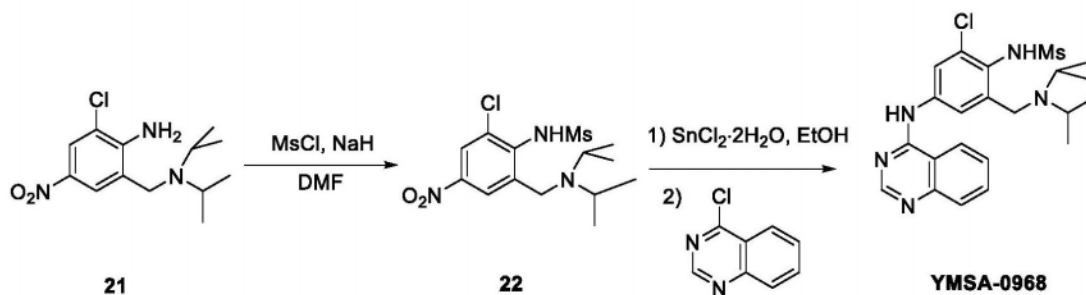
1405, 1357, 1319, 1228, 1125, 1967, 999, 962, 921, 899, 868, 819, 796, 777, 761, 732, 684, 654, 594, 547, 519, 503, 467, 446, 417 ppm. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.74$ (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.95 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.62 (m, 5H), 0.88 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 0.67-0.59 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=165.2, 125.2, 124.6, 121.3, 116.4, 61.0, 60.3, 41.4, 31.1, 19.2$ ppm. HRMS (ESI $^+$): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}$: 397.1795; found 397.1789.

[0400] [实施例37] YMSA-0968的合成

[0401] [化学式37]



[0402]



[0403] 2-氨基-3-氯-5-硝基苯甲酸乙酯 (19)

[0404] 向溶解于乙腈9mL及乙酸1mL中的化合物18 (538mg, 2.54mmol) 的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺 (340mg, 2.54mmol), 于室温搅拌8小时。向反应溶液中进一步加入N-氯代琥珀酰亚胺 (340mg, 2.54mmol), 于室温搅拌13小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入10% 硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=5:1) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物19 (604mg, 97%)。M. p. 145-146°C. IR (ATR): $\nu=3470, 3339, 3103, 2988, 1851, 1804, 1695, 1603, 1585, 1557, 1505, 1467, 1429, 1374, 1314, 1251, 1220, 1141, 1115, 1081, 1025, 938, 929, 906, 874, 823, 793, 742, 710, 662, 600, 507, 461\text{cm}^{-1}$. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.79$ (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.41 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=166.4, 151.0, 136.2, 128.5, 126.9, 120.0, 110.2, 61.8, 14.2$ ppm. HRMS (ESI $^+$): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4$: 245.0329; found 245.0328.

[0405] 2-氨基-3-氯-5-硝基苯基甲醇 (20)

[0406] 向溶解于四氢呋喃2mL中的化合物19 (490mg, 2mmol) 的溶液中加入处于THF中的 LiBH_4 (2M溶液, 1.5mL, 3mmol) 及甲醇 (125 μL , 3mmol), 于室温搅拌1小时。确认反应结束后, 加入甲醇, 直至不产生发泡。将溶剂蒸馏除去后, 向得到的残余物中加入乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=1:1) 对得到的混合物进行纯化, 以无色固体的形式分离出化合物20 (305mg, 76%)。M. p. 158-159°C. IR (ATR): $\nu=3400, 3300, 3100, 2900, 1800, 1600, 1500, 1400, 1300, 1200, 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100\text{cm}^{-1}$.

=3521, 3417, 3336, 3233, 3099, 2867, 1651, 1597, 1577, 1484, 1457, 1439, 1395, 1297, 1220, 1188, 1105, 1054, 979, 947, 896, 855, 821, 743, 734, 628, 543, 480 cm^{-1} . ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): δ =8.06 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.46 (d, J =4.5Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): δ =147.9, 135.7, 126.3, 123.8, 121.5, 115.9, 59.7 ppm. HRMS (ESI $^+$): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_3$: 203.0223; found 203.0224.

[0407] 2-氯-6-((乙基(异丙基)氨基)甲基)-4-硝基苯胺 (21)

[0408] 向溶解于二氯甲烷5mL中的化合物20 (101mg, 0.5mmol) 的溶液中加入三乙胺 (416 μL , 3mmol) 及甲磺酰氯 (155 μL , 2mmol), 于室温搅拌1.5小时。确认反应结束后, 加入1N盐酸及二氯甲烷。用饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去。在减压下将溶剂蒸馏除去, 得到甲磺酰化物 (118mg, 85%)。将得到的甲磺酰化物溶解于乙腈 (4mL) 中, 加入二异丙胺 (295 μL , 2.1mmol), 于室温搅拌1小时。将溶剂蒸馏除去后, 利用硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=4:1) 进行纯化, 以无色固体的形式分离出化合物21 (68mg, 56%)。

[0409] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): δ =8.15 (d, J =2.7Hz, 1H), 7.90 (d, J =2.1Hz, 1H), 6.47 (br, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.08-2.99 (m, 2H), 1.07 (m, 12H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): δ =150.1, 137.3, 124.5, 123.0, 49.2, 47.3, 29.7, 20.0 ppm. HRMS (ESI $^+$): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 286.1322; found 286.1319.

[0410] N-(2-氯-6-((乙基(异丙基)氨基)甲基)-4-硝基苯基)甲磺酰胺 (22)

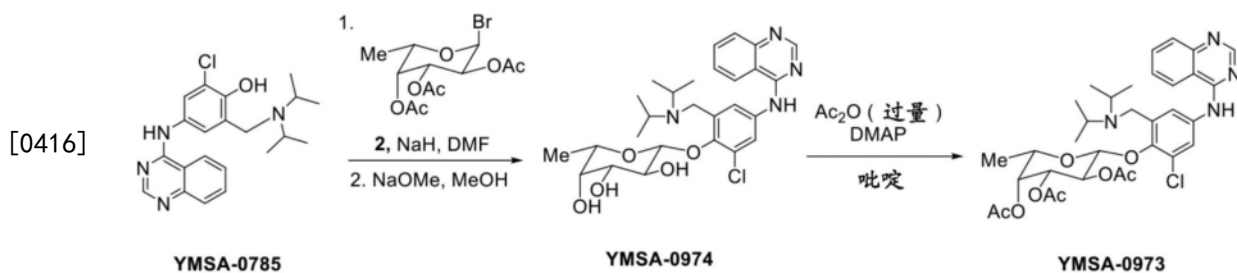
[0411] 向溶解于二甲基甲酰胺0.5mL中的化合物21 (28.6mg, 0.1mmol) 的溶液中加入氢氧化钠 (4.4mg, 0.1mmol), 搅拌30分钟。向反应溶液中加入甲磺酰氯 (7.7 μL , 0.1mmol), 进一步于室温搅拌34小时。确认反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液及乙酸乙酯。用饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去。将溶剂蒸馏除去后, 利用硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=10:1) 进行纯化, 以无色固体的形式分离出化合物22 (14mg, 39%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): δ =8.27 (d, J =2.4Hz, 1H), 8.02 (d, J =2.4Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.27-3.14 (m, 3H), 1.15 (d, J =6.6Hz, 12H)。

