

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年6月2日 (02.06.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/111581 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 223/16 (2006.01) A61P 5/38 (2006.01)
C07D 405/02 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 15/06 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/133158

(22) 国际申请日: 2021年11月25日 (25.11.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202011353057.1 2020年11月26日 (26.11.2020) CN
202111322711.7 2021年11月9日 (09.11.2021) CN

(71) 申请人: 上海济煜医药科技有限公司(SHANGHAI JEMINCARE PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。江西济民可信集团有限公司(JIANGXI JEMINCARE GROUP CO., LTD) [CN/CN]; 中国江西省南昌市南昌高新技术产业开发区瑶湖北大道3333号, Jiangxi 330000 (CN)。

(72) 发明人: 陆洪福(LU, Hongfu); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。吕永聪(LV, Yongcong); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。叶艳(YE, Yan); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。彭建彪(PENG, Jianbiao); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。郭海兵(GUO, Haibing); 中国上

海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

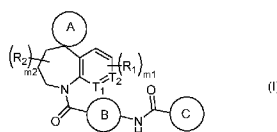
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: NOVEL BENZAZEPINE SPIRO DERIVATIVE

(54) 发明名称: 新型苯并氮杂卓螺环衍生物



(57) Abstract: A benzazepine spiro derivative as represented by formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the use of a compound in the diagnosis, prevention and/or treatment of diseases related to vasopressin receptors.

(57) 摘要: 式(I)所示苯并氮杂卓螺环衍生物及其药效上可接受的盐, 以及该化合物可用于诊断、预防和/或治疗与血管加压素受体相关的疾病。

WO 2022/111581 A1

新型苯并氮杂卓螺环衍生物

本发明要求如下优先权：

申请号：CN202011353057.1，申请日：2020年11月26日；

申请号：CN202111322711.7，申请日：2021年11月09日。

技术领域

本发明涉及新型苯并氮杂卓螺环衍生物及其盐。本发明还涉及包含苯并氮杂卓螺环衍生物及其盐作为活性成分的药物，可用于诊断、预防和/或治疗与血管加压素受体相关的疾病。

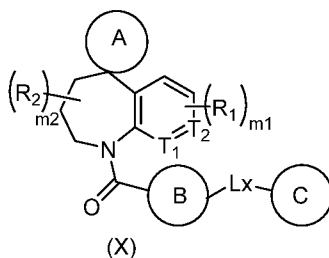
背景技术

激素在人体内环境稳态的调节过程中发挥了重要作用，其中精氨酸加压素（Arginine Vasopressin, AVP）与人体水钠代谢的调节密切相关。精氨酸加压素（AVP）的代谢紊乱可引起低钠血症、抗利尿激素分泌异常综合征、充血性心力衰竭、肝硬化、肾脏疾病、高血压以及浮肿等多种疾病。精氨酸加压素（AVP）受体拮抗剂可抑制 AVP 与受体的结合，从而对上述疾病起到治疗作用。以托伐普坦为代表的精氨酸加压素 V2 受体拮抗剂可以在增加自由水排出的同时不影响电解质的代谢，从而成为治疗上述疾病的理想药物。但上市的 AVP V2 受体拮抗剂，如托伐普坦通过肝脏代谢酶进行代谢，其在体内产生大量的代谢产物并导致了严重的药物诱导肝毒性，FDA 在该药物商品标签上给出了黑框警告，限制了它的应用。因此，开发高效、低副作用的新型 V2 受体拮抗剂十分重要。

发明内容

本发明的一个目的是提供具有血管加压素 V2 受体拮抗作用，并有利于代谢稳定性和/或代谢产物具有降低了药物诱导肝毒性性质的一种新颖的苯并氮杂卓螺环化合物或其盐，以及所述化合物的医药用途。

在本发明的一方面，本发明提出了式（X）所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，



其中，

环 A 选自杂环烷基和环烷基，所述杂环烷基和环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_A 取代；

环 B 选自芳基、杂芳基、杂环烷基和环烷基，所述芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_3 取代；

环 C 选自芳基、杂芳基、杂环烷基和环烷基，所述芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_4 取代；

T_1 、 T_2 分别独立地选自 N 和 CH；

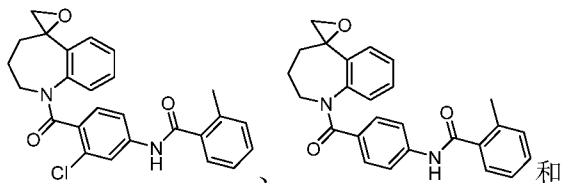
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基和环烷基，所述烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代；

R 和 R_A 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基和环烷基，所述烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R' 取代；

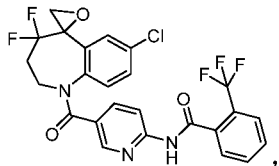
R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、烷基和杂烷基；

m_1 和 m_2 分别独立地选自 1、2、3 或 4；

L_x 选自-NH(C=O)-、-烷基-NH(C=O)-、-NH(C=O)-烷基-、烷基、烯基和炔基，所述-烷基-NH(C=O)-、-NH(C=O)-烷基-、烷基、烯基或炔基任选被1、2、3或4个R取代；

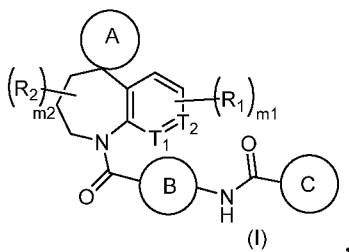


且，当环A选自杂环烷基时，式(I)所示化合物不选自



所述杂环烷基或杂芳基包含1、2、3或4个独立选自-O-、-NH-、-N=、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和N的杂原子或杂原子团。

在本发明的再一方面，本发明提供了式(I)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，



其中，

环A选自3-6元杂环烷基和C₃₋₆环烷基，所述3-6元杂环烷基和C₃₋₆环烷基任选被1或2个R_A取代；

环B选自苯基和5-6元杂芳基，所述苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个R₃取代；

环C选自苯基和5-6元杂芳基，所述苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个R₄取代；

T₁、T₂分别独立地选自N和CH；

R₁分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；

R₂分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基，所述C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基任选被1、2或3个R取代；

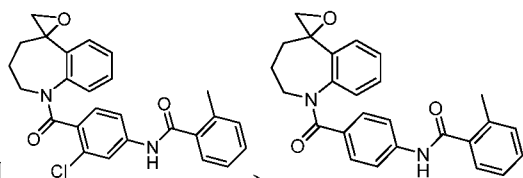
R₃分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；

R₄分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₃₋₆环烷基、苯基和5~6元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₃₋₆环烷基、苯基或5~6元杂芳基任选被1、2或3个R取代；

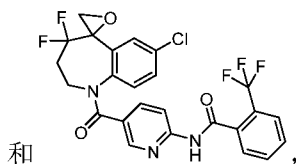
R和R_A分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷基氨基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷基氨基任选被1、2或3个R'取代；

R'选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂和C₁₋₆烷基；

m₁和m₂分别独立地选自1、2或3；

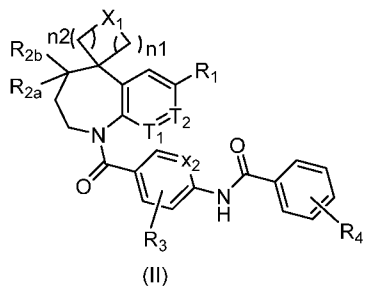


且，当环A选自3-6元杂环烷基时，式(I)所示化合物不选自



所述 3-6 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 -O-、-NH-、-N=、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的另一方面，本发明提供了式 (II) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，



其中，

X₁ 选自 C(R_A)₂、NH 和 O；

X₂ 选自 CH 和 N；

T₁、T₂ 分别独立地选自 N 和 CH；

R₁ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_{2a} 和 R_{2b} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

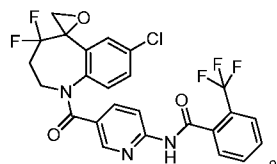
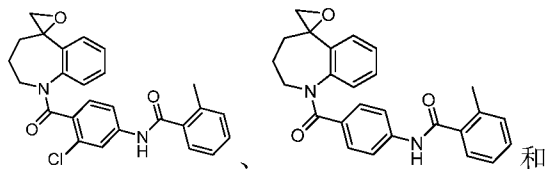
R 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基；

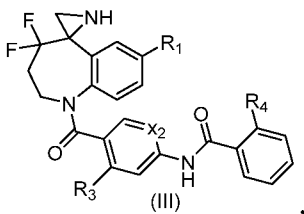
n₁ 选自 0、1 或 2；

n₂ 选自 1、2 或 3；

且，当 X₁ 选自 O 时，式 (II) 所示化合物不选自



在本发明的再一方面，本发明还提供了式 (III) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，



其中，

R₁ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

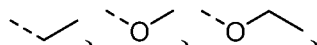

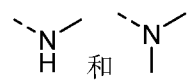
R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

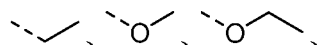


R 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基；

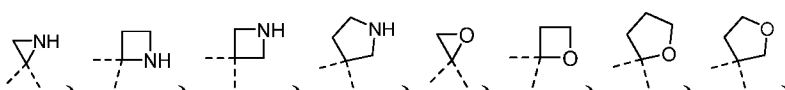
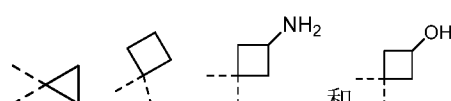
X₂ 选自 CH 和 N。

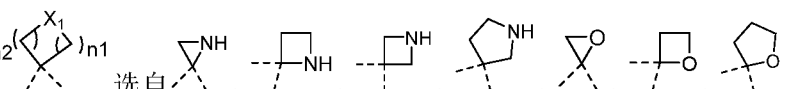

本发明的一些方案中，R 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CF₃、、、，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，R_A 选自 H、OH 和 NH₂，其他变量如本发明所定义。

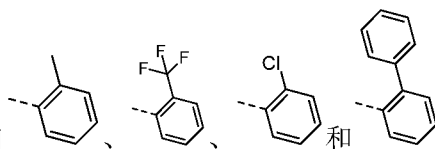
本发明的一些方案中，R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CF₃、、、、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基和噻唑基，其他变量如本发明所定义。

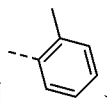
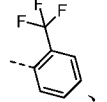
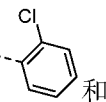
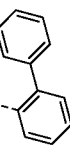
本发明的一些方案中，环 A 选自环丙基、环丁基、环戊基、氮丙啶基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基和四氢呋喃基，所述环丙基、环丁基、环戊基、氮丙啶基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基或四氢呋喃基任选被 1 或 2 个 R_A 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，环 A 选自 、，其他变量如本发明所定义。

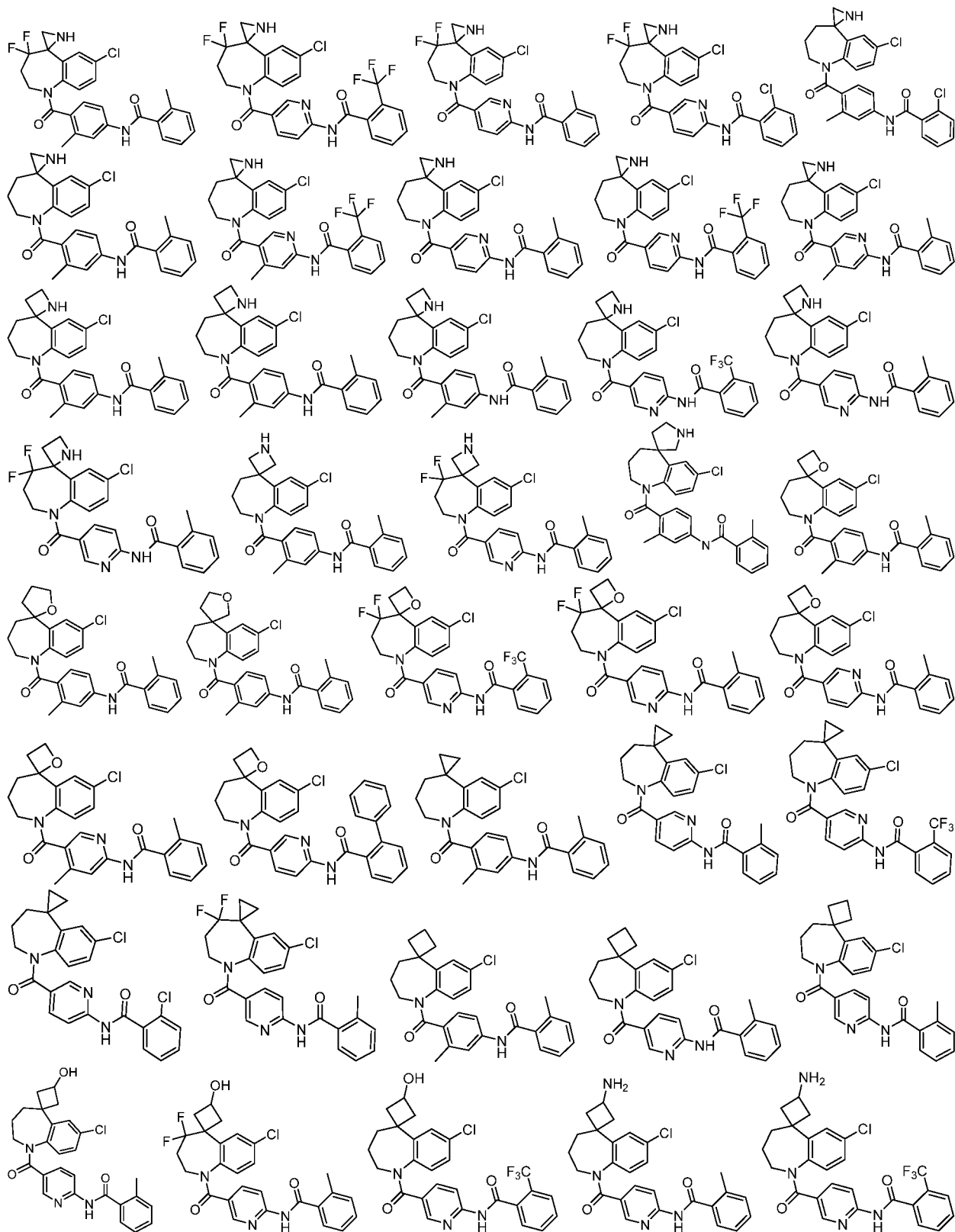
本发明的一些方案中，结构单元 $n_2(\text{X}_1)_{n_1}$ 选自 、，其他变量如本发明所定义。

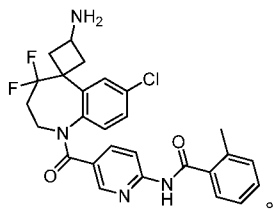
本发明的一些方案中，环 B 选自苯基和吡啶基，所述苯基或吡啶基任选被 1、2 或 3 个 R₃ 取代，其他变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中，环 C 选自 、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的再一方面，本发明还提供了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自





在本发明的再一方面，本发明还提出了前面所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐在制备药物中的应用，所述药物用于预防或治疗与精氨酸加压素 V1a 受体、精氨酸加压素 V1b 受体、精氨酸加压素 V2 受体、交感神经系统或肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关的疾病。

在本发明的一些方案中，所述与精氨酸加压素 V1a 受体、精氨酸加压素 V1b 受体、精氨酸加压素 V2 受体、交感神经系统或肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关的疾病，包括：高血压、雷氏综合征、痛经、早产、促肾上腺皮质激素释放激素分泌紊乱、肾上腺增生、抑郁症、慢性充血性心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌紊乱综合征、慢性心力衰竭/肝硬化/抗利尿激素分泌紊乱引起的低钠血症、或多囊肾疾病。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

如本发明中，采用的短语“至少一个”在提及一个或多个要素的列表时应理解为意指至少一个选自所述要素列表中的任一个或多个要素的要素，但不必包括所述要素列表内具体列出的每一个要素中的至少一者，并且不排除所述要素列表中的要素的任何组合。这个定义还允许，可以任选地存在除短语“至少一个”指代的所述要素列表内具体确定的要素以外的要素，不论与那些具体确定的要素相关还是不相关。

这里所采用的术语“药效上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药效上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药效上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药效上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。








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

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外

消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明要求保护的范围之内。


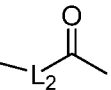
本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体(**proton tautomer**) (也称质子转移互变异构体(**prototropic tautomer**)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (**valence tautomer**) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-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

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

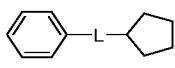
当基团价键上带有虚线“”时，例如在“”中，该虚线表示该基团与分子其它部分的连接点。当单键上带有“”时，例如在“”中，该虚线代表单键或者不存在，也意味着“”代表了单键“”或者双键“”。

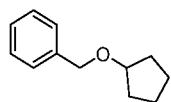
术语“被取代的”或“被...取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。术语“任选被取代的”或“任选被...取代”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

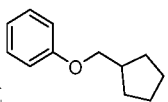
当任何变量(例如 R) 在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 1、2 或 3 个 R' 所取代，则所述基团可以任选地 1 个或 2 个或 3 个 R' 所取代，并且每种情况下的 R' 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如  中 L₁ 代表单键时表示该结构实际上是 。

当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。


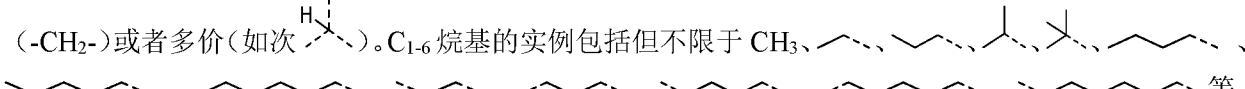
当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -CH₂O-，此时 -CH₂O- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯基和环戊基构成


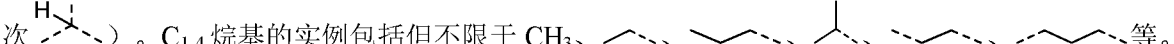


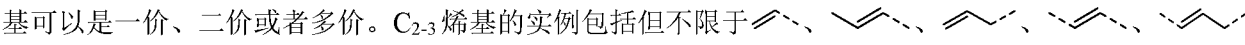
，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯基和环戊基构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。


除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“3-6元环”是指环绕排列3-6个原子的“环”。

除非另有规定，术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有1至12个碳原子的烷基，更优选含有1至6个碳原子的烷基，更优选含有1至3个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基，非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

除非另有规定，术语“C₁₋₆烷基”用于表示直链或支链的由1至6个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述C₁₋₆烷基包括C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆和C₅烷基等；其可以是一价（如CH₃）、二价（-CH₂-）或者多价（如次）。C₁₋₆烷基的实例包括但不限于CH₃、等。

除非另有规定，术语“C₁₋₄烷基”用于表示直链或支链的由1至4个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述C₁₋₄烷基包括C₁₋₂、C₁₋₃、C₃₋₄和C₂₋₃烷基等；其可以是一价（如CH₃）、二价（-CH₂-）或者多价（如次）。C₁₋₄烷基的实例包括但不限于CH₃、等。

除非另有规定，“C₂₋₃烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由2至3个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述C₂₋₃烯基包括C₃和C₂烯基；所述C₂₋₃烯基可以是一价、二价或者多价。C₂₋₃烯基的实例包括但不限于等。

除非另有规定，“C₂₋₃炔基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳三键的由2至3个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。其可以是一价、二价或者多价。所述C₂₋₃炔基包括C₃和C₂炔基。C₂₋₃炔基的实例包括但不限于等。

除非另有规定，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合，表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的，稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中，杂原子选自B、O、N和S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中，杂原子团选自-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-、-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-

和-S(=O)N(H)-。在一些实施方案中,所述杂烷基为C₁₋₆杂烷基;在另一些实施方案中,所述杂烷基为C₁₋₃杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置,包括该烷基与分子其余部分的连接位置,但术语“烷氧基”属于惯用表达,是指通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂(CH₃)₂、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)₂-CH₃、和至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-OCH₃。

除非另有规定,术语“C₁₋₆烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷氧基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄和C₃烷氧基等。C₁₋₆烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括*n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和*t*-丁氧基)、戊氧基(包括*n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

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

除非另有规定,术语“C₁₋₆烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷氨基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃和C₂烷氨基等。C₁₋₆烷氨基的实例包括但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷氨基包括C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂和C₃烷氨基等。C₁₋₃烷氨基的实例包括但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂等。

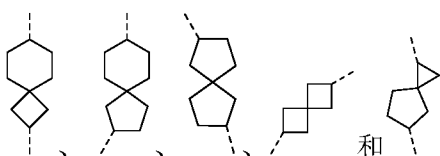
除非另有规定,术语“C₁₋₆烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷硫基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃和C₂烷硫基等。C₁₋₆烷硫基的实例包括但不限于-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂等等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷硫基包括C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂和C₃烷硫基等。C₁₋₃烷硫基的实例包括但不限于-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂等。