[0412] YMSA-0968

[0413] 向溶解于乙醇1mL中的化合物22 (13.5mg, 0.037mmol) 的溶液中加入氯化锡二水合物 (33.6mg, 0.15mmol), 在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹啉 (14.4mg, 0.087mmol), 再次在回流条件下搅拌1小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入3N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 对得到的残余物进行纯化, 以淡黄色固体的形式分离出化合物YMSA-0968 (6.1mg, 36%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): δ =8.80 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 3H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.36 (m, 3H), 3.12-3.03 (m, 2H), 1.05 (d, J =6.6Hz, 12H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): δ =157.8, 155.0, 151.7, 149.9, 132.9, 129.3, 128.9, 126.6, 123.6, 122.7, 121.6, 120.7, 120.3, 61.6, 60.5, 41.5, 31.1, 19.3 ppm.

[0414] [实施例38] YMSA-0973的合成

[0415] [化学式38]



[0417] YMSA-0974

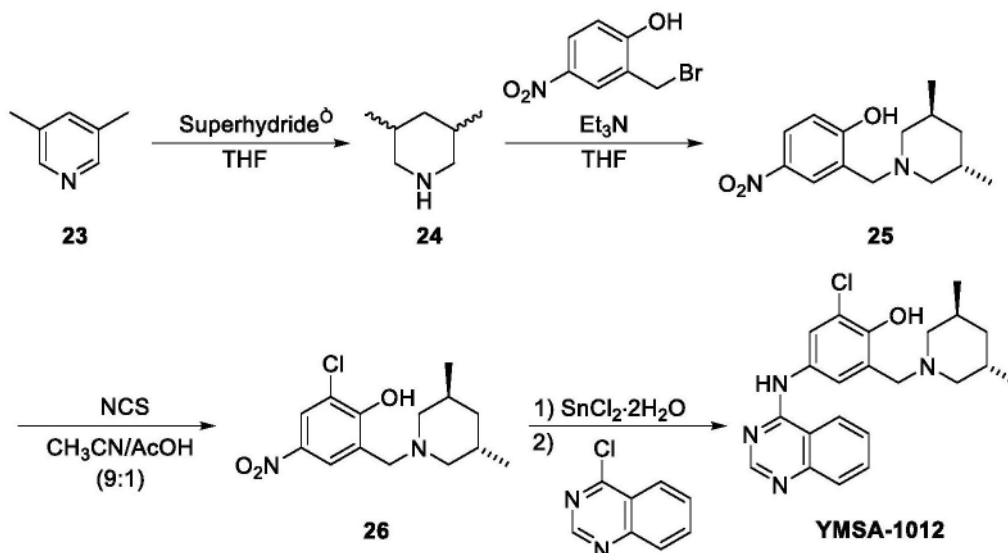
[0418] 向溶解于二甲基甲酰胺0.5mL中的化合物YMSA-0785 (35.0mg, 0.091mmol) 的溶液中加入氢化钠(在石蜡油中55%, 4.4mg, 0.10mmol), 于室温搅拌15分钟。之后, 加入2的DMF溶液(0.5mL), 于室温搅拌6小时。之后, 于80℃搅拌12小时。冷却至室温后, 在减压下将溶剂蒸馏除去。用氯仿将得到的残余物稀释, 用水及饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯=2:1~1:1, 1%Et₃N)对得到的残余物进行纯化, 得到包含脱保护体的混合物(18mg)。将得到的混合物(18mg)溶解于mL的甲醇中, 加入甲醇钠, 于室温反应1小时。将溶剂蒸馏除去后, 利用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇=50:1~10:1, 1%Et₃N)对得到的残余物进行纯化, 以无色固体的形式得到化合物YMSA-0974(8.4mg, 两步骤收率为17%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD/TMS): δ=8.40(d, J=8.8Hz, 1H), 8.01(d, J=2.4Hz, 1H), 7.85-7.87(m, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 7.74(d, J=2.4Hz, 1H), 7.64-7.66(m, 1H), 4.92(d, J=8.0Hz, 1H), 4.05(d, J=17.2Hz, 1H), 3.85(dd, J=9.8, 7.4Hz, 1H), 3.56-3.65(m, 3H), 1.23(d, J=6.4Hz, 3H), 1.09(d, J=6.0Hz, 12H) ppm; HRMS(ESI positive): calcd for [M+H]⁺, C₂₇H₃₆ClN₄O₅: 531.2369; found 531.2369.

[0419] YMSA-0973

[0420] 向溶解于吡啶0.15mL中的YMSA-0974(5.8mg, 0.011mmol)中添加乙酸酐(150μL, 1.59mmol)及二甲基氨基吡啶(1.3mg, 1.1μmol), 在室温下搅拌24小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=2:1, 1%Et₃N)对得到的残余物进行纯化, 以无色固体的形式得到化合物YMSA-0973(7.0mg, 0.011mmol, 98%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃/TMS): δ=8.78(s, 1H), 8.02(d, J=2.7Hz, 1H), 7.92-7.95(m, 2H), 7.80-7.85(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.56-7.62(m, 1H), 7.48(brs, 1H), 5.51(dd, J=10.5, 7.8Hz, 1H), 5.25(d, J=2.7Hz, 1H), 5.11-5.16(m, 2H), 4.02(d, J=18.3Hz, 1H), 3.68-3.76(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.16(d, J=6.3Hz, 3H), 1.05(d, J=6.3Hz, 6H), 1.03(d, J=6.0Hz, 6H) ppm; HRMS(ESI positive): calcd for [M+H]⁺, C₃₃H₄₂³⁵CIN₄O₈: 657.2686; found 657.2685.

[0421] [实施例39] YMSA-1012的合成

[0422] [化学式39]



[0423]

[0424] 2-((反式-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-4-硝基苯酚 (25)

[0425] 向溶解于四氢呋喃20mL中的3,5-二甲基吡啶23 (2.3mL, 20mmol) 的溶液中加入处于THF中的superhydride™ (1M溶液, 60mL, 60mmol), 于室温搅拌14小时。确认反应结束后, 加入甲醇, 直至不产生发泡。将得到的混合物用乙醚稀释, 加入1N盐酸进行萃取。将水层用3N氢氧化钠水溶液中和后, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 得到24的混合物2.72g。将得到的混合物1.35g溶解于四氢呋喃10mL中, 加入三乙胺 (2.8mL, 20mmol) 及2-羟基-5-硝基苄基溴 (1.15g, 5mmol), 在回流条件下搅拌11小时。确认反应结束后, 将溶剂蒸馏除去, 用乙酸乙酯稀释残余物。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。将得到的混合物用乙醚稀释, 加入盐酸二氧杂环己烷溶液直至产生沉淀, 用冰进行冷却。将得到的沉淀用乙醚清洗后, 在减压下将溶剂蒸馏除去。将得到的白色固体溶解于水中, 利用HPLC (流动相: 0.1% TFA水溶液/0.1% TFA乙腈溶液=85/15) 进行纯化。冷冻干燥后, 以白色固体的形式得到25 (34.2mg, 1%) 及顺式体 (29.5mg, 1%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃/TMS): 8.09 (dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.92 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.90 (d, J=8.4Hz, 2H), 1.81-1.66 (m, 5H), 0.99 (brs, 1H), 0.89 (d, J=5.7Hz, 6H) ppm.

[0426] 2-氯-6-((反式-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-4-硝基苯酚 (26)

[0427] 向溶解于乙腈1.8mL及乙酸0.2mL中的化合物25 (34.2mg, 0.13mmol) 的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺 (20.8mg, 0.16mmol), 于室温搅拌5.5小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入10% 硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=1:1) 对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物26 (21.3mg, 55%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃/TMS): δ=8.23 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.88 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.4Hz, 1H), 2.10-2.04 (m, 5H), 1.03 (br, 9H) ppm.

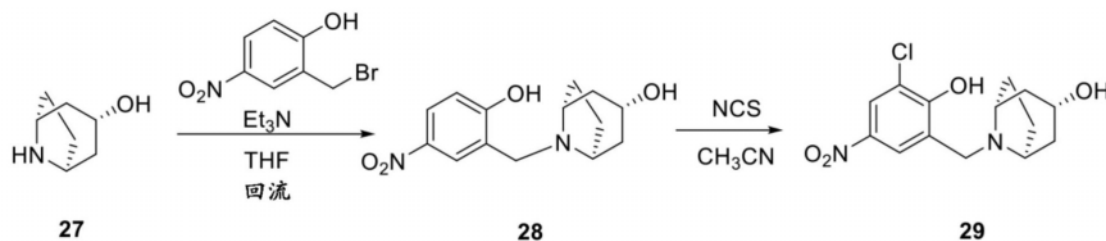
[0428] YMSA-1012

[0429] 向溶解于2mL乙醇中的化合物26 (21.3mg, 0.07mmol) 的溶液中加入氯化锡二水合

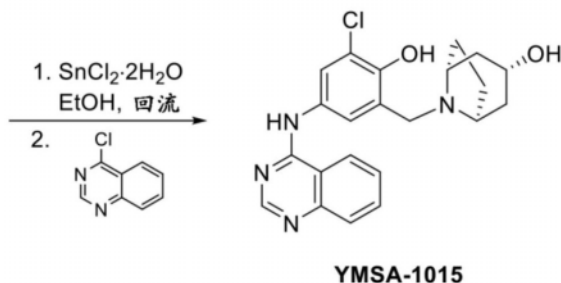
物(64mg, 0.29mmol), 在回流条件下搅拌1.5小时。冷却至室温后, 向反应液中加入4-氯喹唑啉(23mg, 0.14mmol), 再次在回流条件下搅拌1.5小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入2N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷: 乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化, 以淡黄色固体的形式分离出化合物YMSA-1012(26.1mg, 93%)。M.p. 89-90°C。IR (ATR): $\nu=2924, 2162, 1620, 1572, 1533, 1499, 1468, 1394, 1357, 1235, 1122, 1067, 1027, 995, 960, 917, 868, 820, 765, 727, 679, 590, 557, 537, 498, 466, 433, 416\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.74$ (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 3.80 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=3.57$, 1H), 2.05 (br, 4H), 1.37-1.26 (m, 4H), 1.00 (brs, 6H) ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=166.8, 157.7, 154.6, 150.1, 149.5, 133.0, 130.5, 127.8, 126.2, 123.0, 122.9, 122.8, 122.0, 118.5, 60.8, 59.3, 48.6, 37.8, 27.2, 18.7\text{ppm}$ 。HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}$: 397.1795; found 397.1790.

[0430] [实施例40] YMSA-1015的合成

[0431] [化学式40]



[0432]



[0433] 3-(2-羟基-5-硝基苄基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-醇(28)

[0434] 向溶解于4mL四氢呋喃中的2-羟基-5-硝基苄基溴(0.23g, 1.0mmol)的溶液中加入27(152mg, 1.2mmol)及三乙胺(0.31mL, 2.2mmol), 在回流条件下搅拌3小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯: 甲醇=4:1)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物28(0.26g, 94%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.10$ (dd, $J=8.7, 2.7$, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.82 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 4H), 1.88-1.83 (m, 2H)。

[0435] 3-(3-氯-2-羟基-5-硝基苄基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-醇(29)

[0436] 向溶解于乙腈9mL及乙酸1mL中的化合物28(260mg, 0.94mmol)的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(151mg, 1.1mmol), 于室温搅拌22小时。在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入

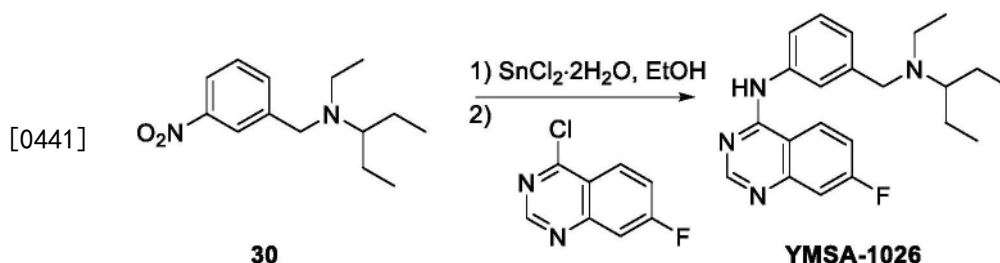
10% 硫代硫酸钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=4:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物29(102mg,35%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$): $\delta=8.05-8.02$ (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.34-2.07 (m, 6H), 1.88-1.84 (m, 2H)。

[0437] YMSA-1015 (TTn-152)