除非另有规定,术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子,优选包含3至12个碳原子(可以是具体的点,也可以是任选两点组成的区间,例如3、4、5、6个环原子、4至11个环原子、6至12个环原子等),更优选包含3至8个碳原子,最优选包含3至6个(例如3、4、5或6)碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等,优选环烷基;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

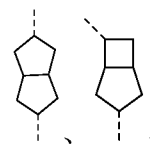
术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷

基的非限制性实例包括:

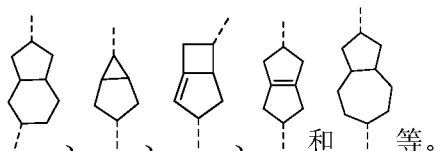


和 等。

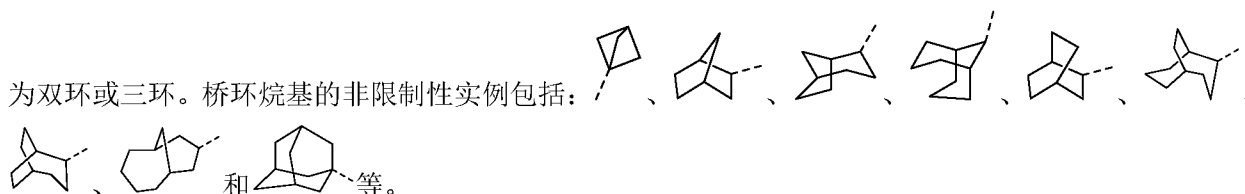
术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优



选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 5 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选



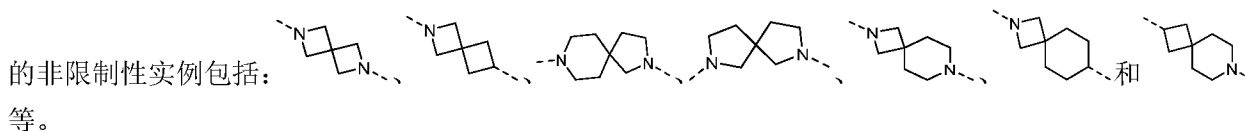
为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：萘满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等；优选苯基并环戊基、四氢萘基。

所述环烷基包括上述环烷基(例如单环、稠环、螺环和桥环烷基)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茛满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等；优选苯基并环戊基、四氢萘基。

环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子(可以是具体的点，也可以是任选两点组成的区间，例如 3、4、5、6 个环原子、4 至 11 个环原子、6 至 12 个环原子等)，其中 1~4 个是杂原子；优选包含 3 至 8 个环原子，其中 1~3 个是杂原子；更优选包含 3 至 6 个环原子，其中 1~3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等，优选四氢吡喃基、哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 11 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基

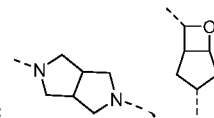


的非限制性实例包括：等。

术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环

基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 11 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环

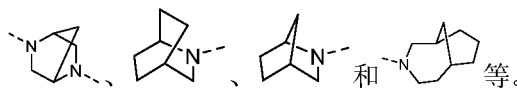
或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



和 等。

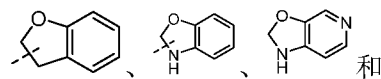
术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 11 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环

或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



所述杂环基包括上述杂环基(例如单环、稠环、螺环和桥环杂环基)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环

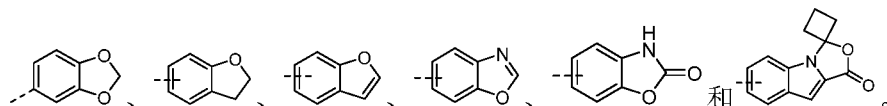
上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



和 等。

杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

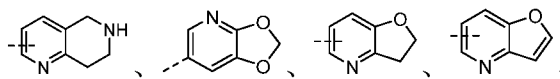
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 20 元全碳单环或稠合多环(即共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，更优选 6 元，例如苯基和萘基。所述芳基包括上述芳基稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基和杂环烷硫基中的一个或多个取代基所取代。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 20 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，含 1 至 3 个杂原子；更优选为 5 元或 6 元，含 1 至 3 个杂原子；非限制性实例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、噻啶基、噻二唑、吡嗪基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连

接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



和 。

杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基和杂环烷硫基中的一个或多个取代基所取代。

除非另有规定，“C₃₋₆环烷基”表示由3至6个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述C₃₋₆环烷基包括C₃₋₅、C₄₋₅和C₅₋₆环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

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

除非另有规定，本发明术语“5-6元杂芳环”和“5-6元杂芳基”可以互换使用，术语“5-6元杂芳基”表示由5至6个环原子组成的具有共轭π电子体系的单环基团，其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子，其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即NO和S(O)_p，p是1或2）。5-6元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述5-6元杂芳基包括5元和6元杂芳基。所述5-6元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括N-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等）、吡啶基（包括2-吡啶基和3-吡啶基等）、咪唑基（包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等）、噁唑基（包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等）、三唑基（1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噻唑基（3-异噻唑基、4-异噻唑基和5-异噻唑基等）、噻唑基（包括2-噻唑基、4-噻唑基和5-噻唑基等）、呋喃基（包括2-呋喃基和3-呋喃基等）、噻吩基（包括2-噻吩基和3-噻吩基等）、吡啶基（包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基等）、吡嗪基或嘧啶基（包括2-嘧啶基和4-嘧啶基等）。

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

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

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

语“羟基保护基”是指适用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基（Bn），对甲氧基苄基（PMB）、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基（TMS）和叔丁基二甲基甲硅烷基（TBS）等等。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

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

附图说明

图 1 是根据本发明实施例的 LLC-PK1 细胞增殖抑制实验结果图。

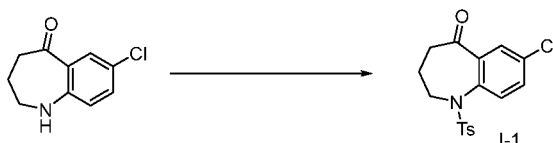
具体实施方式

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

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

中间体的制备

参考例 1：中间体 I-1 的制备

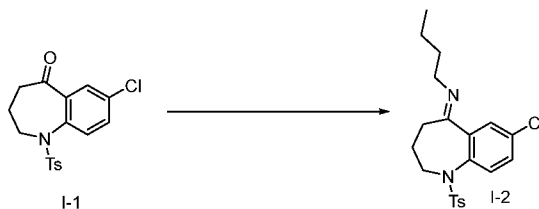


在室温下，将对甲苯磺酰氯（21.9 g, 115 mmol）加入到 7-氯-1,2,3,4-四氢苯并[B]氮杂卓-5-酮（15 g, 76.7 mmol）的吡啶（150 mL）溶液中。反应液于室温反应 16 小时。减压浓缩，将反应物倒入水（200 mL）中，用乙酸乙酯（100 mL × 3）萃取，合并有机相。有机相经过饱和氯化钠溶液（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂，残余物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-1。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 349.9。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40 – 2.35 (m, 2H), 2.00 – 1.91 (m, 2H)。

参考例 2：中间体 I-2 的制备

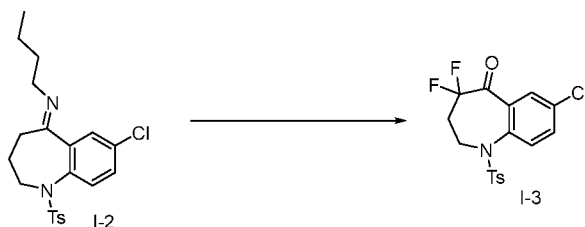


在室温下，将中间体 I-1（20.0 g, 57.2 mmol）加入到环己烷（250 mL）中，加入正丁胺（8.49 mL, 85.8 mmol）和三氟乙酸（1.00 mL）。反应混合物在氩气保护下回流分水 48 小时，减压浓缩得到残余物，搅拌状态下向残余物加入乙酸乙酯和石油醚的混合溶液（体积比 1:15, 64 mL），搅拌十分钟后，抽滤，所得固体减压抽干得中间体 I-2。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.10 –

2.06 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

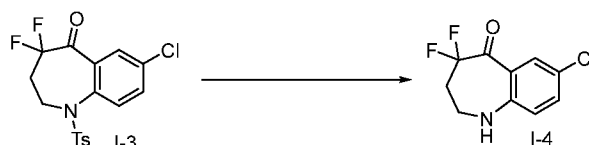
参考例 3: 中间体 I-3 的制备



在室温下, 将选择性氟试剂 (26.2 g, 74.0 mmol) 加入到乙腈 (200 mL) 中, 分 5 批加入中间体 I-2 (15.0 g, 37.0 mmol), 每隔 40 分钟添加一批。添加完毕, 反应混合物在室温下搅拌反应 72 小时。加入冰水 (200 mL), 搅拌状态下缓慢滴加浓盐酸 (15.0 mL), 搅拌五分钟后, 抽滤, 所得固体减压抽干得中间体 I-3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.79 – 7.63 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

参考例 4: 中间体 I-4 的制备

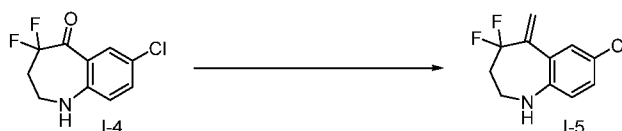


在 0°C 下, 将中间体 I-3 (12.0 g, 31.1 mmol) 加入到浓硫酸 (15.0 mL) 中, 反应混合物在室温下搅拌反应 4 小时。倒入冰水中, 用 50% 氢氧化钠水溶液调节 pH 为 11, 用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-4。

LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232.1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.45 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 2H).

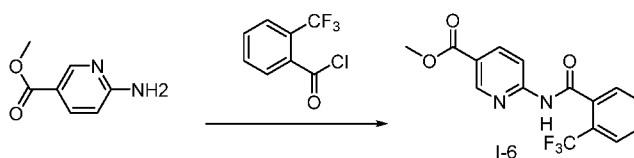
参考例 5: 中间体 I-5 的制备



在室温下, 将甲基三苯基溴化磷 (18.5 g, 51.8 mmol) 加入到四氢呋喃 (120 mL) 中, 降温至 0°C , 加入叔丁醇钾 (5.81 g, 51.8 mmol) 反应混合物在 0°C 下搅拌反应 1 小时后于 0°C 下加入中间体 I-4 (6.00 g, 25.9 mmol) 的四氢呋喃溶液 (20 mL)。滴加完毕, 反应混合物继续在室温下搅拌反应 16 小时。反应液倒入冰水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-5。

LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.1。

参考例 6: 中间体 I-6 的制备

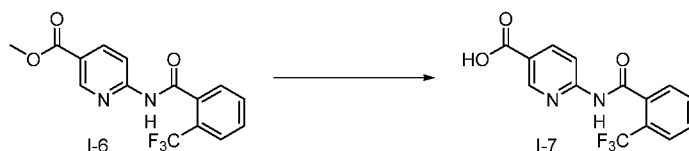


室温下, 将 6-氨基烟酸甲酯 (1.0 g, 6.57 mmol) 溶于吡啶 (20 mL) 中, 加入 2-三氟甲基苯甲酰氯 (1.51 g, 7.25 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应 1 h。将反应混合物倒入冰水 (100 mL)

中，用乙酸乙酯（50 mL × 3）萃取，合并有机相用水（50 mL × 5）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-6。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 325.0。

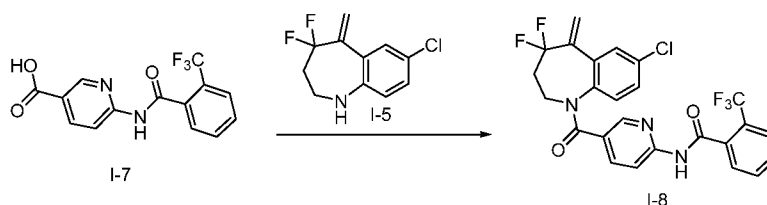
参考例 7：中间体 I-7 的制备



室温下，将中间体 I-6（1.35 g, 4.16 mmol）溶于四氢呋喃（10 mL）中，加入氢氧化钠（499 mg, 12.5 mmol）的水（2 mL）溶液，加料完毕后，反应混合物 70 °C 搅拌反应 1 小时，反应完毕后，用 1 N 盐酸调节反应液 pH = 5 ~ 6。过滤，固体干燥得中间体 I-7。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 311.0。

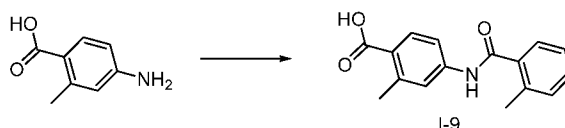
参考例 8：中间体 I-8 的制备



在室温下，将中间体 I-7（244 mg, 0.785 mmol）溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺（6.00 mL）中，降温至 0 °C，加入氯化亚砷（125 mg, 1.05 mmol），反应混合物在室温下搅拌反应 3 小时后，加入中间体 I-5（120 mg, 0.523 mmol）的 *N,N*-二甲基乙酰胺溶液（3 mL），反应混合物继续在室温下搅拌反应 16 小时。将反应液加入水（30 mL）中，用乙酸乙酯（20 mL × 3）萃取，合并有机相，分别用饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）和饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-8。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 522.2。

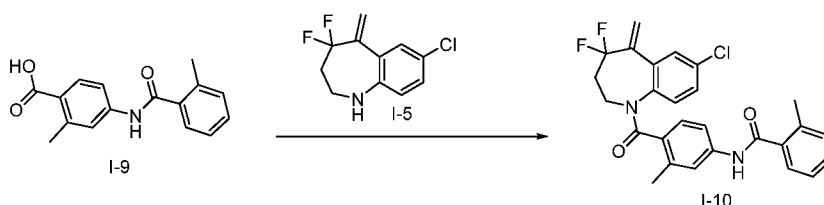
参考例 9：中间体 I-9 的制备



在室温下，将邻甲基苯甲酰氯（5.00 g, 32.3 mmol）溶于氯仿（80 mL），加入 4-氨基-2-甲基苯甲酸（4.88 g, 32.3 mmol），三乙胺（9.81 g, 96.9 mmol）。反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应体系倒入水（200 mL）中，用乙酸乙酯（100 mL × 3）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（100 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-9。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

参考例 10：中间体 I-10 的制备

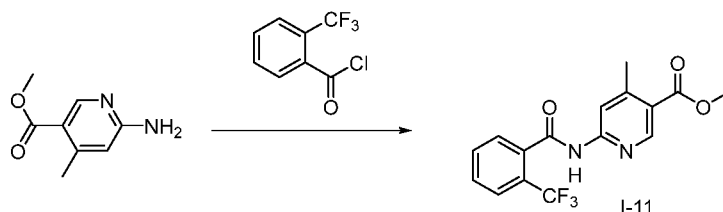


在室温下，将中间体 I-9（211 mg, 0.785 mmol）溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺（6.00 mL）中，降温至 0 °C，

氩气保护下加入氯化亚砷 (125 mg, 1.05 mmol) 反应混合物在室温下搅拌反应 3 小时后, 加入中间体 I-5 (120 mg, 0.523 mmol) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺溶液 (3.00 mL)。反应混合物继续在室温下搅拌反应 16 小时。将反应液加入水 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-10。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 481.1。

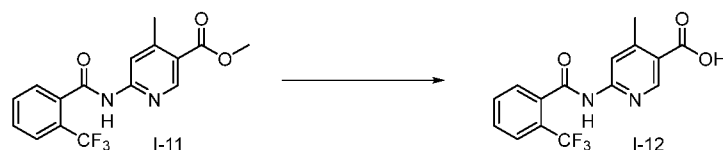
参考例 11: 中间体 I-11 的制备



在室温下, 将 6-氨基-4-甲基烟酸甲酯 (500 mg, 3.01 mmol) 溶于吡啶 (20 mL) 中, 加入 2-三氟甲基苯甲酰氯 (628 mg, 3.01 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应 1 小时。将反应混合物倒入冰水 (100 mL) 中, 乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相用水 (50 mL × 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-11。

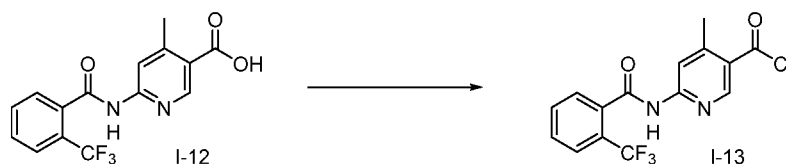
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 339.1。

参考例 12: 中间体 I-12 的制备



在室温下, 将中间体 I-11 (700 mg, 2.07 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入氢氧化钠 (414 mg, 10.35 mmol) 的水 (5 mL) 溶液, 加料完毕后, 反应混合物 70 °C 搅拌反应 1 小时。用 1 N 盐酸调节反应液 pH = 5 ~ 6, 过滤, 固体干燥得到中间体 I-12。

参考例 13: 中间体 I-13 的制备



在 0 °C 下, 将中间体 I-12 (200 mg, 0.617 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入草酰氯 (165 mg, 1.30 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 滴), 加料完毕后, 反应混合物 0 °C 下搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩得粗品中间体 I-13。粗品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

参考例 14: 中间体 I-14 的制备

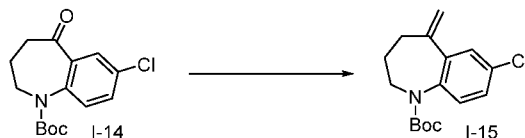


将 7-氯-1,2,3,4-四氢苯并[B]氮杂卓-5-酮 (26.0 g, 0.133 mol) 和二碳酸二叔丁酯 (200 g) 加热到 100 °C 反应 16 小时。冷却至室温, 用油泵减压除去大部分二碳酸二叔丁酯, 残余物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-14。

LC-MS (ESI) $[M+H-56]^+$ 239.9。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 13.8$ Hz, 9H).