[0438] 向溶解于4mL乙醇中的化合物29 (63mg, 0.2mmol) 的溶液中加入氯化锡二水合物 (0.18g, 0.8mmol), 在回流条件下搅拌1.5小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹唑啉 (66mg, 0.4mmol), 再次在回流条件下搅拌6小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=4:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物YMSA-1015 (95mg, quant.)。M.p. 60-62°C。IR (ATR): $\nu=2926, 1620, 1575, 1531, 1473, 1395, 1357, 1317, 1224, 1125, 1072, 1044, 967, 919, 867, 832, 749, 681, 584, 466, 431, 413\text{cm}^{-1}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.74$ (s, 1H), 7.93 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.58-7.53 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.26-2.16 (m, 6H), 1.83-1.78 (m, 2H)。 $^{13}\text{CNMR}$ (100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=157.7, 154.6, 151.2, 149.5, 132.9, 129.9, 127.7, 126.2, 123.2, 123.1, 122.8, 122.3, 118.7, 115.0, 79.2, 62.1$ (2C), 57.8 (2C), 55.3 (2C), 25.3 (2C) ppm。HRMS (ESI⁺): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_2$: 411.1588; found 411.1584。

[0439] [实施例41] YMSA-1026的合成

[0440] [化学式41]

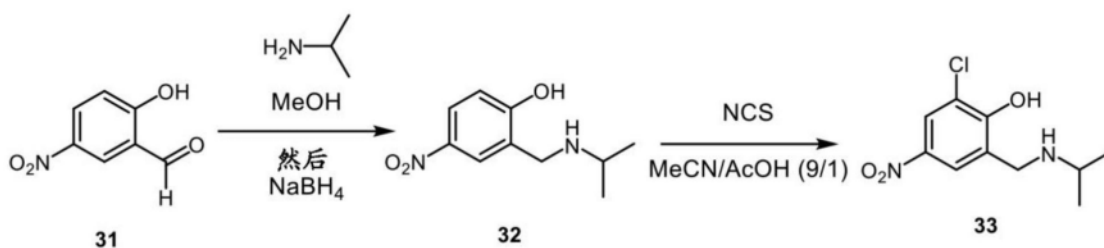


[0442] YMSA-1026 (TTn-152)

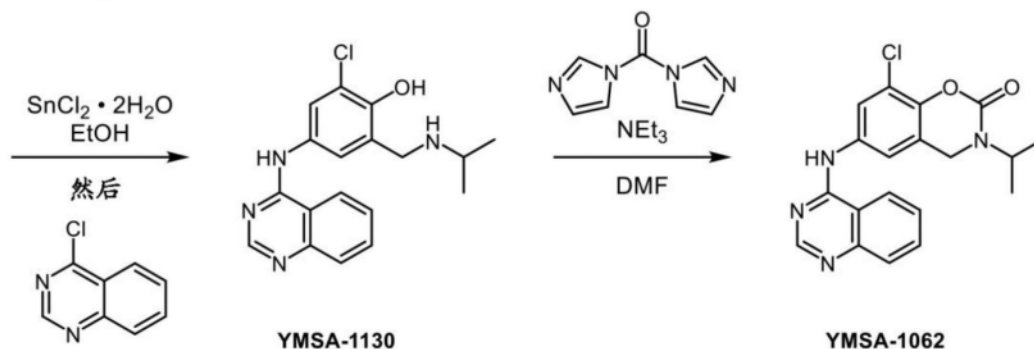
[0443] 向溶解于2mL乙醇中的化合物30 (39.7mg, 0.13mmol) 的溶液中加入氯化锡二水合物 (0.12g, 0.53mmol), 在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹唑啉 (47mg, 0.26mmol), 再次在回流条件下搅拌3小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物YMSA-1026 (46.1mg, 89%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.70$ (s, 1H), 7.84 (dd, $J=5.7, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.62-2.51 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.49-1.39 (m, 3H), 1.15 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.00 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 6H) ppm。

[0444] [实施例42] YMSA-1062的合成

[0445] [化学式42]



[0446]



[0447] 2-((异丙基氨基)甲基)-4-硝基苯酚(32)

[0448] 将化合物31(0.84g, 5.00mmol)溶解于甲醇25mL中,加入异丙胺(0.51mL, 5.95mmol),于室温搅拌1小时。在用冰冷却下,向反应液中加入硼氢化钠(0.23g, 6.04mmol),进而搅拌1小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=5:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物32(1.00g, 95%)。M.p. 182.5-184.4°C。IR(ATR): $\nu=2948, 2718, 2662, 2545, 2491, 1590, 1623, 1590, 1564, 1477, 1443, 1432, 1375, 1255, 1168, 1149, 1123, 1089, 994, 938, 919, 898, 841, 821, 775, 761, 733, 645, 611, 558, 540, 497, 477, 456, 422\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.07(\text{dd}, J=8.9, 3.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.94(\text{d}, J=3.0, 1\text{H}), 6.84(\text{d}, J=9.0, 1\text{H}), 4.10(\text{s}, 2\text{H}), 2.96-2.86(\text{m}, 1\text{H}), 1.18(\text{d}, J=6.0, 6\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=165.4, 140.0, 125.3, 124.3, 122.6, 116.9, 49.7, 48.5, 22.3$ ppm。 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$: 211.1077; found 211.1083。

[0449] 2-氯-6-((异丙基氨基)甲基)-4-硝基苯酚(33)

[0450] 向溶解于乙腈22.8mL及乙酸2.53mL中的化合物32(0.85g, 4.04mmol)的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(0.59g, 4.46mmol),于室温搅拌2天。在减压下将溶剂蒸馏除去,然后向得到的混合物中加入甲醇。将产生的沉淀滤出,用甲醇清洗后,以黄色固体的形式分离出化合物33(0.26mg, 26%)。M.p. 222.0-224.0°C。IR(ATR): $\nu=3148, 2975, 2295, 1586, 1563, 1480, 1456, 1435, 1391, 1348, 1298, 1280, 1209, 1167, 1131, 1089, 11077, 1018, 1004, 963, 923, 906, 883, 858, 849, 826, 782, 760, 746, 719, 657, 581, 535, 472, 446\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(300MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$): $\delta=8.18(\text{d}, J=3.0\text{Hz}, 1\text{H}), 8.06(\text{d}, J=3.0, 1\text{H}), 4.13(\text{s}, 2\text{H}), 3.42-3.294(\text{m}, 1\text{H}), 1.37(\text{d}, J=6.6, 6\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, DMSO/TMS): $\delta=172.3, 128.5, 127.2, 126.4, 123.2, 120.4, 49.7, 45.9, 19.2$ ppm。HRMS(ESI(正离子模式)): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 245.0687; found 245.0686。

[0451] YMSA-1130(TY-3)

[0452] 向溶解于3mL乙醇中的化合物33(10mg, 0.04mmol)的溶液中加入氯化锡二水合物(46mg, 0.20mmol),在回流条件下搅拌4小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹啉

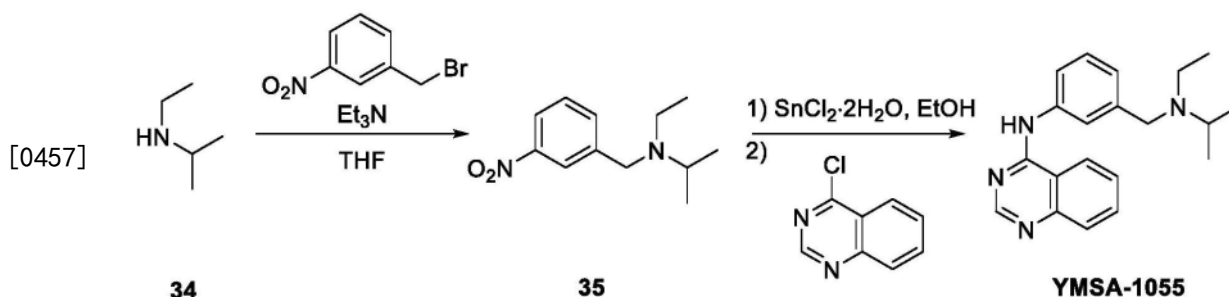
(14mg, 0.08mmol), 再次在回流条件下搅拌2小时。确认反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(氯仿: 甲醇=5:1)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物YMSA-1130 (16mg, quant.)。M.p. 107.1-110.2 °C。IR (ATR): $\nu=3184, 2975, 1621, 1601, 1576, 1530, 1498, 1465, 1393, 1367, 1321, 1287, 1252, 1230, 1154, 1136, 1125, 1078, 1014, 977, 948, 926, 906, 866, 850, 820, 808, 756, 746, 675, 592, 551, 516, 485, 471, 427\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.73$ (s, 1H), 7.93-7.78 (m, 3H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.35 (d, $J=2.4\text{Hz}$ 1H), 4.06 (s, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.01 (s br, 1H), 1.21 (d, 6H) ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CHCl_3/TMS): $\delta=158.0, 155.0, 152.1, 149.9, 133.1, 129.2, 128.8, 126.7, 124.1, 123.9, 121.9, 121.2, 115.0, 50.0, 48.6, 22.3$ ppm。HRMS (ESI (正离子模式)): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$: 343.1320; found 343.1420.

[0453] YMSA-1062 (TY-4)

[0454] 向溶解于1mL二甲基甲酰胺中的YMSA-1130 (0.510g, 0.15mmol) 中加入羰基二咪唑 (0.25g, 0.15mmol) 及三乙胺 (25.3 μL , 0.18mmol), 于80°C搅拌20小时。确认反应结束后, 加入水, 用乙醚进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后, 使用硫酸钠进行干燥, 通过过滤将固体除去, 在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(氯仿: 甲醇=10:1)对得到的混合物进行纯化, 以黄色固体的形式分离出化合物YMSA-1062 (12.4mg, 23%)。M.p. 261.2-269.1 °C。IR (ATR): $\nu=3388, 3119, 2968, 1698, 1625, 1609, 1569, 1533, 1489, 1470, 1438, 1416, 1394, 1372, 1353, 1328, 1310, 1280, 1251, 1227, 1210, 1192, 1141, 1132, 1073, 1047, 990, 968, 917, 896, 874, 864, 820, 792, 765, 737, 705, 677, 662, 615, 596, 583, 539, 511, 502, 482, 468, 438, 403\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.80$ (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.30 (d, $J=6.7\text{Hz}$ 6H) ppm。 ^{13}C NMR (100MHz, CHCl_3/TMS): $\delta=157.7, 154.9, 150.3, 150.0, 142.6, 135.0, 133.5, 129.4, 127.3, 123.0, 121.6, 120.6, 119.9, 117.9, 115.3, 48.4, 41.4, 19.3$ ppm。HRMS (ESI (正离子模式)): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$: 369.1113; found 369.1109.

[0455] [实施例43] YMSA-1055的合成

[0456] [化学式43]



[0458] N-乙基-N-(3-硝基苄基)丙-2-胺 (35)

[0459] 向溶解于2mL四氢呋喃中的3-硝基苄基溴 (216mg, 1.0mmol) 的溶液中加入化合物 34 (145 μL , 1.2mmol) 及三乙胺 (306 μL , 2.2mmol), 在回流条件下搅拌1小时。确认反应结束后, 在减压下将溶剂蒸馏除去, 然后加入3N氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水

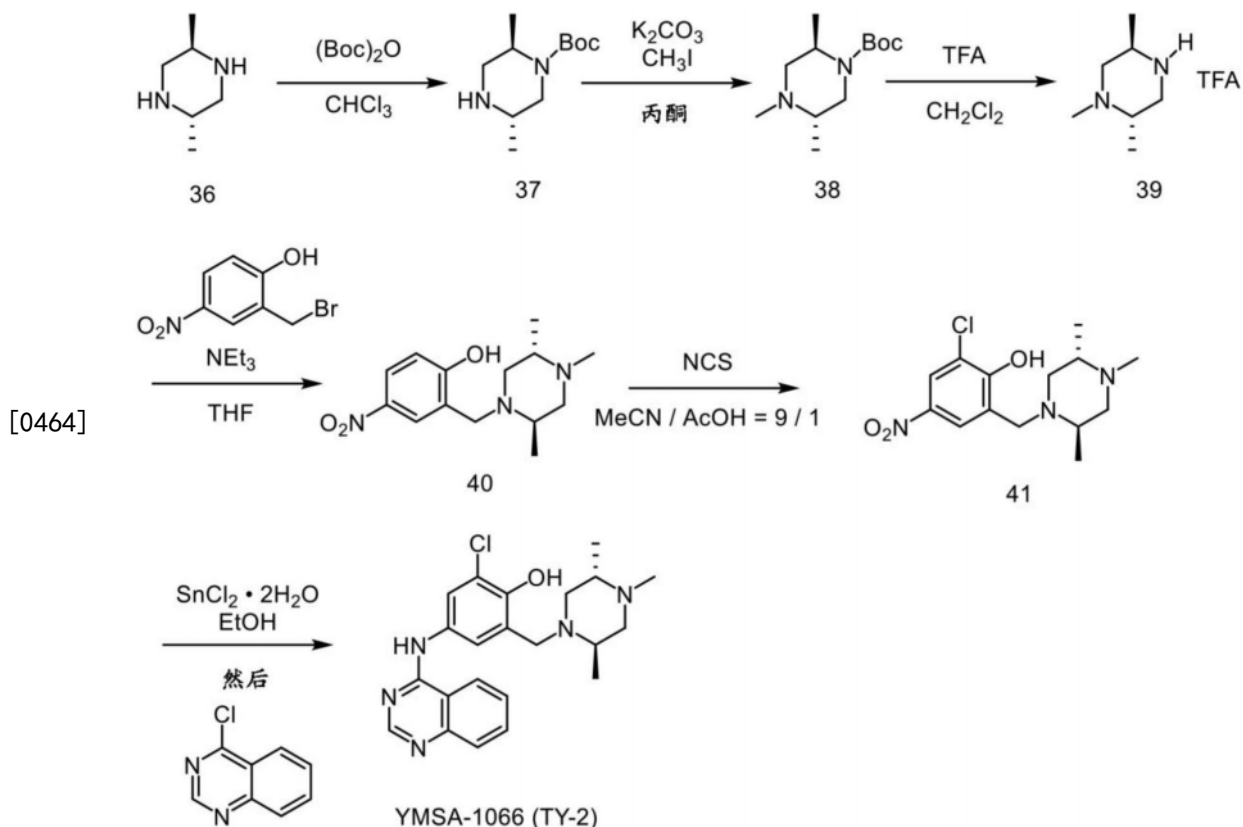
水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化,以淡黄色油的形式分离出化合物35(120mg,54%)。