参考例 15: 中间体 I-15 的制备

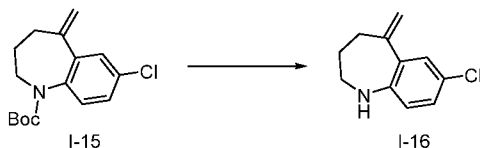


氩气保护下, 于 0°C 将甲基三苯基溴化磷 (47.9 g, 0.134 mol) 加入到叔丁醇钾 (18.9 g, 0.168 mol) 的四氢呋喃 (500 mL) 溶液中, 反应液于 0°C 搅拌 30 分钟。接着将中间体 I-14 (33.0 g, 0.112 mol) 加入到反应体系中。反应液于室温搅拌 16 小时。将反应液加入水 (500 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (500 mL \times 2) 萃取。合并有机相, 有机相用水 (500 mL) 和饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗品, 粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-15。

LC-MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ 238.0$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.36 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.37 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.45 – 1.28 (m, 9H)。

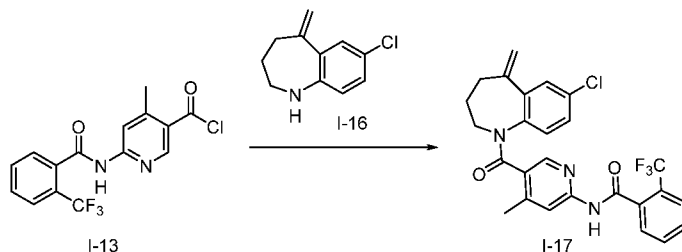
参考例 16: 中间体 I-16 的制备



在室温下, 将中间体 I-15 (6.10 g, 20.8 mmol) 溶于三氟乙酸 / 二氯甲烷 (20.0 mL / 40.0 mL) 混合溶液中, 反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将体系倒入饱和碳酸氢钠溶液 (200 mL) 中, 用二氯甲烷 (50 mL \times 4) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-16。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 3.18 – 3.07 (m, 2H), 2.50 – 2.45 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H)。

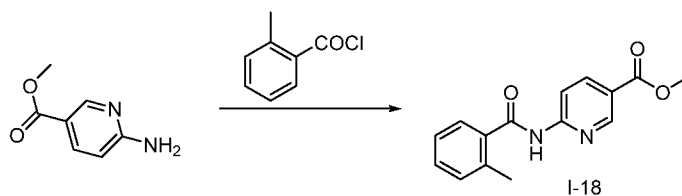
参考例 17: 中间体 I-17 的制备



在室温下, 将中间体 I-13 (150 mg) 溶于吡啶 (10 mL) 中, 加入中间体 I-16 (60 mg, 0.310 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应 16 小时。反应液加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取, 合并有机相用水 (10 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-17。

LC-MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ 500.1$ 。

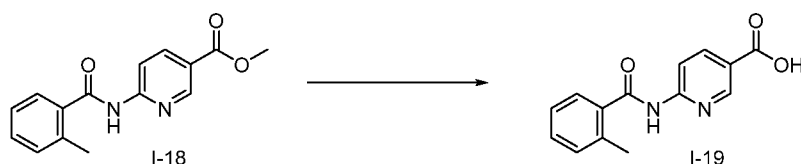
参考例 18: 中间体 I-18 的制备



在室温下，将邻甲基苯甲酰氯（6.11 g, 39.5 mmol）加入到 6-氨基烟酸甲酯（5.00 g, 32.9 mmol）的吡啶（40.0 mL）溶液中。反应混合物于室温下搅拌反应 2 小时后，倒入水（300 mL）中，抽滤，所得固体经干燥后得到中间体 I-18。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 271.0。

参考例 19：中间体 I-19 的制备



在室温下，将氢氧化钠（2.66 g, 66.6 mmol）加入到中间体 I-18（6.00 g, 22.2 mmol）的甲醇/水（60 mL / 30 mL）溶液中。反应混合物于 70 °C 搅拌 30 分钟。冷却至室温，冰水浴下用 3 N 稀盐酸调节 pH = 5~6，用乙酸乙酯（50 mL × 6）萃取。合并有机相，用饱和食盐水（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-19。

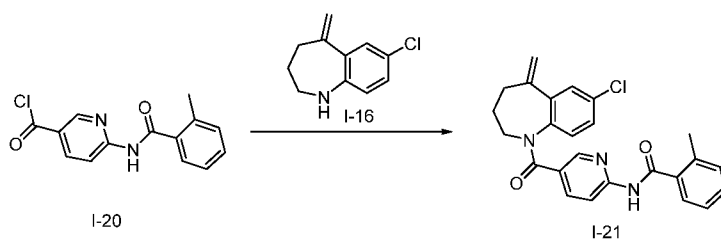
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 257.1。

参考例 20：中间体 I-20 的制备



在室温下，将中间体 I-19（1.50 g, 5.85 mmol）和 *N,N*-二甲基甲酰胺（0.10 mL）加入到二氯甲烷（20.0 mL）中，反应体系降温至 0 °C，加入草酰氯（1.49 g, 11.7 mmol）。反应液于 0 °C 下搅拌反应 1 小时，浓缩干得粗产品中间体 I-20。粗品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

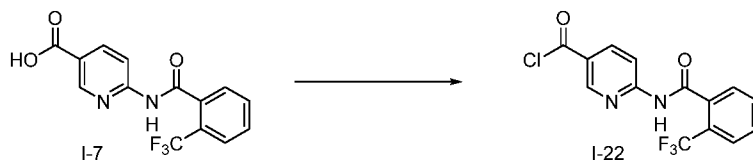
参考例 21：中间体 I-21 的制备



在室温下，将中间体 I-16（378 mg, 1.95 mmol）加入到吡啶（5.00 mL）中，一次性加入中间体 I-20（500 mg）。反应液于室温搅拌反应 16 小时后，倒入水（30 mL）中，用乙酸乙酯（20 mL × 3）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-21。

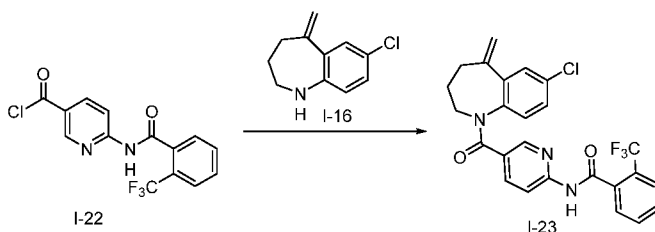
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 432.1。

参考例 22：中间体 I-22 的制备



在 0 °C 下, 将中间体 I-7 (200 mg, 0.65 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入草酰氯 (165 mg, 1.30 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1 滴), 加料完毕后, 反应混合物在 0 °C 下搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩得粗品中间体 I-22。粗品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

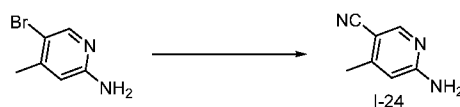
参考例 23: 中间体 I-23 的制备



在室温下, 将中间体 I-22 (214 mg, 0.65 mmol) 溶于吡啶 (10 mL) 中, 加入中间体 I-16 (97 mg, 0.501 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应 16 小时。加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相用水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-23。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 486.2。

参考例 24: 中间体 I-24 的制备

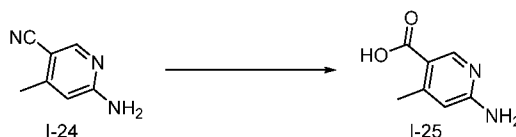


在室温下, 将氧化亚铜 (24.0 g, 0.268 mol) 加入到 2-氨基-5-溴-4-甲基吡啶 (25.0 g, 0.134 mol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (230 mL) 溶液中。反应混合物氩气保护下于 170 °C 搅拌反应 16 小时。冷却至 0 °C, 反应液中加入乙二胺 (50 mL) 和水 (500 mL), 搅拌 15 分钟淬灭反应。用乙酸乙酯 (300 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用水 (300 mL × 3) 及饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-24。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 134.1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 2.25 (s, 3H)。

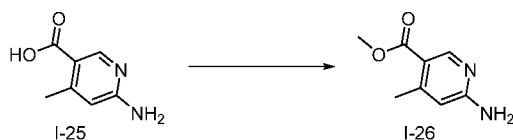
参考例 25: 中间体 I-25 的制备



在室温下, 将中间体 I-24 (10.2 g, 76.6 mmol) 加入氢氧化钠水溶液 (90 mL, 10 mol/L) 和乙醇 (90 mL) 溶液中, 反应混合物回流反应 16 小时。冷却至室温, 用盐酸 (6 mol/L) 调节 pH 到中性, 析出固体, 过滤, 滤饼用水洗涤, 烘干得到中间体 I-25。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 153.3。

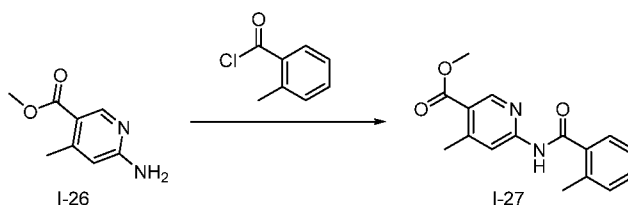
参考例 26: 中间体 I-26 的制备



在室温下，将氯化亚砷（15 mL）加入到中间体 I-25（7.8g, 51.3 mmol）的甲醇（80 mL）溶液中。反应混合物回流反应 16 小时。冷却至室温，减压除去大部分甲醇溶剂，加入水（100 mL）稀释，并用氢氧化钠水溶液（2 mol/L）调节 pH 至 13，析出固体，抽滤，滤饼用水洗，烘干得到中间体 I-26。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 167.1。

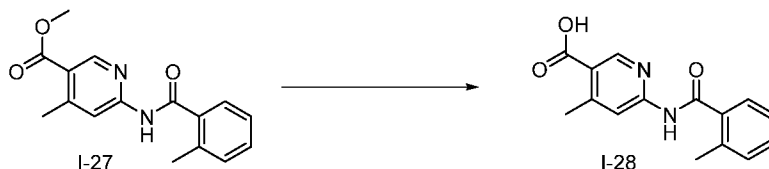
参考例 27：中间体 I-27 的制备



在室温下，将邻甲基苯甲酰氯（5.14 g, 33.2 mmol）加入到中间体 I-26（4.6 g, 27.7 mmol）的吡啶（35 mL）溶液中，反应混合物于室温搅拌反应 3 小时。往反应液中加入冰水（70 mL），析出固体，固体过滤，滤饼用大量水和石油醚洗涤，烘干得到中间体 I-27。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 285.2。

参考例 28：中间体 I-28 的制备

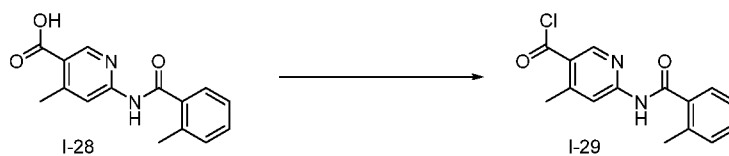


在室温下，将 5% 氢氧化钠水溶液（48 mL）加入到中间体 I-27（4.1 g, 14.4 mmol）的甲醇（60 mL）溶液中，反应混合物于 70 °C 反应 30 分钟。冷却至室温，加入水（50 mL）稀释，并用盐酸（3 mol/L）调节 pH 至弱酸性，析出固体，过滤，滤饼用大量水洗，冻干，得到中间体 I-28。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 271.1。

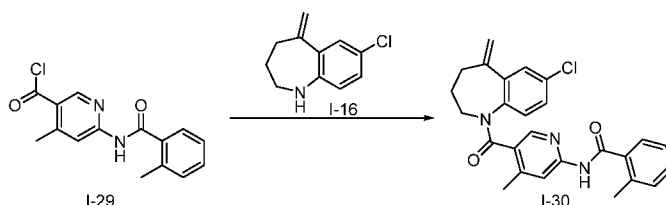
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.04 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

参考例 29：中间体 I-29 的制备



冰水浴下，将草酰氯（2.07 g, 16.3 mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（1 滴）加入到中间体 I-28（2.2 g, 8.14 mmol）的二氯甲烷（30 mL）溶液中，反应液于 0 °C 反应 30 分钟。低温浓缩干溶剂得到粗品中间体 I-29，无需纯化直接用于下一步反应。

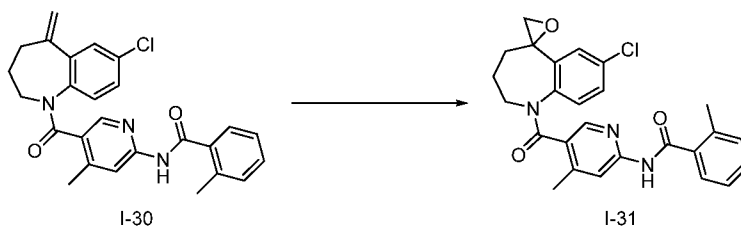
参考例 30：中间体 I-30 的制备



在室温下，将中间体 I-29（1.75 g）加入到中间体 I-16（900 mg, 4.65 mmol）的吡啶（30 mL）溶液中。反应混合物于室温搅拌反应 3 小时。加入水（50 mL），用乙酸乙酯（30 mL × 2）萃取。合并有机相，并用水（30 mL × 3）和饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-30。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 446.2。

参考例 31：中间体 I-31 的制备

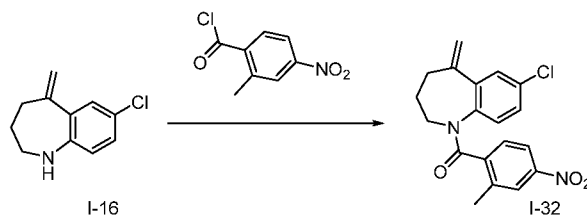


在室温下，将 N-溴代丁二酰亚胺（110 mg, 0.618 mmol）加入到中间体 I-30（230 mg, 0.516 mmol）的四氢呋喃/水（15 mL / 3 mL）溶液中，反应液于室温搅拌 16 小时。再将氢氧化钠水溶液（2 mL, 2.5 N）加入其中，反应液于室温搅拌 2 小时。反应液加入水（20 mL）稀释，用乙酸乙酯（20 mL × 2）萃取。合并有机相，并用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-31。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 462.0。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 – 10.53 (m, 1H), 8.47 – 7.63 (m, 2H), 7.56 – 7.10 (m, 6H), 7.03 – 6.66 (m, 1H), 4.98 – 4.67 (m, 1H), 3.30 – 2.62 (m, 3H), 2.48 – 2.25 (m, 6H), 2.21 – 1.99 (m, 2H), 1.91 – 1.52 (m, 2H)。

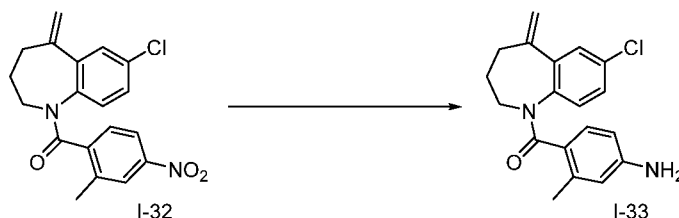
参考例 32：中间体 I-32 的制备



室温下，将 2-甲基-4-硝基苯甲酰氯（2.06 g, 10.3 mmol）和三乙胺（3.13 g, 30.9 mmol）加入到中间体 I-16（2.0 g, 10.3 mmol）的二氯甲烷（40 mL）溶液中。反应混合物在室温下搅拌 1 小时，将体系倒入水（100 mL）中，用二氯甲烷（50 mL × 3）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-32。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 356.9。

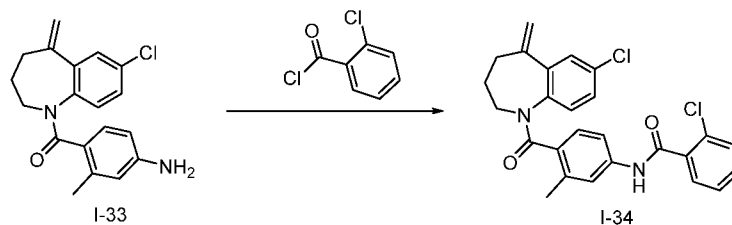
参考例 33：中间体 I-33 的制备



在室温下，将铁粉（282 mg, 5.05 mmol）和氯化铵（540 mg, 10.1 mmol）加入到中间体 I-32（360 mg, 1.01 mmol）的甲醇/水（20 mL / 5 mL）溶液中。氩气保护下，反应液于 60 °C 搅拌 3 小时。冷却至室温，过滤，滤液浓缩干得到粗产品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-33。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 327.0。

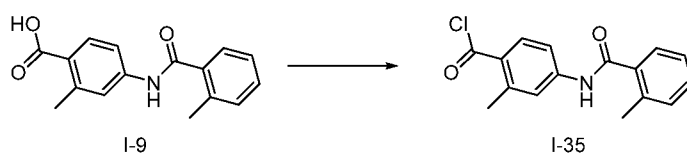
参考例 34：中间体 I-34 的制备



在室温下，将邻氯苯甲酰氯（225 mg, 1.29 mmol）和三乙胺（260mg, 2.59 mmol）加入到中间体 I-33（280 mg, 0.857 mmol）的 1,2-二氯乙烷（20 mL）溶液中。反应混合物于 50 °C 搅拌 2 小时。冷却至室温，反应液用二氯甲烷（20 mL）稀释，饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩干得粗品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-34。

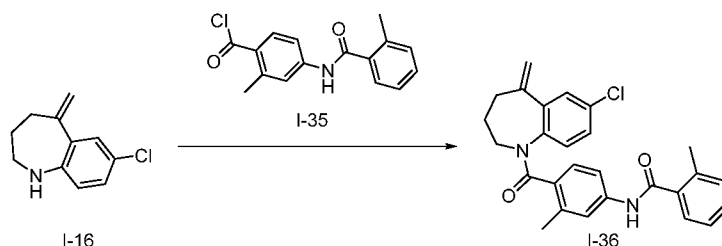
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 465.2。

参考例 35：中间体 I-35 的制备



在室温下，将中间体 I-9（2.00 g, 7.43 mmol）加入到氯化亚砷（20.0 mL）溶液中，反应混合物于 40 °C 搅拌 4 小时。将反应体系减压浓缩得粗品中间体 I-35，直接用于下一步反应。

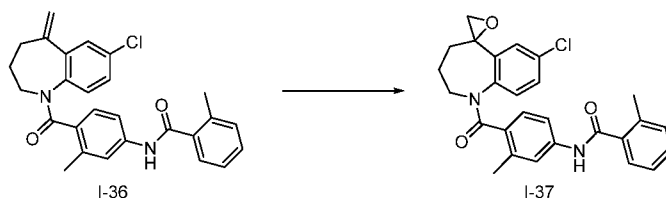
参考例 36：中间体 I-36 的制备



在室温下，将中间体 I-16（1.42 g, 7.31 mmol）溶于吡啶（30.0 mL），加入中间体 I-35（2.00 g），反应混合物在室温下搅拌 8 小时。将反应体系倒入水（100 mL）中，用乙酸乙酯（50 mL × 3）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-36。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 445.0。

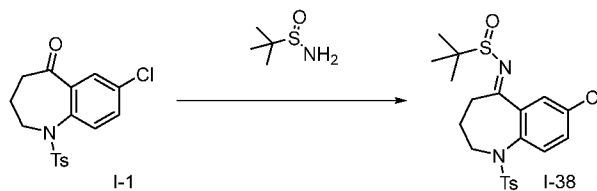
参考例 37：中间体 I-37 的制备



在室温下，将中间体 I-36（1.00 g, 2.25 mmol）溶于二氯甲烷（30.0 mL）中，加入间氯过氧苯甲酸（1.95 g, 11.3 mmol），反应体系在室温下搅拌 10 小时。将体系室温减压浓缩得到粗产品，粗产品经 C18 反相色谱法分离纯化得到中间体 I-37。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.41 – 10.23 (m, 1H), 7.77 – 7.10 (m, 9H), 6.83 – 6.63 (m, 1H), 5.04 – 3.53 (m, 1H), 3.21 – 2.68 (m, 3H), 2.37 – 2.33 (m, 6H), 2.13 – 1.56 (m, 4H)。

参考例 38：中间体 I-38 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-1 (1.00 g, 2.86 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入叔丁基亚磺酰胺 (415.74 mg, 3.43 mmol), 钛酸四乙酯 (1.30 g, 5.72 mmol), 微波 80 °C 搅拌 3 小时。加水 (10 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20 mL) 洗, 收集滤液, 滤液用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩干得粗品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-38。

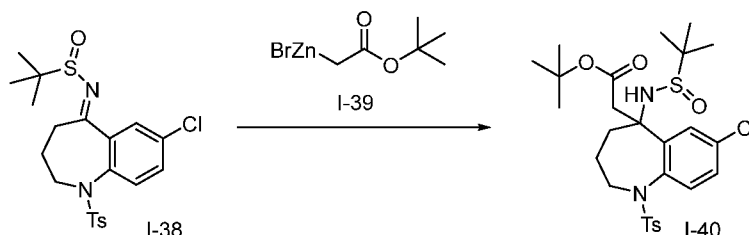
LC-MS (ESI) $[2M+H]^+$ 453.0。

参考例 39: 中间体 I-39 的制备



在 25 °C 下, 将锌粉 (2.01 g, 30.76 mmol) 悬浮于四氢呋喃 (100 mL) 中, 置换氮气三次。加入 1,2-二溴乙烷 (96.31 mg, 0.51 mmol), 三甲氯硅烷 (278.48 mg, 2.56 mmol), 65 °C 搅拌 1 小时。滴加溴乙酸叔丁酯 (5.00 g, 25.63 mmol), 滴加完毕后, 50 °C 搅拌 1 小时。冷却得到中间体 I-39 的四氢呋喃溶液 (100 mL, 25.63 mmol)。

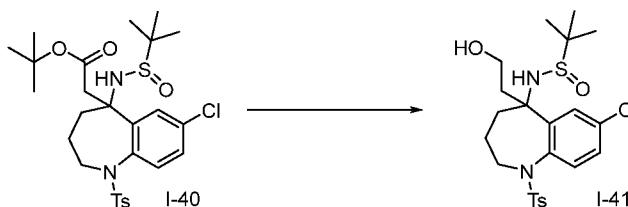
参考例 40: 中间体 I-40 的制备



在 25 °C 下, 向中间体 I-39 的四氢呋喃溶液 (100 mL, 25.63 mmol) 中滴加中间体 I-38 (850.00 mg, 1.88 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液, 50 °C 搅拌反应 16 小时。加水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-40。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 569.2。

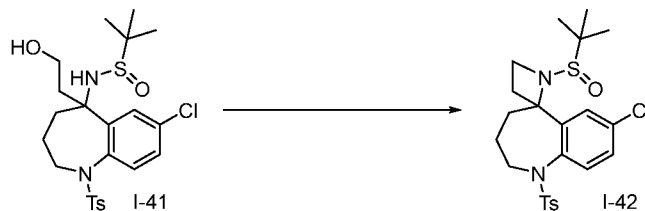
参考例 41: 中间体 I-41 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-40 (350.00 mg, 0.61 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入二异丁基氢氧化铝的甲苯溶液 (2.05 mL, 3.07 mmol, 1.5 M), 室温反应 16 小时。依次加入水 (0.12 mL)、15% 氢氧化钠水溶液 (0.12 mL)、水 (0.3 mL), 再加入无水硫酸钠, 室温搅拌 0.5 小时。过滤, 滤液浓缩, 经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-41。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 499.2。