[0460] YMSA-1055

[0461] 向溶解于5mL乙醇中的化合物35(120mg,0.54mmol)的溶液中加入氯化锡二水合物(0.49g,2.15mmol),在回流条件下搅拌2小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹唑啉(178mg,1.1mmol),再次在回流条件下搅拌2小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物YMSA-1055(135mg,78%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃/TMS): δ =8.78(s,1H),7.91(t,J=9.6Hz,2H),7.84-7.76(m,2H),7.61-7.55(m,2H),7.44(s,1H),7.36(t,J=7.5Hz,1H),7.16(d,J=8.1Hz,1H),3.60(s,1H),3.03(sept,J=6.6Hz,1H),2.51(q,J=6.6Hz,2H),1.06-1.00(m,9H)。¹³CNMR(100MHz,CDCl₃/TMS): δ =158.0,154.7,149.9,142.1,139.1,133.1,128.2,128.0,126.4,123.8,123.2,122.3,121.0,115.4,53.1,49.2,43.3,18.1,14.2ppm。

[0462] [实施例44]YMSA-1066的合成

[0463] [化学式44]



[0465] (±)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(37)

[0466] 在用冰冷却下向化合物36(0.50g,4.5mmol)的氯仿溶液(250mL)中滴加(Boc)₂O(0.53g,2.4mmol)的氯仿(200mL)溶液,搅拌23小时。确认反应结束后,加入水,然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,

在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(氯仿:甲醇=25:1~3:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物37(0.32g,62%)。IR(ATR): $\nu=3333,2972,2932,1679,1456,1414,1364,1339,1317,1247,1149,1119,1099,1059,1037,936,866,815,752,665,592,522,455,408\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=4.16-4.06(\text{m}, 1\text{H}), 3.55(\text{dd}, J=15, 2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 3.24-3.08(\text{m}, 3\text{H}), 2.48(\text{dd}, J=13, 3, 1\text{H}), 1.46(\text{s}, 9\text{H}), 1.21(\text{d}, J=6.6, 3\text{H}), 1.17(\text{d}, J=6.9, 3\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=155.4, 79.3, 47.2, 46.8, 44.0, 43.5, 28.4, 17.1, 15.3$ ppm。HRMS(ESI(正离子模式)): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+, \text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 215.1753; found 215.1754.

[0467] (±)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(38)

[0468] 将化合物37(0.20g, 0.93mmol)溶解于15.5mL丙酮中,加入碘甲烷(0.11mL, 1.8mmol)及碳酸钾(0.14mg, 1.0mmol),于室温搅拌1小时。确认反应结束后,加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=4:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色油的形式分离出化合物38(0.15g, 73%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=4.22-4.18(\text{m}, 1\text{H}), 8.10-8.04(\text{m}, 1\text{H}), 3.63(\text{dd}, J=13, 1.2, 1\text{H}), 3.23(\text{dd}, J=13, 3.6, 1\text{H}), 2.83-2.79(\text{m}, 1\text{H}), 2.71-2.63(\text{m}, 1\text{H}), 2.27(\text{s}, 3\text{H}), 2.22-2.18(\text{m}, 1\text{H}), 1.46(\text{s}, 9\text{H}), 1.25(\text{d}, J=6.9, 3\text{H}), 0.93(\text{d}, J=6.6, 3\text{H})$ ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=155.4, 79.2, 53.4, 52.1, 46.8, 44.4, 42.8, 28.4, 16.4, 7.38$ ppm。HRMS(ESI(正离子模式)): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+, \text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 229.1911; found 229.1911.

[0469] (±)-1,2,5-三甲基哌嗪(39)

[0470] 将化合物38(0.12g, 0.52mmol)溶解于6mL的二氯甲烷中,加入三氟乙酸(6mL),于室温搅拌1小时。确认反应结束后,将溶剂蒸馏除去,以无色固体的形式分离出化合物39(0.28g, quant.)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$): $\delta=3.79-3.66(\text{m}, 3\text{H}), 3.54-3.44(\text{m}, 1\text{H}), 3.28-3.11(\text{m}, 1\text{H}), 2.97(\text{s}, 3\text{H}), 1.45(\text{d}, 6.3, 1\text{H}), 1.40(\text{d}, 6.3, 3\text{H})$ ppm。HRMS(ESI(正离子模式)): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+, \text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_2$: 129.1386; found 129.1386.

[0471] 4-硝基-2-(((±)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-基)甲基)苯酚(40)

[0472] 向溶解于1mL四氢呋喃中的2-羟基-5-硝基苄基溴(0.13g, 0.56mmol)的溶液中加入39(0.20g, 0.84mmol)及三乙胺(240 μL , 1.68mmol),在回流条件下搅拌1小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物40(81.6mg, 52%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=8.09(\text{dd}, J=9.0, 2.7\text{Hz}, 1\text{H}), 7.93(\text{d}, J=2.7, 1\text{H}), 6.83(\text{d}, J=8.7, 1\text{H}), 4.43(\text{d}, J=15, 1\text{H}), 3.33(\text{d}, J=14, 1\text{H}), 2.83(\text{dd}, J=12, 2.7, 1\text{H}), 2.74(\text{dd}, J=11, 1.8, 1\text{H}), 2.65-2.61(\text{m}, 1\text{H}), 2.28(\text{s}, 3\text{H}), 2.15-2.03(\text{m}, 3\text{H}), 1.21(\text{d}, J=6.3, 3\text{H}), 1.01(\text{d}, J=6.0, 3\text{H})$ ppm。HRMS(ESI(正离子模式)): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+, \text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$: 280.1656; found 280.1659.

[0473] 2-氯-4-硝基-6-(((±)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-基)甲基)苯酚(41)

[0474] 向溶解于乙腈2.07mL及乙酸0.23mL中的化合物40(59mg, 0.21mmol)的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(62mg, 0.46mmol),于室温搅拌6天。在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入

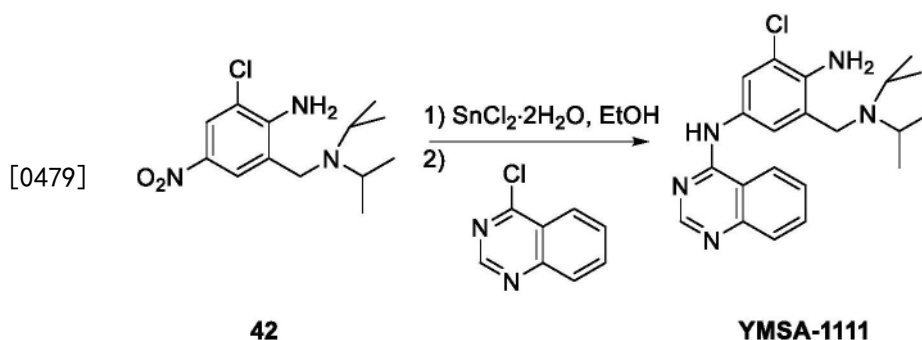
10% 硫代硫酸钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水对有机相进行清洗后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=10:1~4:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物41(14.8mg,22%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃/TMS): δ =8.22(d,J=2.7Hz,1H),7.85(d,J=2.4,1H),4.46(d,J=15,1H),3.42(d,J=14,1H),2.86(dd,J=12,3.3,1H),2.80-2.73(m,2H),2.29(s,3H),2.24-2.07(m,3H),1.24(d,J=6.3,3H),1.04(d,J=6.0,3H)ppm.HRMS(ESI(正离子模式)):calcd for[M+H]⁺,C₁₄H₂₁³⁵C₁N₃O₃:314.1266;found 314.1267.

[0475] YMSA-1066(TY-2)

[0476] 向溶解于2mL乙醇中的化合物41(12mg,0.04mmol)的溶液中加入氯化锡二水合物(27mg,0.12mmol),在回流条件下搅拌1.5小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹啉(7.4mg,0.05mmol),再次在回流条件下搅拌3小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入1N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯:甲醇=10:1~5:1)对得到的混合物进行纯化,以黄色固体的形式分离出化合物YMSA-1066(4.7mg,29%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃/TMS): δ =8.75(s,1H),7.93(d,J=2.1Hz,1H),7.84-7.79(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.31(d,J=2.7,1H),4.47(d,J=14,1H),3.26(d,J=14,1H),2.87-2.83(m,2H),2.64(s br,1H),2.28-2.04(m,6H),1.23(d,J=6.0,3H),1.03(d,J=6.3,3H)ppm.HRMS(ESI(正离子模式)):calcd for[M+H]⁺,C₂₂H₂₇³⁵C₁N₅O:412.1899;found 412.1900.

[0477] [实施例45]YMSA-1111的合成

[0478] [化学式45]



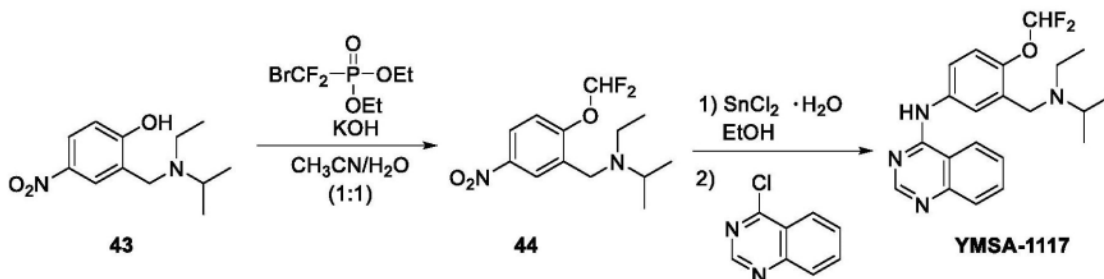
[0480] YMSA-1111

[0481] 向溶解于1mL乙醇中的化合物42(11.5mg,0.035mmol)的溶液中加入氯化锡二水合物(31mg,0.14mmol),在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹啉(12mg,0.07mmol),再次在回流条件下搅拌1.5小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的残余物进行纯化,以淡黄色固体的形式分离出化合物YMSA-1111(15.4mg,quant)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆/TMS): δ =9.60(s,1H),8.50(s,1H),8.46(d,J=7.8Hz,1H),7.84-7.79(m,1H),7.74-7.72(m,2H),7.61-7.56(m,1H),7.40(d,J=2.4Hz,1H),5.52(s,2H),3.67(s,2H),3.01(sept,J=6.6Hz,2H),1.03(d,J=6.6Hz,12H),¹³CNMR(100MHz,

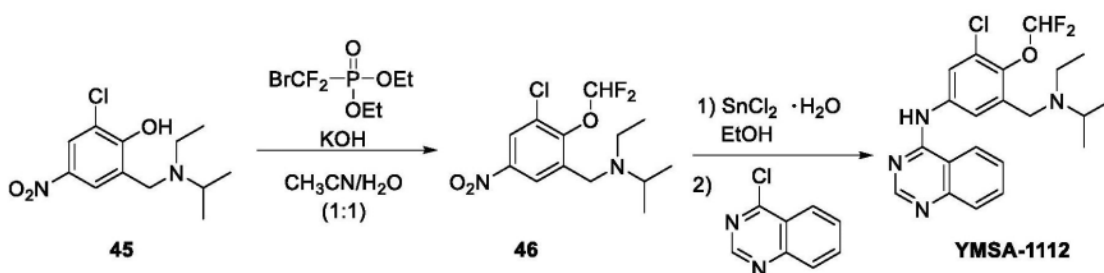
CDCl_3/TMS : $\delta = 157.9, 155.2, 149.9, 141.5, 132.8, 128.9, 127.6, 126.4, 125.2, 124.0, 122.9, 120.3, 119.2, 115.0, 49.2, 47.1, 20.1$ ppm. HRMS (FAB⁺) : calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_5$: 384.1955; found 384.1949.

[0482] [实施例46] YMSA-1112的合成

[0483] [化学式46]



[0484]



[0485] N-(2-(2-(二氟甲氧基)-5-硝基苄基)-N-乙基-N-丙-2-胺 (44)

[0486] 在-78℃下,向溶解于50%乙腈水溶液10mL中的化合物43 (451mg, 1.89mmol) 的溶液中加入氢氧化钾 (2.1g, 3.79mmol) 及 $\text{BrCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ (^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS) : $\delta = 8.57$ (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 72.6$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.99 (sept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.53 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), $1.06-0.98$ (m, 9H) ppm.