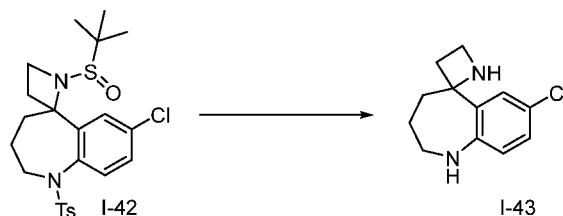
参考例 42: 中间体 I-42 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-41 (170.00 mg, 0.34 mmol) 溶于甲苯 (10 mL)，加入氰基亚甲基三正丁基磷 (98.47 mg, 0.41 mmol)，于 110 °C 搅拌反应 3 小时。冷却到室温，加水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-42。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 481.2。

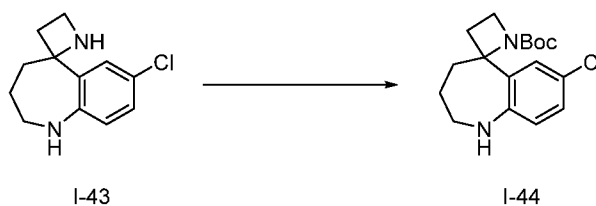
参考例 43：中间体 I-43 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-42 (100.00 mg, 0.21 mmol) 溶于浓盐酸 (5 mL)，100 °C 反应 16 小时。直接浓缩干，经 C18 反相柱分离纯化得到中间体 I-43。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 223.0。

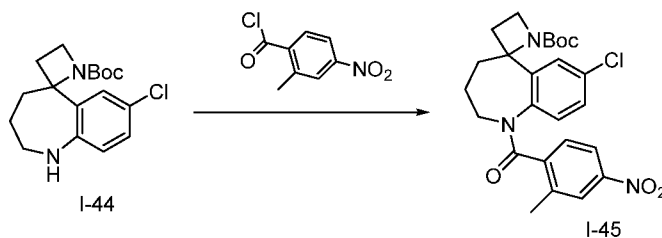
参考例 44：中间体 I-44 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-43 (40.00 mg, 0.18 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL)，加入 10% 碳酸氢钠水溶液 (5 mL)，二碳酸二叔丁酯 (47.04 mg, 0.22 mmol)，室温反应 1 小时。加水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-44。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 323.2。

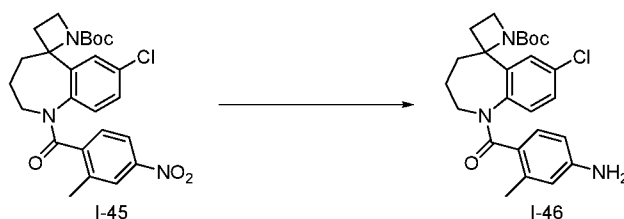
参考例 45：中间体 I-45 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-44 (50.00 mg, 0.15 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)，加入三乙胺 (47.02 mg, 0.46 mmol)，2-甲基-4-硝基苯甲酰氯 (46.37 mg, 0.23 mmol)，室温搅拌反应 16 小时。加水 (10 mL)，用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-45。

LC-MS (ESI) $[M-100+H]^+$ 386.2。

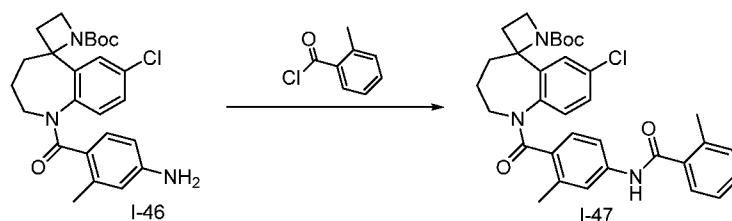
参考例 46: 中间体 I-46 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-45 (50.00 mg, 0.10 mmol) 溶于乙醇 (4 mL), 加入还原铁粉 (28.73 mg, 0.51 mmol), 饱和氯化铵水溶液 (2 mL), 80 °C 搅拌反应 5 小时。过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10 mL) 洗涤, 收集滤液, 加水 (10 mL) 分层。收集有机相, 浓缩, 经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-46。

LC-MS (ESI) $[M-100+H]^+$ 356.2。

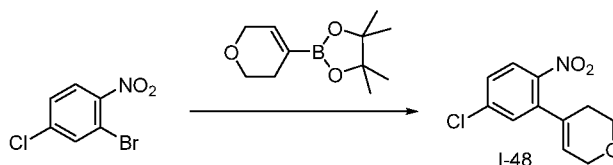
参考例 47: 中间体 I-47 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-46 (30.00 mg, 0.066 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 依次加入三乙胺 (19.97 mg, 0.20 mmol), 2-甲基苯甲酰氯 (12.21 mg, 0.079 mmol), 室温反应 1 小时。加水 (10 mL), 用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩干, 经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-47。

LC-MS (ESI) $[M-100+H]^+$ 474.2。

参考例 48: 中间体 I-48 的制备



在室温下, 将碳酸铯 (82.7 g, 254 mmol) 和四三苯基磷钡 (2.93 g, 2.54 mmol) 加入到 2-溴-4-氯-1-硝基苯 (20.0 g, 84.6 mmol) 和 3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯 (21.3 g, 101.4 mmol) 的二氧六环/水 (600 mL / 200 mL) 溶液中, 反应混合物在氩气保护下于 100 °C 搅拌反应 5 小时。冷却至室温, 减压除去大部分溶剂, 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-48。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 240.0。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.75 – 5.71 (m, 1H), 4.26 – 4.21 (m, 2H), 3.89 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 2H)。

参考例 49: 中间体 I-49 的制备



在室温下, 将间氯过氧苯甲酸 (16.2 g, 93.9 mmol) 加入到中间体 I-48 (15.0 g, 62.6 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。反应混合物加二氯甲烷 (100 mL) 稀

释，用饱和硫代硫酸钠水溶液（100 mL × 3）洗涤，饱和碳酸钠水溶液（100 mL × 3）以及饱和食盐水（200 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-49。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 256.0。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H).

参考例 50：中间体 I-50 的制备

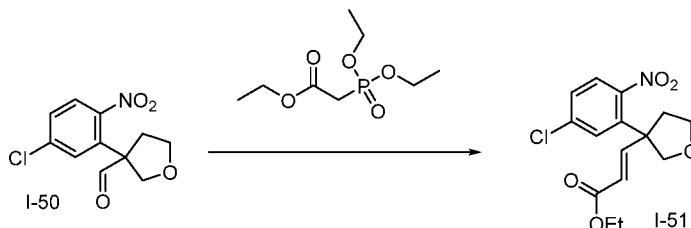


在冰水浴下，将三氟化硼乙醚（4.37 g, 30.8 mmol）加入到中间体 I-49（7.5 g, 29.3 mmol）的二氯甲烷（70 mL）溶液中。反应混合物 0 °C 搅拌 30 分钟。反应混合物用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-50。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 256.0。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 1H).

参考例 51：中间体 I-51 的制备

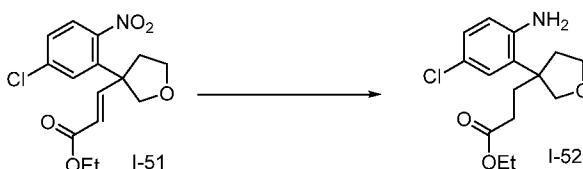


在冰水浴氩气保护下，将氢氧化钠（278 mg, 60% wt, 6.95 mmol）加入到三乙基磷酰乙酸酯（1.18 g, 5.26 mmol）的四氢呋喃（30 mL）中，在冰水浴下搅拌 30 分钟，然后将中间体 I-50（890 mg, 3.48 mmol）加入其中，反应混合物于室温反应 2 小时。反应混合物加水（30 mL），用乙酸乙酯（20 mL × 2）萃取。合并有机相，并用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-51。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 326.1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 3H), 3.92 – 3.81 (m, 3H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

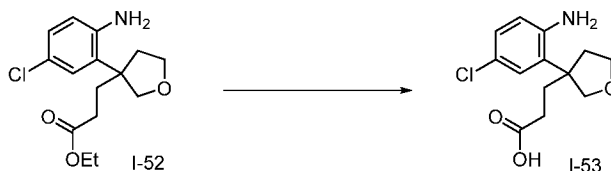
参考例 52：中间体 I-52 的制备



在室温下，将二氧化铂（50 mg）加入到中间体 I-51（720 mg, 2.21 mmol）的四氢呋喃（50 mL）溶液中。反应混合物用氢气球室温氢化反应约 6 小时。过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-52。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 298.1.

参考例 53: 中间体 I-53 的制备



在室温下, 将氢氧化钠 (88.7 mg, 2.22 mmol) 加入到中间体 I-52 (220 mg, 0.739 mmol) 的四氢呋喃/水 (10 mL / 3 mL) 溶液中。反应液于 40 °C 搅拌反应 16 小时。冷却至室温, 反应液用稀盐酸 (1 N) 调节 pH 至 7, 减压浓缩除去有机溶剂得到粗品中间体 I-53, 无需纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 270.1.

参考例 54: 中间体 I-54 的制备

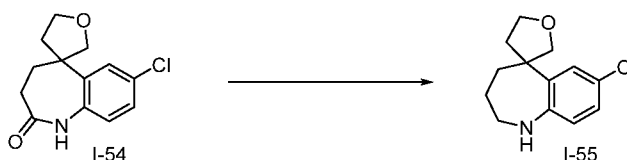


在室温下, 将 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (283 mg, 1.48 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (135 mg, 1.11 mmol) 加入到中间体 I-53 (300 mg) 的四氢呋喃 (60 mL) 溶液中, 反应液于室温反应 16 小时。反应混合物加水 (60 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相, 并用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-54。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.1.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (d, $J = 30.6$ Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 3.90 – 3.78 (m, 3H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 2.31 – 2.05 (m, 6H).

参考例 55: 中间体 I-55 的制备

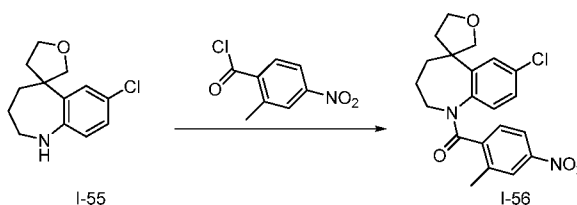


在室温下, 将硼烷-四氢呋喃溶液 (2.09 mL, 1 M) 加入到中间体 I-54 (105 mg, 0.417 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 中, 反应液于 40 °C 反应 2 小时。冷却至室温, 加入水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。合并有机相, 并用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-55。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 238.1.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.89 – 1.83 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 2H).

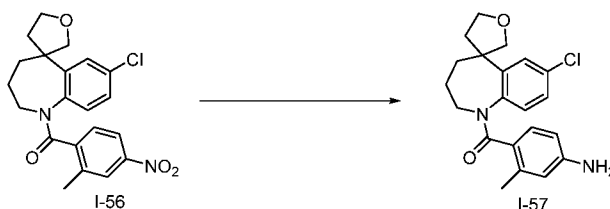
参考例 56: 中间体 I-56 的制备



在室温下,将 2-甲基-4-硝基苯甲酰氯(42.4 mg, 0.212 mmol)加入到中间体 I-55(42 mg, 0.177 mmol)和吡啶(42.0 mg, 0.531 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中。反应液于 50 °C 反应 5 小时。冷却至室温,加入水(15 mL)稀释,用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取。合并有机相,并用饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到粗产品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-56。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 401.0。

参考例 57: 中间体 I-57 的制备



在室温下,将铁粉(31.3 mg, 0.560 mmol)和氯化铵(59.9 mg, 1.12 mmol)加入到中间体 I-56(45 mg, 0.112 mmol)的甲醇/水(10 mL / 3 mL)溶液中。氩气保护下,反应液于 50 °C 反应 2 小时。冷却至室温,过滤,滤液浓缩除去大部分溶剂,加入水(5 mL)稀释,用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。合并有机相,并用饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到粗产品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-57。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 371.0。

参考例 58: 中间体 I-58 的制备

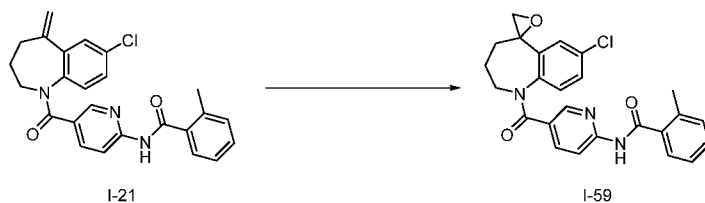


在室温下,将三甲基碘化亚砷(370 mg, 1.68 mmol)和叔丁醇钾(189 mg, 1.68 mmol)加入到二甲亚砷(6.00 mL)中,氩气保护下搅拌反应 30 分钟后,于室温下加入中间体 I-4(130 mg, 0.561 mmol),反应混合物继续在室温下搅拌反应 3 小时。加入水(20 mL),用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(50 mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-58。

LCMS(ESI)[M+H]⁺ 260.0。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.57 – 4.40 (m, 2H), 3.22 – 3.05 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.20 – 2.04 (m, 1H)。

参考例 59: 中间体 I-59 的制备

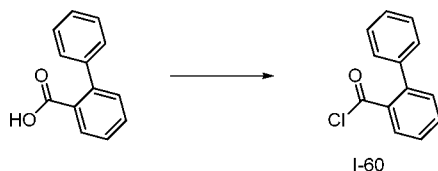


在室温下,将 N-溴代丁二酰亚胺(395 mg, 2.22 mmol)加入到中间体 I-21(800 mg, 1.85 mmol)的四氢呋喃/水(15 mL / 3 mL)溶液中,反应液于室温搅拌 24 小时。然后将 10%氢氧化钠水溶液(3.70 mL, 9.25 mmol)加入其中。反应液于室温继续搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取。合并有机相,并用饱和食盐水(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗品经 C18 反相柱分离纯化得到中间体 I-59。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 448.1.

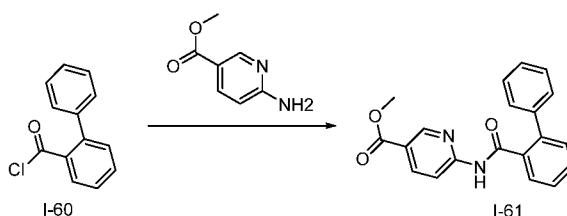
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.87 (m, 2H), 8.20 – 6.90 (m, 10H), 4.94 – 4.81 (m, 1H), 3.13 – 2.78 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.15 – 1.93 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).

参考例 60: 中间体 I-60 的制备



在室温下, 将 2-苯基苯甲酸 (14.0 g, 70.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (200 mL) 中, 向体系中加入氯化亚砷 (16.8 g, 141 mmol), 反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应液减压浓缩得到粗品中间体 I-60, 直接用于下一步反应。

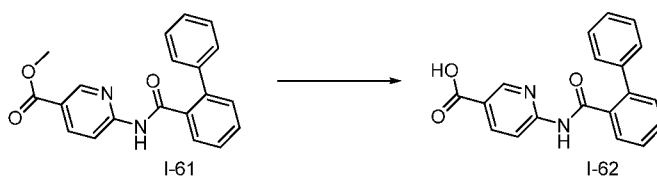
参考例 61: 中间体 I-61 的制备



在室温下, 将中间体 I-60 (10.0 g) 溶于吡啶 (80.0 mL), 加入 6-氨基烟酸甲酯 (7.03 g, 46.2 mmol), 反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应体系倒入水 (500 mL) 中, 用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经 C18 反相柱分离纯化得到中间体 I-61。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 333.0.

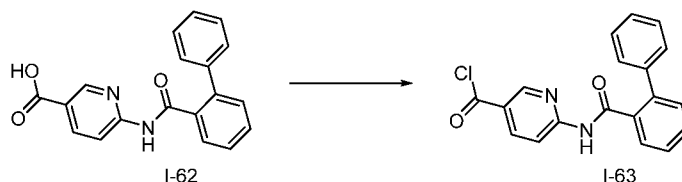
参考例 62: 中间体 I-62 的制备



在室温下, 将中间体 I-61 (10.0 g, 30.1 mmol) 溶于甲醇/水 (100 mL / 20 mL) 中, 向体系中加入氢氧化钠 (3.61 g, 90.3 mmol), 反应混合物在室温下搅拌 3 小时。用稀盐酸 (1.0 mol/L) 调节体系 pH = 6 ~ 7, 有大量固体析出, 过滤, 收集固体、减压干燥得到中间体 I-62。

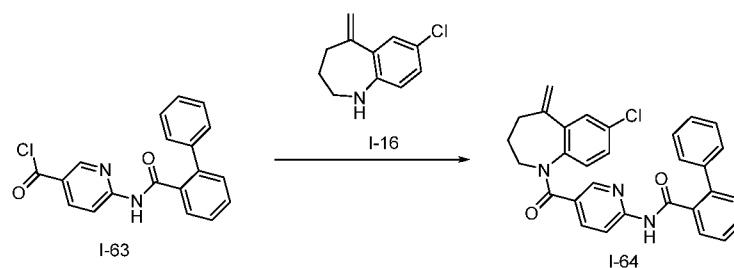
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 319.0.

参考例 63: 中间体 I-63 的制备



在室温下, 将中间体 I-62 (2.00 g, 6.28 mmol) 溶于二氯甲烷 (30.0 mL) 中, 加入二氯亚砷 (2.24 g, 18.8 mmol), 反应混合物在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 3 小时。将反应体系减压浓缩得粗品中间体 I-63, 直接用于下一步反应。

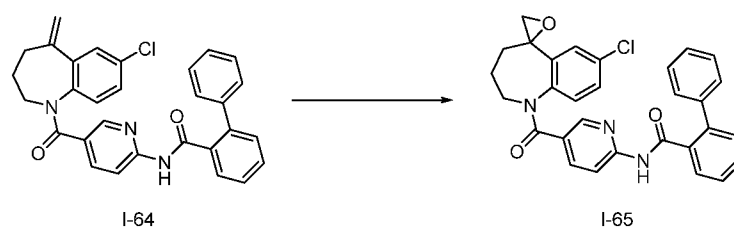
参考例 64: 中间体 I-64 的制备



在室温下，将中间体 I-16 (633 mg, 3.27 mmol) 溶于吡啶 (10.0 mL)，加入中间体 I-63 (1.10 g)，反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将体系倒入水 (50.0 mL) 中，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-64。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 494.2。

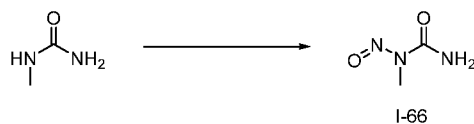
参考例 65：中间体 I-65 的制备



在室温下，将中间体 I-64 (500 mg, 1.01 mmol) 溶于四氢呋喃/水 (25 mL / 5 mL) 中，加入 N-溴代丁二酰亚胺 (360 mg, 2.02 mmol)，反应混合物在室温下搅拌 24 小时。向反应体系内加入 25% 氢氧化钠水溶液 (1.00 mL)，体系在室温下搅拌 1 小时。将反应体系倒入水 (20 mL) 中，用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (15 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-65。

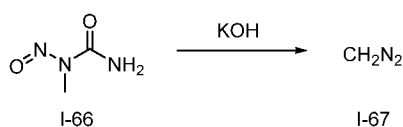
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 510.1。

参考例 66：中间体 I-66 的制备



在冰水浴下，将 N-甲基脲 (5.0 g, 67.5 mmol) 溶于水 (40 mL) 中，然后将亚硝酸钠 (5.12 g, 74.2 mmol) 加入其中。在冰水浴搅拌下，缓慢滴加浓盐酸 (8.9 mL) 约 30 分钟，并于冰水浴下反应 30 分钟。将沉淀过滤，滤饼用水洗，油泵抽干得到中间体 I-66，无需继续纯化直接用于下一步反应。

参考例 67：中间体 I-67 的制备



在冰水浴下，将 40% 氢氧化钾水溶液 (40 mL) 和乙醚 (54 mL) 加入到光滑的反应瓶中，将中间体 I-66 (4.2 g, 40.7 mmol) 分批次加入上述体系中。轻轻晃动反应瓶数次，反应 30 分钟后，将上层乙醚液转移到另一放有氢氧化钾固体的光滑瓶中进行干燥。得到中间体 I-67 的乙醚溶液 (0.75 M) 直接用于下一步反应。

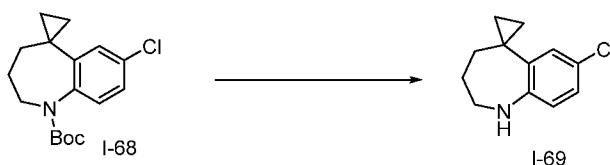
参考例 68：中间体 I-68 的制备



在冰水浴下,将中间体 I-67 的乙醚溶液(40 mL, 0.75 M)缓慢加入到中间体 I-15(300 mg, 1.02 mmol)和醋酸钨(50 mg)的乙醚(10 mL)溶液中,在冰水浴下搅拌 1 小时。反应液加醋酸(1 mL)淬灭,并加入水(30 mL)稀释,用乙醚(20 mL × 3)萃取,合并有机相,有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-68。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.1。

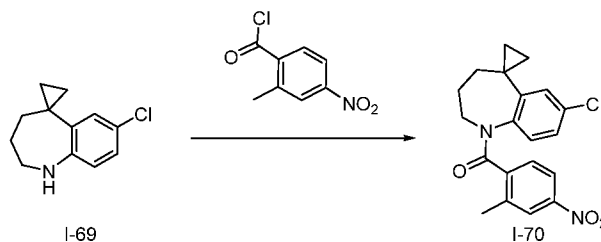
参考例 69: 中间体 I-69 的制备



在室温下,将三氟乙酸(1 mL)加入到中间体 I-68(90 mg, 0.292 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中。反应液于室温搅拌 5 小时。减压浓缩干得粗品中间体 I-69,直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 208.1。

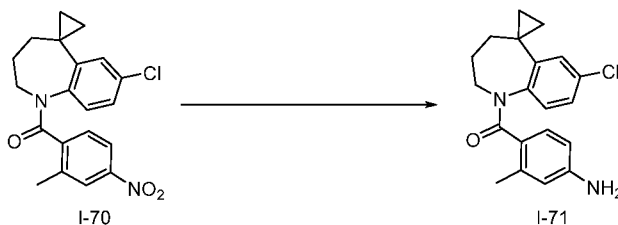
参考例 70: 中间体 I-70 的制备



在室温下,将 2-甲基-4-硝基苯甲酰氯(115 mg, 0.576 mmol)加入到中间体 I-69(60 mg)和吡啶(68.6 mg, 0.867 mmol)的 1,2-二氯乙烷(10 mL)溶液中,反应液于 50 °C 搅拌 16 小时。冷却至室温,加入二氯甲烷(20 mL)稀释,用饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-70。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 371.1。

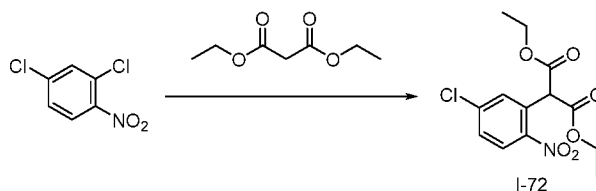
参考例 71: 中间体 I-71 的制备



在室温下,将铁粉(30.2 mg, 0.541 mmol)和氯化铵(57.8 mg, 1.08 mmol)加入到中间体 I-70(40 mg, 0.108 mmol)的甲醇/水(10 mL / 3 mL)溶液中,氩气保护下,反应液于 50 °C 搅拌 3 小时。冷却至室温,过滤,滤液浓缩干得粗品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-71。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 341.1。

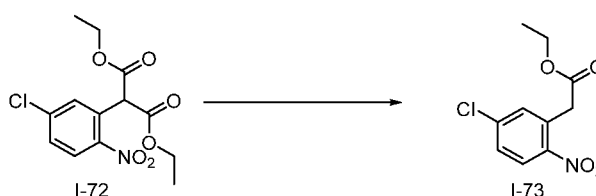
参考例 72: 中间体 I-72 的制备



在室温下，将丙二酸二乙酯（10.0 g, 62.5 mmol）溶于二甲亚砜（150 mL）中，缓慢加入钠氢（2.92 g, 60% wt, 72.9 mmol），反应混合物于室温搅拌 30 分钟后，将 2,4-二氯硝基苯（10.0 g, 52.1 mmol）加入到反应液中，加料完毕后，加热至 80 °C 搅拌 5 小时。冷却至室温，加水（300 mL），用乙酸乙酯（300 mL × 3）萃取。合并有机相，并用饱和食盐水（300 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-72。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 316.0。

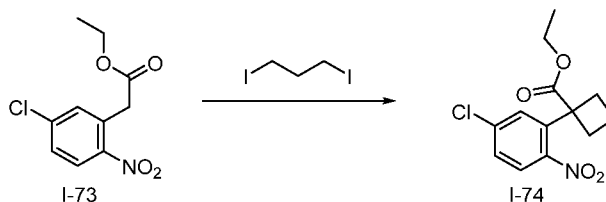
参考例 73：中间体 I-73 的制备



在室温下，将中间体 I-72（10.0 g, 31.68 mmol）溶于二甲亚砜（100 mL）和水（1 mL）中，加入氯化锂（6.65 g, 158.4 mmol），加料完毕后，加热至 100 °C 搅拌 5 小时。冷却至室温，加水（200 mL）稀释，用乙酸乙酯（200 mL × 3）萃取。合并有机相，并用饱和食盐水（200 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-73。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

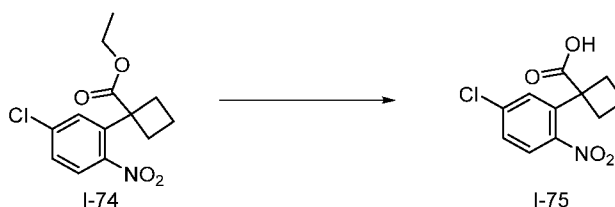
参考例 74：中间体 I-74 的制备



在 0 °C 下，将中间体 I-73（3.5 g, 14.4 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（100 mL）中，缓慢加入到钠氢（860 mg, 60% wt, 21.5 mmol）的 N,N-二甲基甲酰胺（10 mL）溶液中，反应混合物搅拌 30 分钟后。将 1,3-二碘丙烷（5.1 g, 17.2 mmol）加入到反应液中，加料完毕后，室温搅拌过夜。加水（200 mL）稀释，用乙酸乙酯（200 mL × 3）萃取。合并有机相，并用饱和食盐水（200 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-74。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 3H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

参考例 75：中间体 I-75 的制备

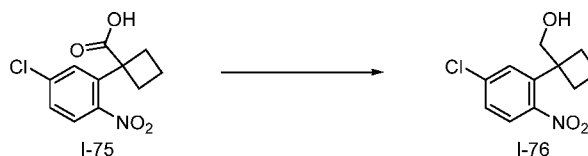


在室温下，将中间体 I-74（1.3 g, 4.58 mmol）溶于甲醇（10 mL）和水（10 mL）中，加入氢氧化钠

(916 mg, 22.9 mmol)，加热至 100 °C 搅拌 3 小时。冷却至室温，浓缩反应液除去大部分甲醇，然后用 1 N 盐酸调至反应液呈酸性，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相，并用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-75。

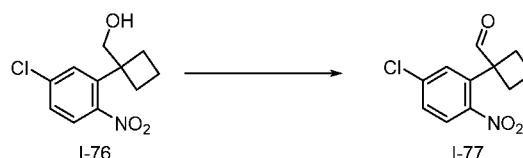
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.17 (dt, *J* = 19.4, 8.9 Hz, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 1H)。

参考例 76: 中间体 I-76 的制备



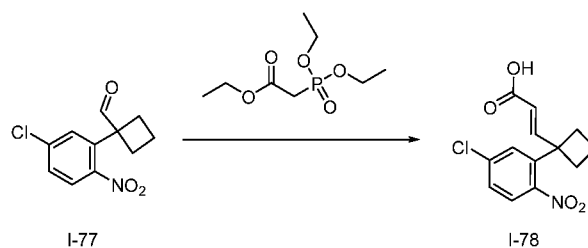
在室温下，将硼烷-四氢吡喃溶液 (19.5 mL, 1 M) 加入到中间体 I-75 (1.0 g, 3.91 mmol) 的四氢吡喃 (50 mL) 中，反应液于室温下搅拌过夜。加入水 (50 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取。合并有机相，并用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-76。

参考例 77: 中间体 I-77 的制备



在室温下，将中间体 I-76 (800 mg, 3.31 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，加入戴斯-马丁氧化剂 (4.21 g, 9.93 mmol)，加料完毕后，反应液在室温下搅拌 2 小时。将反应液过滤，滤液加水 (20 mL) 稀释，用二氯甲烷 (20 mL × 3) 萃取。合并有机相，并用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-77。

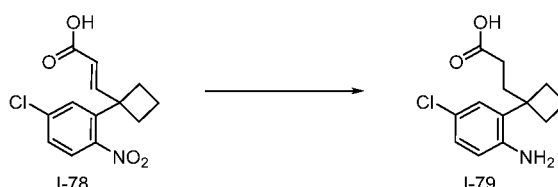
参考例 78: 中间体 I-78 的制备



在 0 °C 下，将氢化钠 (157 mg, 60% wt, 3.92 mmol) 在氩气保护下加入到三乙基磷酰乙酸酯 (659 mg, 2.94 mmol) 的四氢吡喃 (30 mL) 中，在冰水浴下搅拌 30 分钟，然后将中间体 I-77 (470 mg, 1.96 mmol) 加入其中。反应混合物于室温反应 2 小时。浓缩反应液除去大部分四氢吡喃，加水 (50 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。水相用 1 N 盐酸调至酸性，再用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合并有机相，并用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-78。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 4H), 2.05 (dd, *J* = 20.5, 10.1 Hz, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H)。

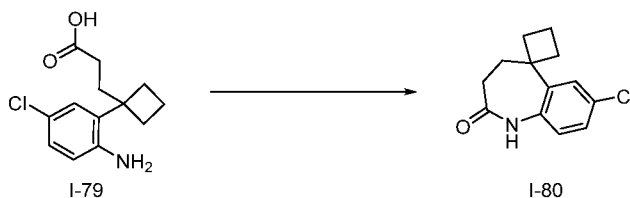
参考例 79: 中间体 I-79 的制备



在室温下，将中间体 I-78 (360 mg, 1.28 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中，加入雷尼镍 (300 mg)，加料完毕后，反应液在氢气氛围下搅拌 16 小时。过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-79。粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 254.3。

参考例 80：中间体 I-80 的制备



在室温下，将 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (331 mg, 1.73 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (211 mg, 1.73 mmol) 加入到中间体 I-79 (220 mg) 的四氢呋喃 (60 mL) 溶液中，反应液于室温搅拌 16 小时。反应混合物加水 (50 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相，并用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-80。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 236.2。

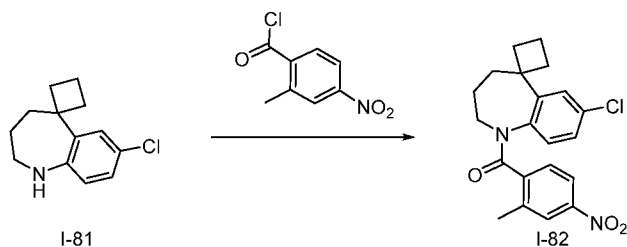
参考例 81：中间体 I-81 的制备



在室温下，将硼烷-四氢呋喃溶液 (1.9 mL, 1 M) 加入到中间体 I-80 (90 mg, 0.382 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 中。反应液于 40 °C 反应 2 小时。冷却至室温，加入水 (20 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。合并有机相，并用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-81。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 222.2。

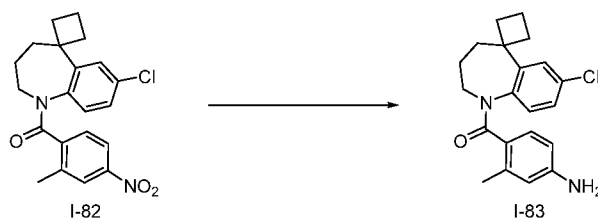
参考例 82：中间体 I-82 的制备



在室温下，将 2-甲基-4-硝基苯甲酰氯 (94.8 mg, 0.475 mmol) 加入到中间体 I-81 (70 mg, 0.316 mmol) 和吡啶 (75.0 mg, 0.948 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中。反应液于 50 °C 搅拌 5 小时。冷却至室温，加入水 (15 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取。合并有机相，并用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-82。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 385.2。

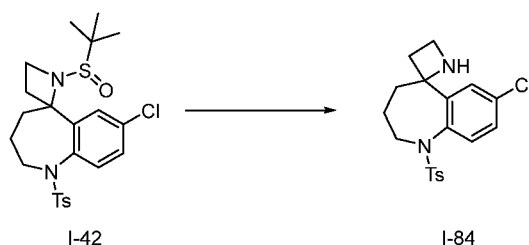
参考例 83：中间体 I-83 的制备



在室温下，将铁粉（39.2 mg, 0.700 mmol）和氯化铵（74.9 mg, 1.40 mmol）加入到中间体 I-82（54 mg, 0.140 mmol）的甲醇/水（10 mL / 3 mL）溶液中。氩气保护下，反应液于 50 °C 搅拌 2 小时。冷却至室温，过滤，滤液浓缩除去大部分溶剂，加入水（5 mL）稀释，用乙酸乙酯（10 mL × 3）萃取。合并有机相，并用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-83。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 355.1。

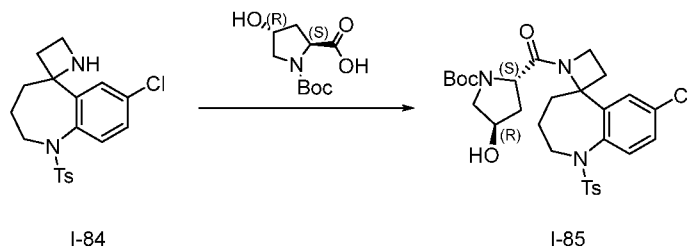
参考例 84：中间体 I-84 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-42（880.00 mg, 1.83 mmol）溶于浓盐酸（5 mL）中，80 °C 搅拌 16 小时。直接浓缩干，加入氨的甲醇溶液（1 mL, 2 M）碱化，减压浓缩得到粗产品。粗品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-84。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 377.2。

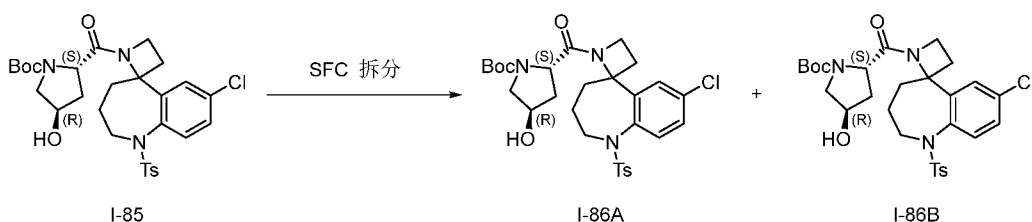
参考例 85：中间体 I-85 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-85（670.00 mg, 1.78 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，加入 Boc-L-羟脯氨酸（493.30 mg, 2.13 mmol），N,N-二异丙基乙胺（683.57 mg, 5.33 mmol）和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（809.91 mg, 2.13 mmol），室温搅拌 1 小时。加入水（20 mL），用二氯甲烷（20 mL × 3）萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-85。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 590.2。

参考例 86：中间体 I-86A、86B 的制备



中间体 I-85（1.22 g）经 SFC 手性分离柱（ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μ m 和 SS whelk O1,

250×30mm I.D., 10 μ m) 两次制备得到手性中间体 I-86A (Rt = 4.726 min) 和手性中间体 I-86B (Rt = 5.077 min)。

手性分析方法：色谱柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ M

流动相：A: 超临界二氧化碳 B: 乙醇 (0.05% 二乙胺)

洗脱梯度：5%~40% B, 5 分钟；40% B 2.5 分钟；然后 5% B 2.5 分钟

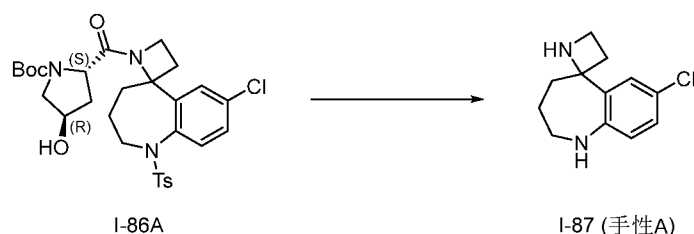
流动速率：2.5mL/min

色谱柱温度：35 $^{\circ}$ C

自动背压调节器 (ABPR)：1500psi

中间体 I-86A LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 590.4；中间体 I-86B LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 590.2。

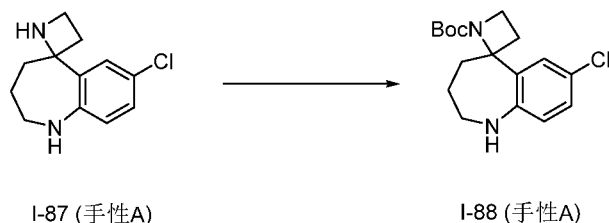
参考例 87：中间体 I-87 的制备



在 25 $^{\circ}$ C 下，将中间体 I-86A (200.00 mg, 0.34 mmol) 溶于浓盐酸 (3 mL) 中，100 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时。直接浓缩除去有机溶剂得到粗产品手性中间体 I-87。粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 223.0。

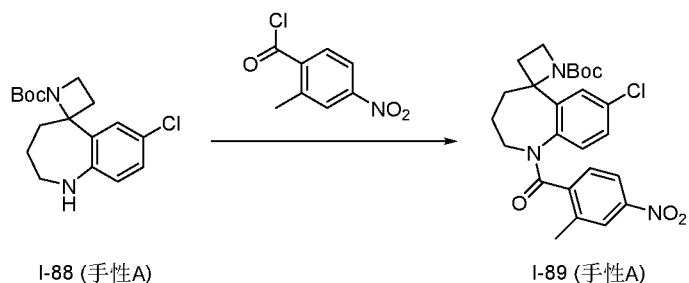
参考例 88：中间体 I-88 的制备



在 25 $^{\circ}$ C 下，将中间体 I-87 (400.00 mg) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中，加入饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL)，二碳酸二叔丁酯 (89.05 mg, 0.41 mmol)，室温反应 1 小时。加水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-88。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 323.0。

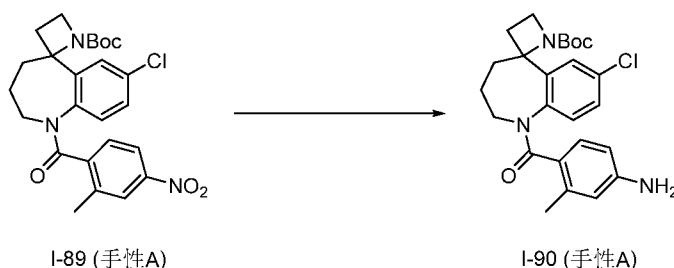
参考例 89：中间体 I-89 的制备



在 25 $^{\circ}$ C 下，将中间体 I-88 (60.00 mg, 0.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中，加入三乙胺 (56.42 mg, 0.56 mmol)，2-甲基-4-硝基苯甲酰氯 (55.64 mg, 0.28 mmol)，室温搅拌 16 小时。加入水 (10 mL)，用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-89。

LC-MS (ESI) [M-100+H]⁺ 386.0。

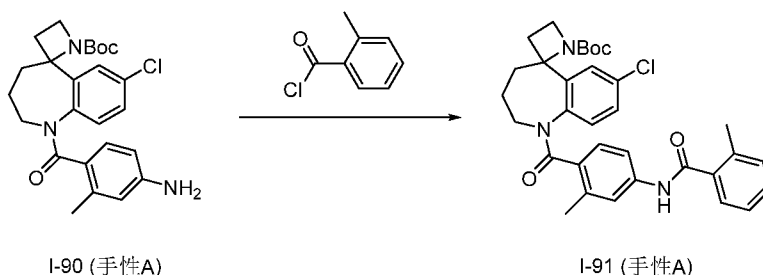
参考例 90: 中间体 I-90 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-89 (60.00 mg, 0.12 mmol) 溶于乙醇 (8 mL) 中, 加入还原铁粉 (34.47 mg, 0.62 mmol), 饱和氯化铵水溶液 (2 mL), 80 °C 搅拌 5 小时。过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20 mL) 洗涤, 收集滤液, 加水 (10 mL), 分层。收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-90。