[0487] YMSA-1117

[0488] 向溶解于3mL乙醇中的化合物44 (58mg, 0.2mmol) 的溶液中加入氯化锡二水合物 (181mg, 0.8mmol), 在回流条件下搅拌1小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹啉 (66mg, 0.4mmol), 再次在回流条件下搅拌2.5小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的残余物进行纯化,以无色固体的形式分离出化合物YMSA-1117 (31mg, 41%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3/TMS) : $\delta = 8.76$ (s, 1H), 7.92 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), $7.89-7.76$ (m, 3H), $7.62-7.57$ (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 74.7$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.02 (sept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.54 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), $1.07-1.01$ (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS) : $\delta = 154.9, 132.9, 129.1, 126.7, 123.9, 121.3, 120.5, 120.3, 50.0, 47.5, 44.0, 18.1, 13.9$ ppm. HRMS (ESI⁺) : calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: 387.1996; found 387.1984.

[0489] N-(3-氯-2-(二氟甲氧基)-5-硝基苄基)-N-乙基-N-丙-2-胺 (46)

[0490] 在-78℃下,向溶解于50%乙腈水溶液10mL中的化合物45 (273mg, 1mmol) 的溶液中加入氢氧化钾 (1.1g, 20mmol) 及 $\text{BrCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ (356μL, 2mmol), 于室温搅拌1小时。确认反应结束后,向反应混合物中加入 H_2O ,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使

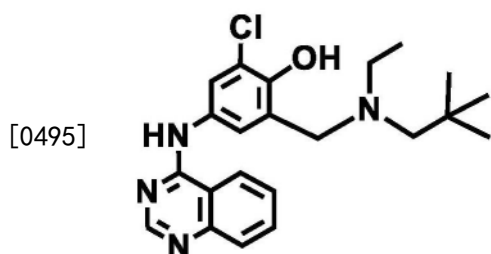
用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=10:1)对得到的混合物进行纯化,以无色油的形式分离出化合物46(129mg, 40%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃/TMS): δ=8.54(d, J=2.7Hz, 1H), 8.19(d, J=2.7Hz, 1H), 6.70(t, J=74.1Hz, 1H), 3.71(s, 2H), 2.97(sept, J=6.6Hz, 1H), 2.52(q, J=6.9Hz, 2H), 1.05-0.98(m, 9H) ppm.

[0491] YMSA-1112

[0492] 向溶解于6mL乙醇中的化合物46(129mg, 0.40mmol)的溶液中加入氯化锡二水合物(362mg, 1.6mmol),在回流条件下搅拌1.5小时。冷却至室温后,向反应液中加入4-氯喹唑啉(132mg, 0.8mmol),再次在回流条件下搅拌1.5小时。确认反应结束后,在减压下将溶剂蒸馏除去,然后加入3N氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水清洗有机相后,使用硫酸钠进行干燥,通过过滤将固体除去,在减压下将溶剂蒸馏除去。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)对得到的残余物进行纯化,以淡黄色固体的形式分离出化合物YMSA-1112(150mg, 89%)。IR(ATR): ν=3112, 2970, 1626, 1609, 1574, 1535, 1503, 1462, 1418, 1381, 1354, 1322, 1207, 1179, 1102, 1050, 927, 915, 880, 865, 841, 819, 794, 761, 720, 676, 635, 609, 573, 531, 509, 486, 458, 433, 406ppm。¹H NMR(300MHz, CDCl₃/TMS): δ=8.81(s, 1H), 8.19(d, J=2.7Hz, 1H), 7.98-7.82(m, 3H), 7.70(d, J=2.4Hz, 1H), 7.64-7.58(m, 1H), 7.47(s, 1H), 6.64(t, J=75.3Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 3.00(sept, J=6.6Hz, 1H), 2.54(q, J=6.9Hz, 2H), 1.07-1.01(m, 9H) ppm。¹³CNMR(100MHz, CDCl₃/TMS): δ=157.6, 154.2, 149.7, 140.2, 138.0, 137.3, 133.2, 127.9, 126.4, 126.0, 123.1, 122.1, 121.4, 117.9, 115.1, 49.8, 47.3, 43.8, 17.9(2C), 13.9(2C) ppm。HRMS(ESI⁺): calcd for [M+H]⁺, C₂₁H₂₄ClF₂N₄O: 421.1607; found 421.1600.

[0493] [实施例47]YMSA-1033的合成

[0494] [化学式47]



[0496] 利用与实施例21同样的方法,得到YMSA-1033。

[0497] 本说明书中引用的全部刊物、专利及专利申请直接作为参考而并入本说明书中。

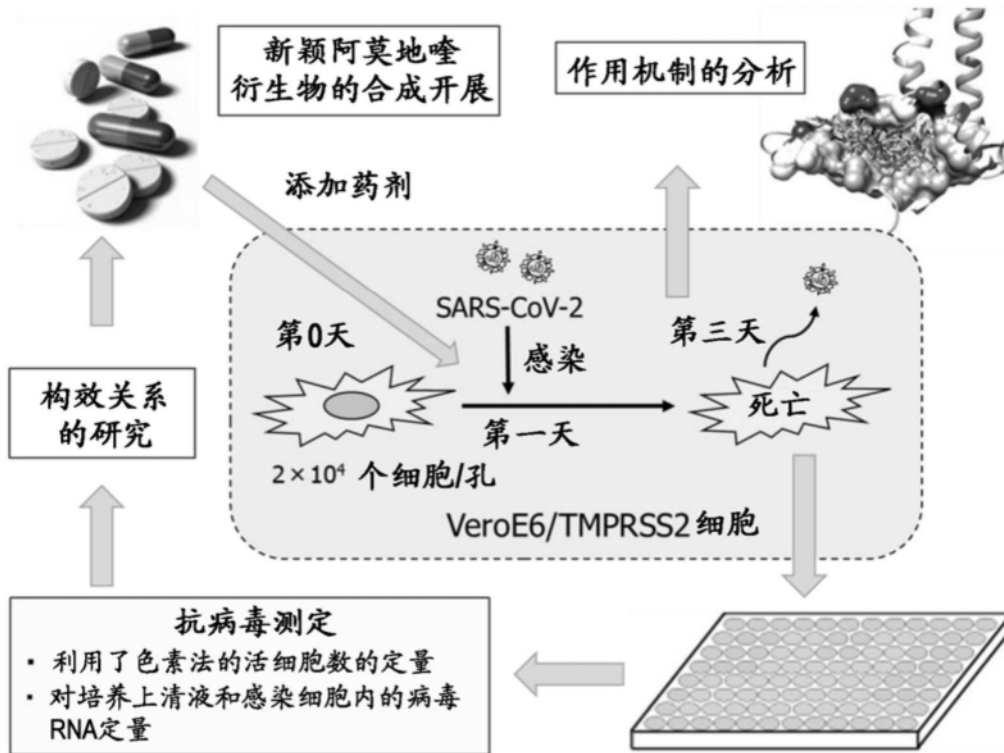


图1