LC-MS (ESI) $[M-100+H]^+$ 356.4。

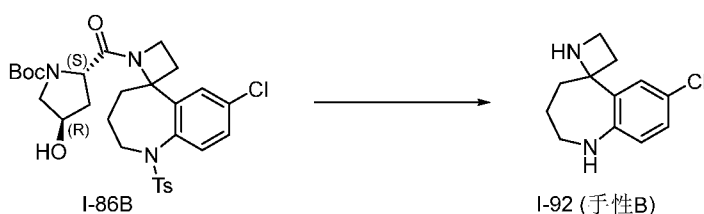
参考例 91: 中间体 I-91 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-90 (50.00 mg, 0.11 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 依次加入三乙胺 (33.29 mg, 0.33 mmol), 邻甲基苯甲酰氯 (25.43 mg, 0.16 mmol), 室温搅拌 1 小时。加入水 (10 mL), 用二氯甲烷 (10 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-91。

LC-MS (ESI) $[M-100+H]^+$ 474.0。

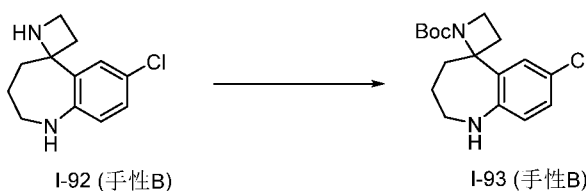
参考例 92: 中间体 I-92 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-86B (750.00 mg, 1.27 mmol) 溶于浓盐酸 (8 mL) 中, 100 °C 搅拌 16 小时。直接浓缩除去有机溶剂得到粗产品手性中间体 I-92。粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 223.0。

参考例 93: 中间体 I-93 的制备

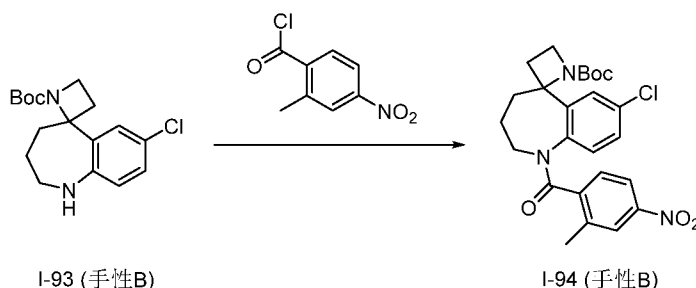


在 25 °C 下, 将中间体 I-92 (1.40 g) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 二碳酸二叔丁酯 (332.61 mg, 1.52 mmol), 室温搅拌 1 小时。加水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到

粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-93。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 323.2。

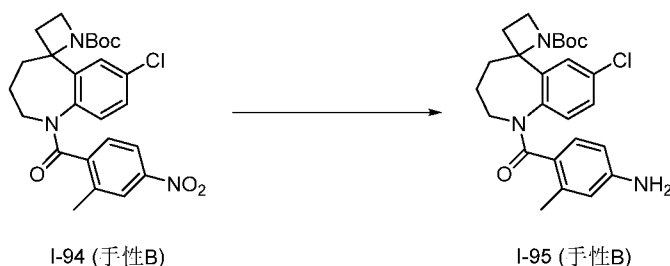
参考例 94：中间体 I-94 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-93 (70.00 mg, 0.22 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)，加入三乙胺 (65.77 mg, 0.65 mmol)，2-甲基-4-硝基苯甲酰氯 (64.92 mg, 0.33 mmol)，室温搅拌 16 小时。加水 (10 mL)，用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-94。

LC-MS (ESI) $[M-100+H]^+$ 386.0。

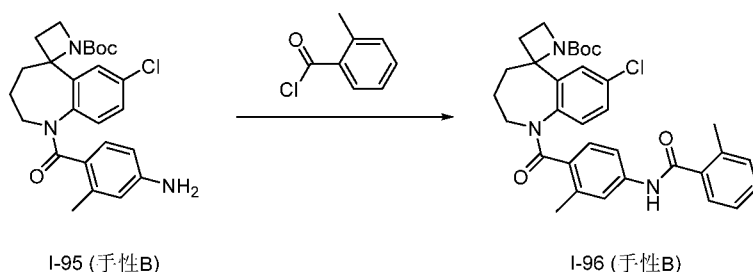
参考例 95：中间体 I-95 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-94 (90.00 mg, 0.19 mmol) 溶于乙醇 (8 mL)，加入还原铁粉 (51.71 mg, 0.93 mmol)，饱和氯化铵水溶液 (2 mL)，80 °C 搅拌 5 小时。过滤，滤饼用乙酸乙酯 (20 mL) 洗涤，收集滤液，加水 (20 mL)，分层。收集有机相，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-95。

LC-MS (ESI) $[M-100+H]^+$ 356.2。

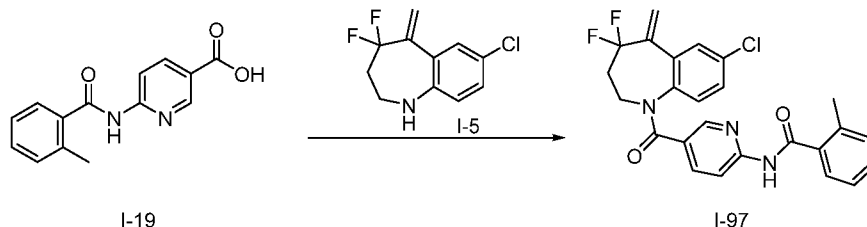
参考例 96：中间体 I-96 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-95 (70.00 mg, 0.15 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)，依次加入三乙胺 (46.60 mg, 0.46 mmol)，邻甲基苯甲酰氯 (35.60 mg, 0.23 mmol)，室温搅拌 1 小时。加水 (10 mL)，用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-96。

LC-MS (ESI) $[M-100+H]^+$ 474.2。

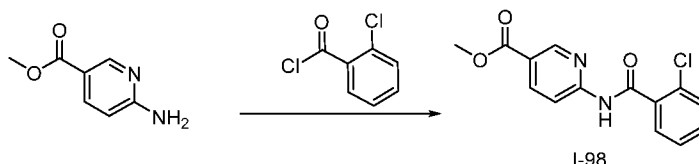
参考例 97：中间体 I-97 的制备



在冰水浴下，将氯化亚砷 (311 mg, 2.61 mmol) 加入到中间体 I-19 (335 mg, 1.31 mmol) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺 (15 mL) 中。反应混合物在室温下搅拌 3 小时，然后加入中间体 I-5 (150 mg, 0.653 mmol)，反应混合物继续在室温下搅拌反应 16 小时。加入水 (40 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-97。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 468.1。

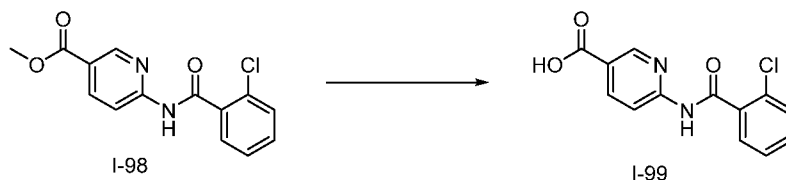
参考例 98：中间体 I-98 的制备



在室温下，将邻氯苯甲酰氯 (1.27 g, 7.23 mmol) 加入到 6-氨基烟酸甲酯 (1.00 g, 6.57 mmol) 的吡啶 (20.0 mL) 溶液中。反应混合物于室温下搅拌反应 1 小时后，倒入水 (100 mL) 中，抽滤，滤饼经干燥后得到中间体 I-98。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 290.9。

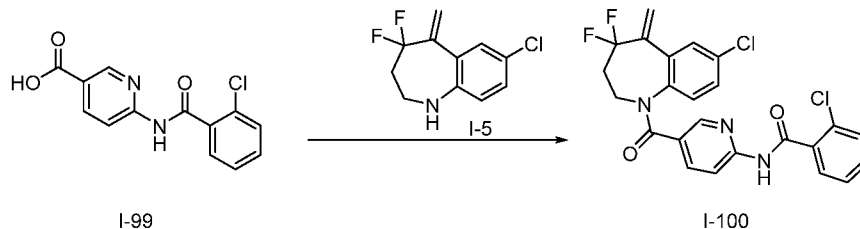
参考例 99：中间体 I-99 的制备



在室温下，将氢氧化钠水溶液 (2 mL, 3.5 N) 加入到中间体 I-98 (680 mg, 2.34 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中，反应液于 70 °C 下搅拌 1 小时。反应液用稀盐酸 (1 N) 调节 pH 至 5，过滤，滤饼抽干得到中间体 I-99。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 277.0。

参考例 100：中间体 I-100 的制备

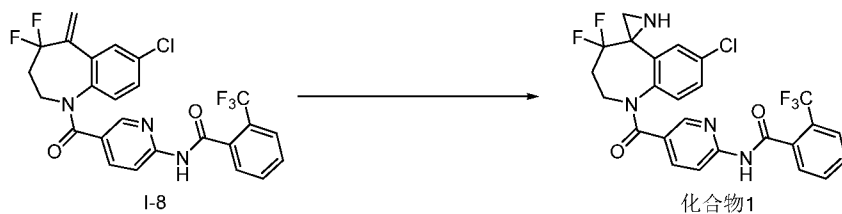


在冰水浴下，将氯化亚砷 (622 mg, 5.23 mmol) 加入到中间体 I-99 (800 mg, 2.89 mmol) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺 (20 mL) 中。反应混合物在室温下搅拌 3 小时，然后加入中间体 I-5 (300 mg, 1.31 mmol)，反应混合物继续在室温下搅拌反应 16 小时。加入水 (40 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-100。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 487.9。

实施例的制备:

实施例 1: 化合物 1 的制备

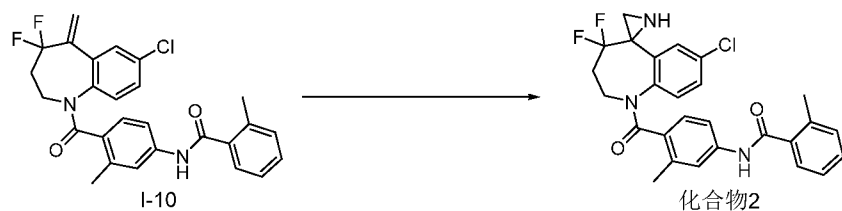


在室温下, 将中间体 I-8 (150 mg, 0.287 mmol) 加入到氨水 (8.00 mL) 溶液中, 向反应体系中加入单质碘 (728 mg, 2.87 mmol), α -异十三烷基- ω -羟基-聚(氧-1,2-亚乙基) (1.00 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应 24 小时, 加入饱和硫代硫酸钠水溶液 (50 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 HPLC (氨水体系) 分离纯化得到化合物 1。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 537.0。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 – 11.15 (m, 1H), 8.55 – 8.13 (m, 1H), 8.10 – 7.48 (m, 7H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 – 6.86 (m, 1H), 5.09 – 4.71 (m, 1H), 3.19 – 2.94 (m, 1H), 2.88 – 2.54 (m, 2H), 2.45 – 2.16 (m, 2H)。

实施例 2: 化合物 2 的制备

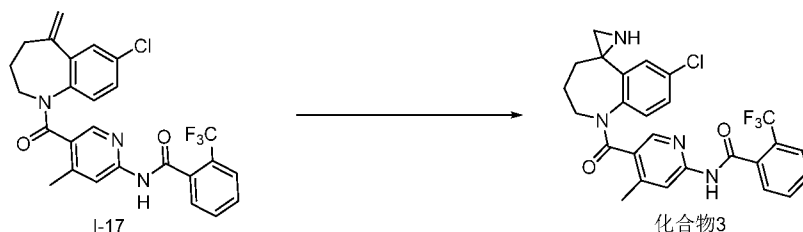


在室温下, 将中间体 I-10 (150 mg, 0.312 mmol) 加入到氨水 (8.00 mL) 溶液中, 向反应体系中加入单质碘 (792 mg, 3.12 mmol), α -异十三烷基- ω -羟基-聚(氧-1,2-亚乙基) (1.00 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应 24 小时, 加入饱和硫代硫酸钠水溶液 (50 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 HPLC (氨水体系) 分离纯化得到化合物 2。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 496.0。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 - 10.48 (m, 1H), 7.55 - 7.80 (m, 2H), 7.04 - 7.50 (m, 7H), 6.59 - 6.82 (m, 1H), 4.52 - 4.98 (m, 1H), 3.54 - 3.74 (m, 1H), 3.34 - 3.49 (m, 1H), 2.96 - 3.12 (m, 1H), 2.72 - 2.84 (m, 1H), 2.13 - 2.45 (m, 8H)。

实施例 3: 化合物 3 的制备



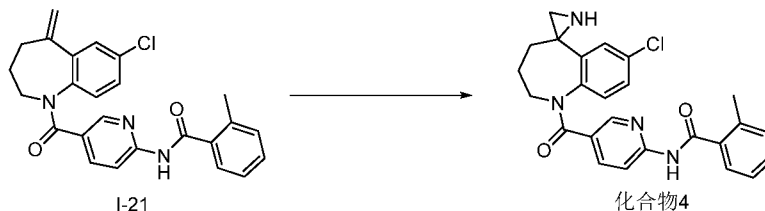
在室温下, 将中间体 I-17 (40 mg, 0.080 mmol) 加入到氨水 (5 mL) 中, 依次加入碘 (101.8 mg, 0.800 mmol) 和 α -异十三烷基- ω -羟基-聚(氧-1,2-亚乙基) (0.1 mL), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。用饱和亚硫酸钠水溶液 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取, 合并有机相用水 (10 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (氨水体系) 分离得到化合物

3。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 515.0。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.28-10.84 (m, 1H), 8.64-6.69 (m, 9H), 5.00-4.67 (m, 1H), 2.78 (dt, $J = 43.7, 22.6$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.22-1.74 (m, 5H), 1.54 (dd, $J = 52.0, 31.2$ Hz, 2H)。

实施例 4: 化合物 4 的制备

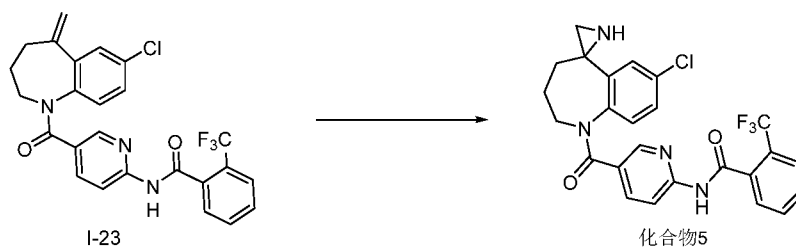


在室温下, 将中间体 I-21 (100 mg, 0.232 mmol) 溶于氨水 (5.00 mL) 溶液中, 向反应体系中加入单质碘 (177 mg, 0.696 mmol), α -异十三烷基- ω -羟基-聚(氧-1,2-亚乙基) (0.300 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和硫代硫酸钠水溶液 (30 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 HPLC (氨水体系) 分离纯化得到化合物 4。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 447.1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.86 – 10.76 (m, 1H), 8.48 – 8.01 (m, 2H), 7.61 – 7.09 (m, 7H), 6.85 (dd, $J = 43.8, 8.3$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 – 1.77 (m, 5H), 1.58 – 1.48 (m, 1H)。

实施例 5: 化合物 5 的制备

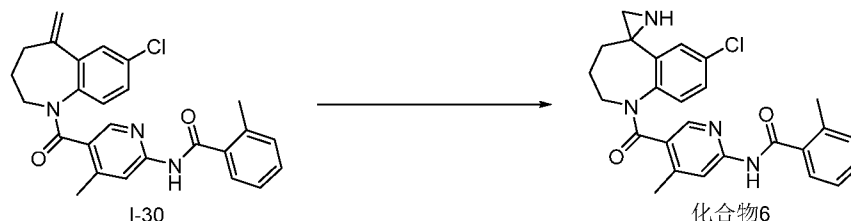


在室温下, 将中间体 I-23 (100 mg, 0.206 mmol) 加入到氨水 (5 mL) 中, 依次加入碘 (533 mg, 2.1 mmol) 和 α -异十三烷基- ω -羟基-聚(氧-1,2-亚乙基) (0.3 mL), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。用饱和亚硫酸钠水溶液 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取, 合并有机相用水 (10 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (氨水体系) 分离得化合物 5。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 501.0。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.21 – 11.10 (m, 1H), 8.50 – 7.93 (m, 2H), 7.84 – 7.10 (m, 7H), 6.96 – 6.76 (m, 1H), 4.96 – 4.71 (m, 1H), 2.86 – 2.69 (m, 1H), 2.21 – 1.83 (m, 5H), 1.80 – 1.44 (m, 2H)。

实施例 6: 化合物 6 的制备



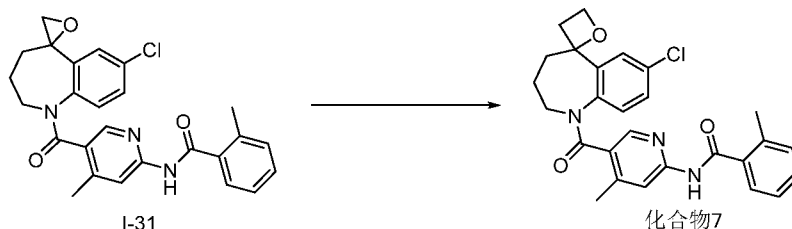
在室温下, 将中间体 I-30 (150 mg, 0.336 mmol) 溶于氨水 (5.00 mL) 中, 向反应体系中加入单质碘 (426 mg, 1.68 mmol), α -异十三烷基- ω -羟基-聚(氧-1,2-亚乙基) (0.300 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和硫代硫酸

钠水溶液 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 HPLC (氨水体系) 分离纯化得到化合物 6。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 461.1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.97 – 10.44 (m, 1H), 8.59 – 7.03 (m, 8H), 6.75 (dd, $J = 41.4, 8.3$ Hz, 1H), 4.97 – 4.75 (m, 1H), 2.90 – 2.63 (m, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 6H), 2.22 – 1.74 (m, 5H), 1.54 (dd, $J = 53.9, 30.7$ Hz, 2H)。

实施例 7: 化合物 7 的制备

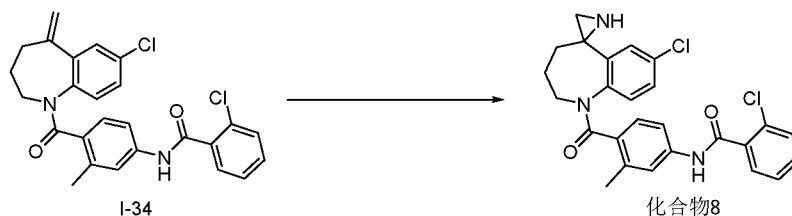


在室温下, 将叔丁醇钾 (85.3 mg, 0.760 mmol) 和三甲基碘化亚砷 (335 mg, 1.52 mmol) 加入到二甲亚砷 (1.5 mL) 中, 室温下搅拌 10 分钟。然后将中间体 I-31 (70 mg, 0.152 mmol) 加入其中, 反应液于 50 °C 反应 16 小时。冷却至室温, 反应液加入水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗品经制备 HPLC (碳酸氢铵体系) 分离纯化得到化合物 7。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 476.1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.43 – 7.64 (m, 1H), 7.53 – 6.91 (m, 7H), 6.88 – 6.51 (m, 1H), 4.94 – 4.43 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.18 – 2.77 (m, 2H), 2.29 – 1.90 (m, 8H), 1.84 – 1.46 (m, 2H)。

实施例 8: 化合物 8 的制备

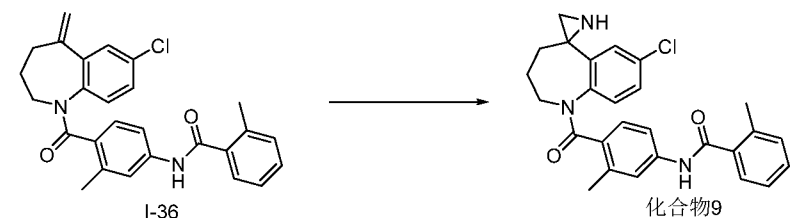


在室温下, 将中间体 I-34 (150 mg, 0.322 mmol) 溶于氨水 (6 mL) 中, 向反应体系中加入单质碘 (817 mg, 3.22 mmol) 和 α -异十三烷基- ω -羟基-聚(氧-1,2-亚乙基) (0.2 mL)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。反应液用饱和亚硫酸钠 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 HPLC 分离纯化得到化合物 8。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 479.9。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.66 – 10.31 (m, 1H), 7.74 – 6.99 (m, 9H), 6.78 – 6.56 (m, 1H), 4.84 – 3.63 (m, 1H), 3.14 – 2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.19 – 1.72 (m, 5H), 1.69 – 1.45 (m, 2H)。

实施例 9: 化合物 9 的制备



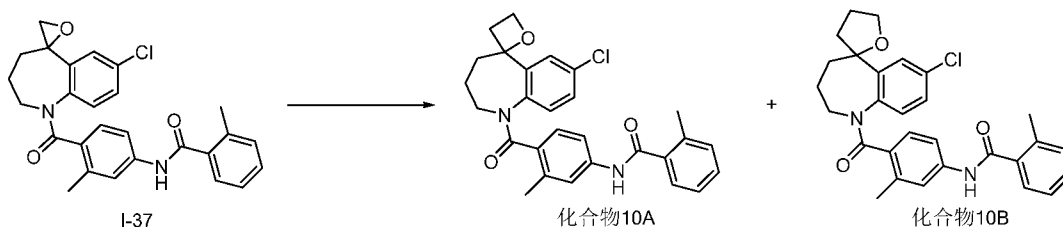
在室温下, 将化合物 I-36 (300 mg, 0.674 mmol) 溶于氨水 (20.0 mL) 中, 向反应体系中加入单质

碘 (513 mg, 2.02 mmol), α -异十三烷基- ω -羟基-聚(氧-1,2-亚乙基) (30 mg), 反应混合物在室温下搅拌 8 小时。将反应体系倒入饱和亚硫酸氢钠溶液 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 HPLC 分离纯化得到化合物 9。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 460.0。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 – 10.10 (m, 1H), 7.92 – 6.91 (m, 9H), 6.79 – 6.53 (m, 1H), 4.95 – 3.61 (m, 1H), 3.10 – 2.67 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 6H), 2.12 – 1.75 (m, 4H), 1.69 – 1.43 (m, 2H)。

实施例 10: 化合物 10A、10B 的制备



在室温下, 将中间体 I-37 (220 mg, 0.477 mmol) 溶于叔丁醇 (2.20 mL) 中, 依次加入三甲基碘化亚砷 (1.05 g, 4.77 mmol), 叔丁醇钾 (268 mg, 2.39 mmol), 反应混合物在 55 °C 下搅拌 18 小时。将反应体系冷却至室温, 倒入水 (30.0 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL \times 4) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 HPLC 分离纯化得到化合物 10A 和化合物 10B。

化合物 10A :

LC-MS (ESI) $[M+Na]^+$ 497.0。

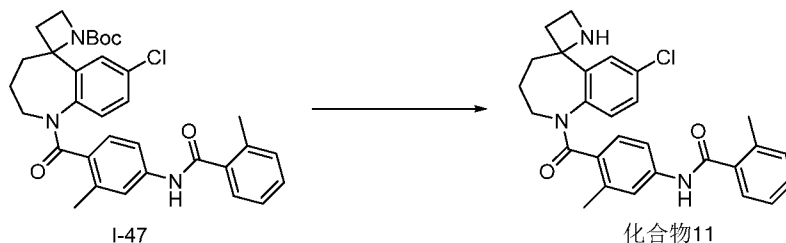
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 – 10.28 (m, 1H), 7.83 – 7.54 (m, 3H), 7.48 – 7.22 (m, 7H), 4.74 – 4.42 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 2.96 – 2.80 (m, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 8H), 1.87 – 1.52 (m, 3H)。

化合物 10B:

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 489.1。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O) δ 7.70 – 7.56 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.33 – 6.87 (m, 8H), 4.62 – 4.33 (m, 2H), 3.41 – 3.30 (m, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.09 – 2.96 (m, 1H), 2.88 – 2.72 (m, 1H), 2.30 – 2.06 (m, 8H), 1.82 – 1.36 (m, 3H)。

实施例 11: 化合物 11 的制备

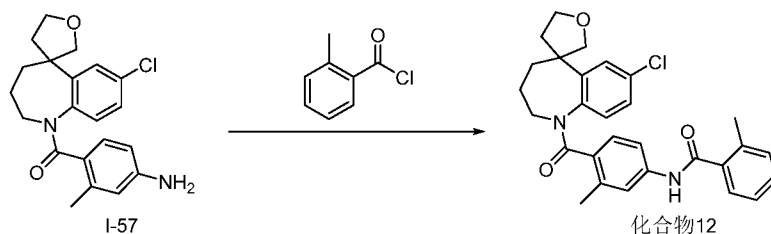


在 25 °C 下, 将中间体 I-47 (40.00 mg, 0.070 mmol) 溶于氯化氢的二氧六环溶液 (5 mL, 3 M) 中, 室温反应 1 小时。浓缩干, 经制备 HPLC (碳酸氢铵体系) 分离纯化得到化合物 11。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 474.2。

1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.68 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.08 (m, 5H), 6.92 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.09 (dt, J = 64.2, 6.5 Hz, 1H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.46 (dt, J = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.78 – 2.64 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 1H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 2.30 – 2.28 (m, 6H), 2.24 – 2.06 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)。

实施例 12: 化合物 12 的制备

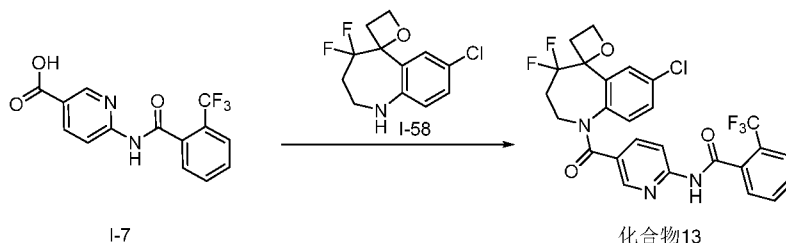


在室温下，将 2-甲基苯甲酰氯 (21.9 mg, 0.142 mmol) 和三乙胺 (28.7 mg, 0.284 mmol) 加入到中间体 I-57 (35 mg, 0.0944 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中，反应液于室温反应 3 小时。反应液用二氯甲烷 (10 mL) 稀释，用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗品经制备 HPLC (碳酸氢铵体系) 分离纯化得到化合物 12。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 489.1

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 – 10.26 (m, 1H), 7.77 – 6.58 (m, 10H), 4.37 – 4.04 (m, 1H), 3.99 – 3.47 (m, 4H), 3.06 – 2.80 (m, 1H), 2.70 – 2.51 (m, 1H), 2.45 – 2.16 (m, 7H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.86 – 1.51 (m, 3H).

实施例 13: 化合物 13 的制备

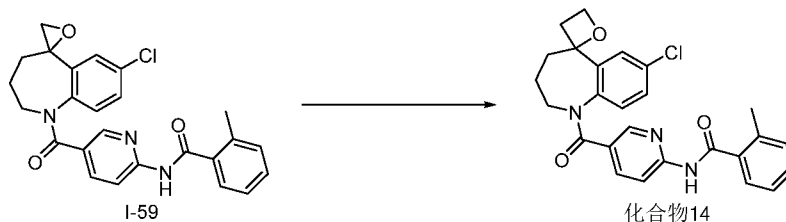


在室温下，将中间体 I-7 (54.0 mg, 0.174 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (5.00 mL) 中，降温至 0 °C，氩气保护下加入氯化亚砷 (20.7 mg, 0.174 mmol)，反应混合物在 0 °C 下搅拌反应 3 小时后，加入中间体 I-58 (30.0 mg, 0.116 mmol)，反应混合物继续在室温下搅拌反应 16 小时。加入水 (20 mL) 中，用乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗产品。粗产品经制备 HPLC (氨水体系) 分离纯化得到化合物 13。

LCMS(ESI) $[M+H]^+$ 552.0。

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.29 – 11.19 (m, 1H), 8.41 – 7.97 (m, 2H), 7.90 – 7.63 (m, 6H), 7.45 – 6.92 (m, 2H), 4.85 – 4.49 (m, 3H), 3.54 – 2.63 (m, 4H), 2.38 – 2.15 (m, 1H).

实施例 14: 化合物 14 的制备



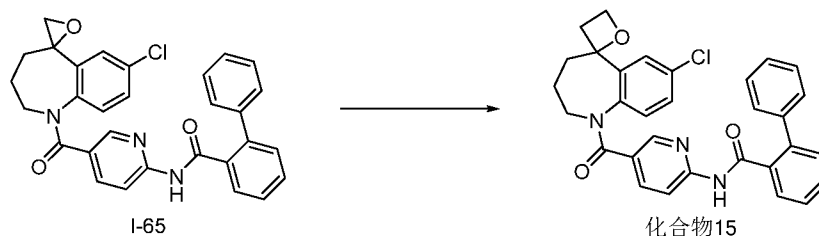
在室温下，将叔丁醇钾 (175 mg, 1.56 mmol) 和三甲基碘化亚砷 (343 mg, 1.56 mmol) 加入到二甲亚砷 (1.00 mL) 中，室温下搅拌 5 分钟。然后将中间体 I-59 (100 mg, 0.223 mmol) 加入其中，反应液于 70 °C 搅拌 20 小时。冷却至室温，反应液加入水 (10 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (5 mL \times 3) 萃取，合并有机相。有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗品经制备 HPLC (氨水体系) 分离纯化得到化合物 14。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 462.0。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 – 10.74 (m, 1H), 8.56 – 8.00 (m, 2H), 7.87 – 7.17 (m, 7H), 7.06 – 6.78 (m, 1H), 4.80 – 4.33 (m, 3H), 3.11 – 2.92 (m, 1H), 2.89 – 2.54 (m, 2H), 2.47 – 2.15 (m, 4H), 2.12 –

1.55 (m, 3H).

实施例 15: 化合物 15 的制备

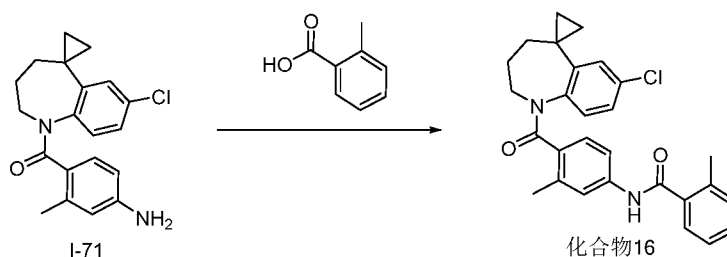


在室温下, 将中间体 I-65 (200 mg, 0.392 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5.00 mL) 溶液中, 依次加入三甲基碘化亚砷 (863 mg, 3.92 mmol), 叔丁醇钾 (220 mg, 1.96 mmol), 反应混合物在 50 °C 下搅拌 24 小时。将反应体系冷却至室温, 倒入水 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (15 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 HPLC (碳酸氢铵体系) 分离纯化得到化合物 15。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 524.0。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.12 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.10 (m, 10H), 7.08 – 6.01 (m, 4H), 4.88 – 4.43 (m, 1H), 3.14 – 2.86 (m, 4H), 2.83 – 2.66 (m, 1H), 2.17 – 1.51 (m, 4H)。

实施例 16: 化合物 16 的制备

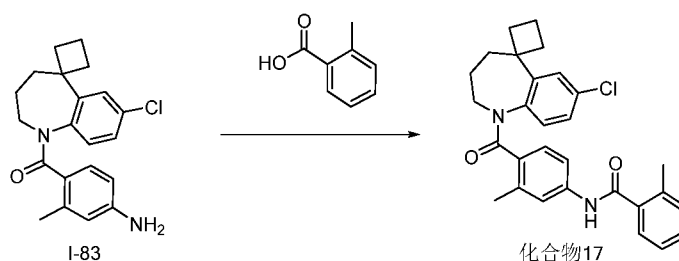


在室温下, 将 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (46.8 mg, 0.123 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (23.9 mg, 0.185 mmol) 加入到中间体 I-71 (21 mg, 0.0616 mmol) 和邻甲基苯甲酸 (10.1 mg, 0.0742 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 反应液于 50 °C 搅拌 16 小时。往反应液中加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液浓缩干, 经 C18 反相色谱法纯化得到化合物 16。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 459.2。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.40 – 10.24 (m, 1H), 7.77 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.02 (m, 7H), 6.76 – 6.66 (m, 1H), 4.88 – 2.68 (m, 1H), 2.37 (m, 6H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.82 – 1.52 (m, 2H), 1.38 – 1.14 (m, 2H), 1.02 – 0.85 (m, 1H), 0.82 – 0.68 (m, 2H)。

实施例 17: 化合物 17 的制备

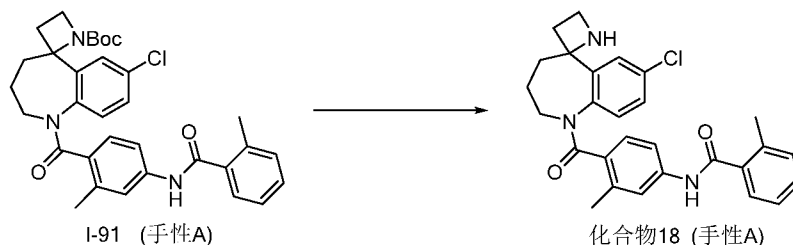


在室温下, 将 2-甲基苯甲酸 (19.3 mg, 0.142 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (43.7 mg, 0.339 mmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (85.9 mg, 0.226 mmol) 加入到中间体 I-83 (40 mg, 0.113 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中, 反应液于室温反应 16 小时。反应液经制备 HPLC (甲酸体系) 分离纯化得到化合物 17。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 473.3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.40 – 10.26 (m, 1H), 7.75 – 7.17 (m, 9H), 6.86 – 6.55 (m, 1H), 4.52 – 3.50 (m, 1H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 1H), 2.41 – 2.23 (m, 7H), 2.22 – 1.35 (m, 8H)。

实施例 18: 化合物 18 的制备

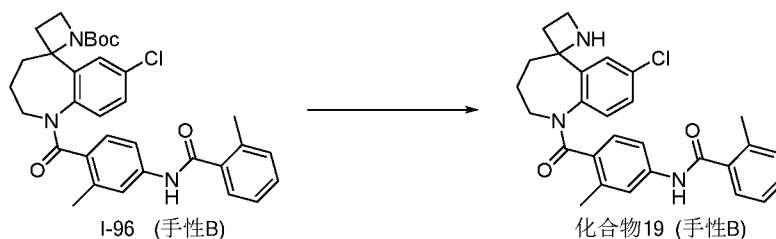


在 25 °C 下, 将中间体 I-91 (50.00 mg, 0.087 mmol) 溶于氯化氢的二氧六环溶液 (5 mL, 3 M) 中, 室温搅拌 1 小时。浓缩干, 经制备 HPLC (碳酸氢铵体系) 分离纯化得到手性化合物 18。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 474.2。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.31 (s, 1H), 7.58 – 7.21 (m, 6H), 7.08 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.32 – 5.90 (m, 1H), 4.68 – 4.49 (m, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.44 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 – 2.06 (m, 1H)。

实施例 19: 化合物 19 的制备

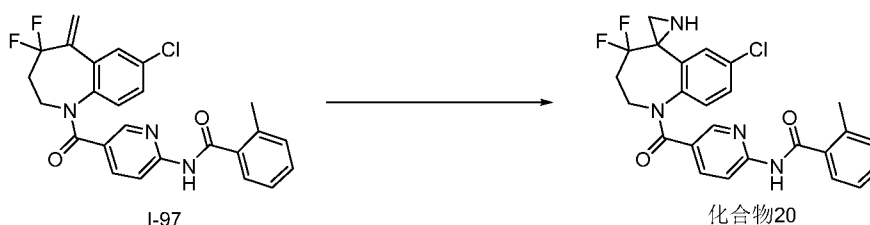


在 25 °C 下, 将中间体 I-96 (70.00 mg, 0.12 mmol) 溶于氯化氢的二氧六环溶液 (5 mL, 3 M) 中, 室温搅拌 1 小时。浓缩干, 经制备 HPLC (碳酸氢铵体系) 分离纯化得到手性化合物 19。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 474.2。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 7.57 – 7.23 (m, 6H), 7.11 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.27 – 5.98 (m, 1H), 4.63 – 4.48 (m, 1H), 3.85 – 3.57 (m, 1H), 3.51 – 3.34 (m, 1H), 2.99 – 2.78 (m, 3H), 2.64 (q, $J = 8.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 18.7$ Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 6H), 2.23 – 1.90 (m, 1H)。

实施例 20: 化合物 20 的制备



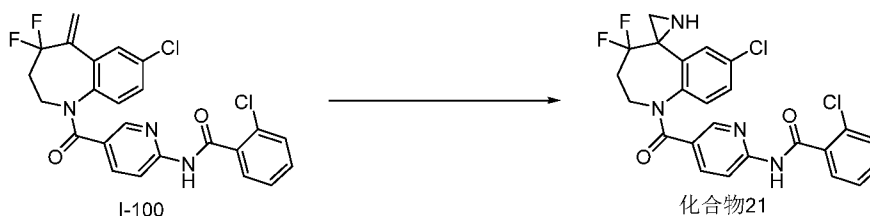
在室温下, 将 α -异十三烷基- ω -羟基-聚(氧-1,2-亚乙基) (1.00 mL) 和单质碘 (1.19 g, 4.69 mmol) 加入到中间体 I-97 (220 mg, 0.470 mmol) 的氨水 (20 mL) 中。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时 (LCMS 及 TLC 显示约 10% 产物生成, 大部分原料剩余)。加入饱和亚硫酸钠水溶液 (40 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL \times 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶色谱法纯化回收原料和产品混合物 (210 mg), 再按照上述操作重新投料, 重复两次。反应液加入饱和亚硫酸钠水溶液 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL \times 2) 萃取, 合

并有机相，用饱和食盐水（30 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品依次经过硅胶色谱法及 C18 反相色谱法分离纯化得到化合物 20。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 483.1。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.90 – 10.80 (m, 1H), 8.48 – 8.07 (m, 1H), 8.08 – 7.20 (m, 8H), 7.09 – 6.82 (m, 1H), 5.03 – 4.76 (m, 1H), 3.19 – 2.92 (m, 1H), 2.84 – 2.54 (m, 2H), 2.42 – 2.13 (m, 5H)。

实施例 21：化合物 21 的制备



在室温下，将 α -异十三烷基- ω -羟基-聚(氧-1,2-亚乙基)（2.00 mL）和单质碘（1.56 g, 6.15 mmol）加入到 I-100（300 mg, 0.614 mmol）的氨水（20 mL）中。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时（LCMS 及 TLC 显示约 10% 产物生成，大部分原料剩余）。加入饱和亚硫酸钠水溶液（40 mL），用乙酸乙酯（30 mL \times 2）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（30 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品，粗产品经硅胶色谱法纯化回收原料和产品混合物（295 mg），再按照上述操作重新投料。反应液加入饱和亚硫酸钠水溶液（30 mL），用乙酸乙酯（30 mL \times 2）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（30 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品依次经过硅胶色谱法及 C18 反相色谱法分离纯化得到化合物 21。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 503.0。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.16 – 11.06 (m, 1H), 8.56 – 6.84 (m, 10H), 5.08 – 4.57 (m, 1H), 3.18 – 2.94 (m, 1H), 2.89 – 2.53 (m, 2H), 2.46 – 2.16 (m, 2H)。

实验例 1：化合物对加压素诱导的血管加压素受体 V2R 激活的抑制 IC_{50} 测试

(1) 细胞

稳定表达人加压素受体 V2R 的 HeLa 细胞系（HeLa-V2R）：由上海吉凯基因化学技术有限公司利用慢病毒感染方法构建，经 qPCR 验证稳定表达人 V2R。

(2) 试剂

DMEM 细胞培养基：品牌：Gibco，货号：11995065；胎牛血清：品牌：吉泰，货号：FND500；0.25% 胰酶：品牌：Gibco，货号：25200072；Puromycin Dihydrochloride：品牌：Gibco，货号：A1113803；cAMP-GS HIRANGE KIT：品牌：Cisbio，货号：62AM6PEC；IBMX：品牌：Sigma，货号：i5879；加压素 AVP：吉尔生化（上海）有限公司定制。

(3) 测试方法

HeLa-V2R 细胞用添加 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基在 37 度、5% CO_2 条件下孵育培养，培养基中添加 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ puromycin 持续筛选表达 V2R 的细胞。实验当天用胰酶消化细胞，用 cAMP-GS HIRANGE 试剂盒中的 stimulation buffer 洗细胞 2 次，重悬计数后配制成 1.6×10^6 个细胞/ml，加入 IBMX 至终浓度为 0.5 mM。转移 5 μL 细胞悬液/孔至 384 孔板，在相应孔中分别加入 2.5 μL 不同浓度的待测化合物（10 μM 起 3 倍稀释，10 个浓度梯度）或 DMSO（最小值 Min、最大值 Max 对照）。室温孵育 30 分钟后，测试化合物孔及最大值孔中加入 2.5 μL 加压素 AVP 溶液至终浓度 2.25 nM，最小值孔中加入 2.5 μL stimulation buffer，25 度孵育 60 分钟。同时配制 cAMP 标准品样品（从 5.6 μM 开始 3 倍稀释，10 个浓度点），转移 10 μL cAMP 标准品至 384 孔板相应孔。用 cAMP-GS HIRANGE 试剂盒中的 lysis

buffer 稀释试剂盒中提供的 cAMP-d2 荧光和 anti-cAMP 抗体探针 20 倍, 各取 5 uL 依次加入 384 孔板中各孔, 混匀后简单离心, 25 度孵育 2 小时后检测。样品检测用 Envision 酶标仪中的 HTRF 方法, 检测 615nm 及 665nm 处的荧光强度。每个待测样品做两个复孔, Min、Max 各做 32 个复孔。

(4) 数据处理

计算各孔样品 665nm 与 615nm 波长处的荧光强度比值 $FI_{665/615}$ 。以标准品浓度对数为 X, $FI_{665/615} \times 1000$ 为 Y 值, 用 Prism 8.0 软件中“log(inhibitor) vs response – variable slope (four parameters)”模型拟合获得标准曲线。以测试孔 $FI_{665/615} \times 1000$ 为 Y 值, 在 Prism 8.0 软件中根据上述标准曲线计算出各个样品对应的 cAMP 浓度。

%Inhibition (抑制百分率) 计算公式如下:

$$\% \text{ inhibition} = (\overline{C_{\max}} - C_{\text{compd}}) / (\overline{C_{\max}} - \overline{C_{\min}}) \times 100$$

其中 $\overline{C_{\max}}$ 为所有最大值孔中 cAMP 浓度的平均计算值; $\overline{C_{\min}}$ 为所有最小值孔中 cAMP 浓度平均计算值; C_{compd} 是待测化合物的 cAMP 浓度计算值。

以 %Inhibition(抑制百分率)为 Y 值, 化合物浓度对数值为 X, 在 Prism 8.0 软件中用“log(inhibitor) vs response – variable slope (four parameters)”模型做非线性回归, 计算 IC50, 其中 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{Hill Slope}))}$ 。

实验结果如表 1 所示:

表 1: 化合物对人宫颈癌细胞 (Human V2R HeLa-Stable cell line OE2) 内 cAMP 增加抑制的评价

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	10.88	2	9.35
4	3.14	5	4.67
8	5.01	9	4.88
16	11.23	17	10.43
20	5.54	21	4.51

实验例 2: 本发明化合物的体内药代动力学实验

本实验例对小鼠通过静脉注射和口服给药进行了体内药代动力学评价。

实验方法和条件: 雄性 CD1 小鼠, 6~8 周龄, 动物均自由摄食饮水, 静脉注射单次给予待测化合物 1 mg/Kg (溶剂 5%DMSO/10%Solutol/85%Saline), 给药后 5 min, 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 8 hr, 24 hr 或口服灌胃给药 10 mg/kg (溶剂 5%DMSO/10%Solutol/85%Saline), 给药后 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 6h, 8 hr, 24 hr 经眼眶采血, 每个样品采集不少于 50 μL, 肝素钠抗凝, 采集后放置冰上, 并于 1 小时之内离心分离血浆待测。血浆中血药浓度的检测采用液相串联质谱法 (LC/MS/MS), 测得浓度运用 Phoenix WinNonlin 软件计算药代动力学参数。以托法普坦为对照品 1, 实验结果如表 2 和表 3 所示。

表 2: 口服给药 (10 mg/kg) 的药代动力学

化合物	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng*hr/mL)	F (%)
化合物 1	0.60	1255	4058	56
对照品 1	1.58	1307	1613	44

表 3: 静脉注射给药 (1 mg/kg) 的药代动力学

化合物	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng*hr/mL)	Cl (ml/min/kg)
化合物 1	0.92	719	23.2

对照品 1	0.53	367	45.5
-------	------	-----	------

实验数据表明，本发明化合物小鼠静脉和口服给药体内药代动力学结果表现出更低的体内代谢清除率 CI 和更高的体内暴露量 AUC_{0-inf} 。

实验例 3：化合物对 LLC-PK1 细胞增殖抑制作用测试

(1) 细胞

猪肾上皮细胞 LLC-PK1：购于 ATCC, Cat#CL-101

(2) 试剂：

Medium 199, Gibco (Cat#11150059)

Fetal Bovine Serum (FBS), Australia, 吉泰 (Cat# FND500)

Trypsin-EDTA (0.25%), phenol red, Gibco (Cat# 25200072)

PBS, pH 7.4, Gibco (Cat# 10010031)

DMSO(二甲基亚砜), Sigma (Cat# D8418)

Poly-D-lysine, Gibco(Cat# A3890401)

加压素 AVP：吉尔生化（上海）有限公司定制

Verapamil hydrochloride, MCE(Cat# HY-A0064)

AlamarBlue™ HS Cell Viability Reagent, Invitrogen (Cat# A50100)

(3) 测试方法：

多囊肾病的发病原理与肾集合管上皮细胞的胞内钙离子浓度低，细胞处于 cAMP 依赖的过度增殖相关。参考 Tamio Yamaguchi 等 2004 年发表于 The Journal of Biological Chemistry 的研究论文，我们优化并开展了肾上皮细胞 LLC-PK1 增殖实验，用于评价在降低细胞内钙离子浓度后，化合物对加压素诱导的细胞增殖的抑制能力。

LLC-PK1 细胞用添加 10%胎牛血清的 M199 培养基在 37 摄氏度、5% CO₂ 条件下孵育培养。实验第一天先用 0.01% Poly-D-lysine coat 96 孔板，每孔加入 100ul，室温静置 10min 后，吸走并室温风干 1hrs，用 200ul 1XPBS 洗一遍备用。胰酶消化 LLC-PK1 细胞，离心后用无血清 M199 重悬、计数，用无血清 M199 培养液稀释为 $1 \times 10^5/ml$ 的细胞悬液，加入 FBS 至 1% 终浓度。转移 200ul 细胞悬液/孔至 96 孔板。细胞培养 24hr 后，吸走配液上清，用 200ul PBS 洗一遍后，依次加入含 0.05%FBS 的 M199 培养液 160ul 及 20ul 10X Verapamil (终浓度 5uM)，继续培养 24hrs。第三天，在相应孔中分别加入 10uL 不同浓度的待测化合物 (终浓度 3 uM 起，3 倍稀释，8 个浓度梯度) 或 DMSO (最小值 Min、最大值 Max 对照)。测试化合物孔及最大值孔中加入 10uL 加压素 AVP 溶液至终浓度 10nM，最小值孔中加入 10uL 无血清 M199 培养液，继续培养 48hr。第五天，小心吸走培养液，用 200ul PBS 洗一遍细胞，小心加入 90ul M199 无血清培养液，再加入 10ul Alamarblue 试剂，300rpm 离心 1min，37 摄氏度培养 2 小时后检测。样品检测用 SpectraMax 仪器，激发光 560nm，发射光 595nm。每个待测样品做 3 个复孔，Min、Max 各做 6 个复孔。

(4) 数据处理

以化合物浓度为 X 值，各实验孔样品的荧光强度扣除背景孔荧光强度平均值为 Y 值，代表检测时该孔中的活细胞数量。用 GraphPad Prism 8.0 软件中 Grouped-Summary data-Separated bar graph 做条形图，反映不同化合物对 AVP 诱导的细胞增殖的剂量-效应关系。以托伐普坦为阳性对照，定性评价化合物对增殖的抑制效果：整体表现优于托伐普坦的为“+++”，与托伐普坦表现接近的为“++”，弱于托伐普坦表现的为“+”，无增殖抑制的为“-”。

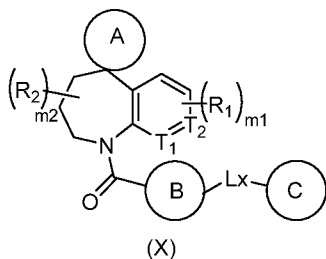
数据质量控制：计算 S/B，即 Max 孔平均值/Min 孔平均值， ≥ 2 视为 QC 通过。

实验结果表明化合物 1 在 LLC-PK1 细胞增殖抑制作用强于对照品 1 (托伐普坦)，且在高浓度条

件下没有促增殖作用，如图 1 所示。

权利要求

1.式(X)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中,

环 A 选自杂环烷基和环烷基, 所述杂环烷基和环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_A 取代;

环 B 选自芳基、杂芳基、杂环烷基和环烷基, 所述芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_3 取代;

环 C 选自芳基、杂芳基、杂环烷基和环烷基, 所述芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_4 取代;

T_1 、 T_2 分别独立地选自 N 和 CH;

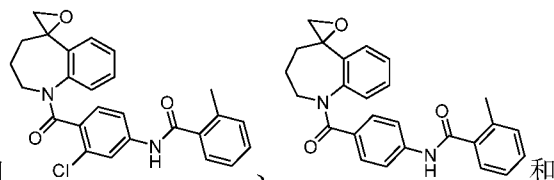
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基和环烷基, 所述烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

R 和 R_A 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基和环烷基, 所述烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R' 取代;

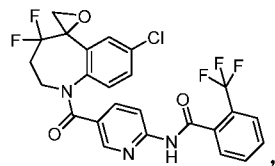
R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、烷基和杂烷基;

m_1 和 m_2 分别独立地选自 1、2、3 或 4;

L_x 选自 $-NH(C=O)-$ 、 $-$ 烷基- $NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)-$ 烷基-、烷基、烯基和炔基, 所述 $-$ 烷基- $NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)-$ 烷基-、烷基、烯基或炔基任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

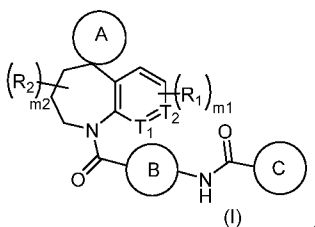


且, 当环 A 选自杂环烷基时, 式 (I) 所示化合物不选自



所述杂环烷基或杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 和 N 的杂原子或杂原子团。

2.式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中,

环 A 选自 3-6 元杂环烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 所述 3-6 元杂环烷基和 C₃₋₆ 环烷基任选被 1 或 2 个 R_A 取代;

环 B 选自苯基和 5-6 元杂芳基, 所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₃ 取代;

环 C 选自苯基和 5-6 元杂芳基, 所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₄ 取代;

T₁、T₂ 分别独立地选自 N 和 CH;

R₁ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

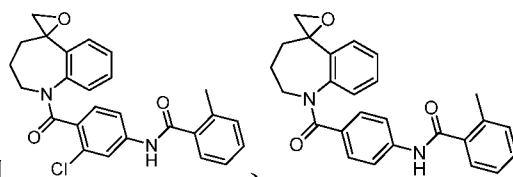
R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

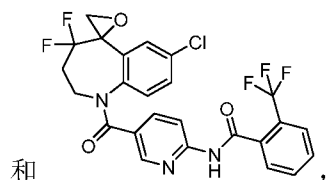
R 和 R_A 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基;

m₁ 和 m₂ 分别独立地选自 1、2 或 3;



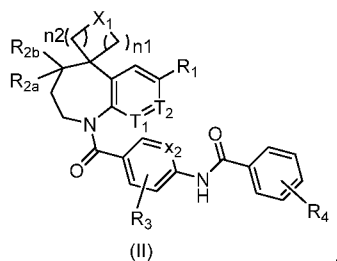
且, 当环 A 选自 3-6 元杂环烷基时, 式 (I) 所示化合物不选自



和

所述 3-6 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 -O-、-NH-、-N=、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

3. 式 (II) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中, X₁ 选自 C(R_A)₂、NH 和 O;

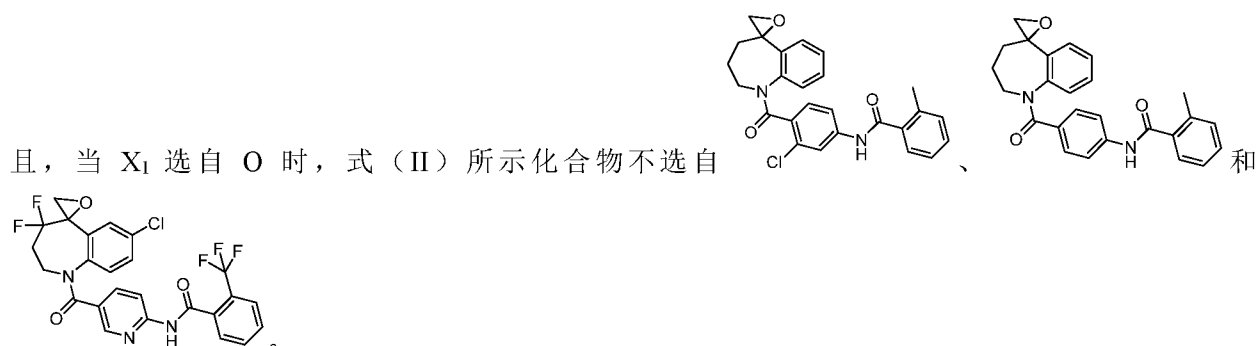
X₂ 选自 CH 和 N;

T₁、T₂ 分别独立地选自 N 和 CH;

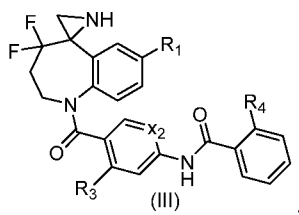
R₁ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{2a} 和 R_{2b} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₃选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；
 R₄分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、C₃₋₆环烷基、苯基和5~6元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、C₃₋₆环烷基、苯基或5~6元杂芳基任选被1、2或3个R取代；
 R和R_A分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷氨基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R'取代；
 R'选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂和C₁₋₆烷基；
 n₁选自0、1或2；
 n₂选自1、2或3；



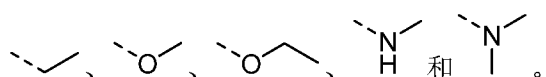
4.式(III)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，



其中，

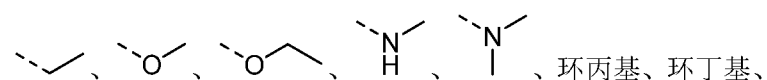
R₁分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；
 R₃选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；
 R₄分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、C₃₋₆环烷基、苯基和5~6元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、C₃₋₆环烷基、苯基或5~6元杂芳基任选被1、2或3个R取代；
 R选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷氨基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R'取代；
 R'选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂和C₁₋₆烷基；
 X₂选自CH和N。

5.根据权利要求1-4任一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，R和R_A分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CF₃、

和

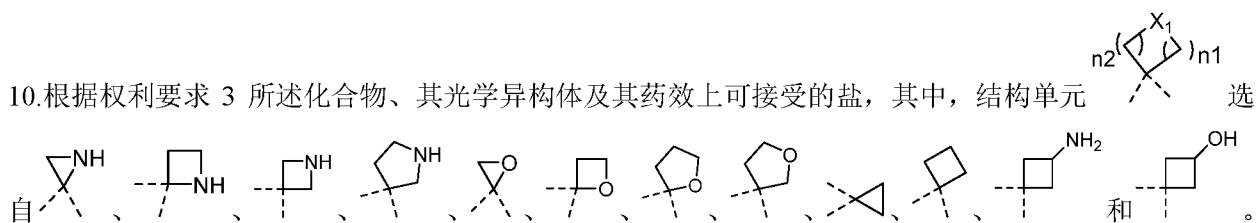
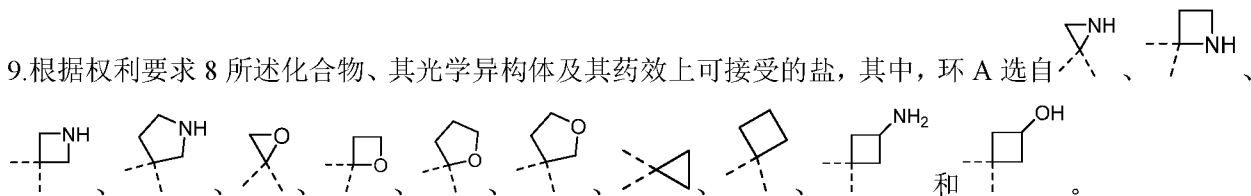
6.根据权利要求1-3任一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，R_A选自H、OH和NH₂。

7.根据权利要求1-4任一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，R₄选自H、F、

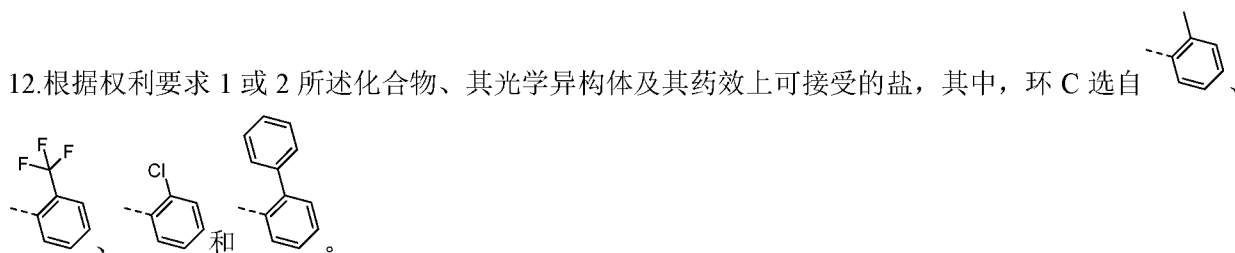
Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CF₃、、环丙基、环丁基、

环戊基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基和噻唑基。

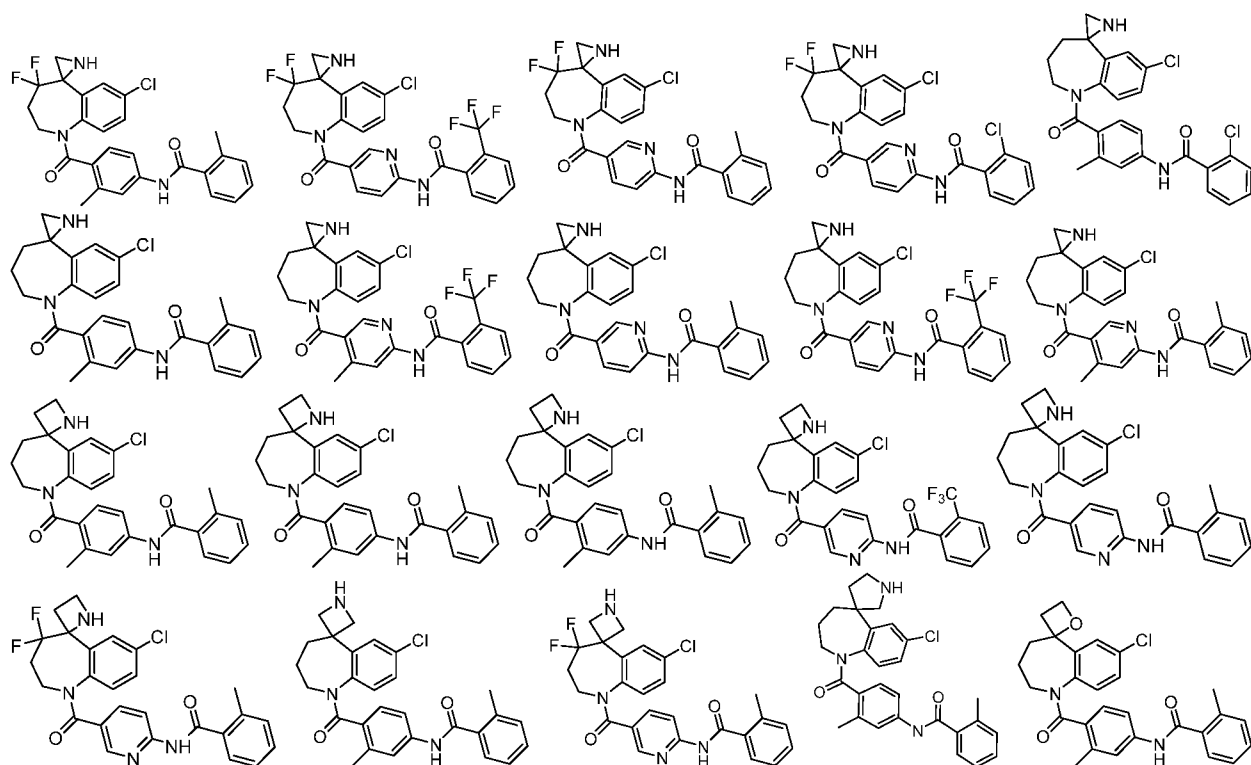
8. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，环 A 选自环丙基、环丁基、环戊基、氮丙啶基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基和四氢呋喃基，所述环丙基、环丁基、环戊基、氮丙啶基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基或四氢呋喃基任选被 1 或 2 个 R_A 取代。

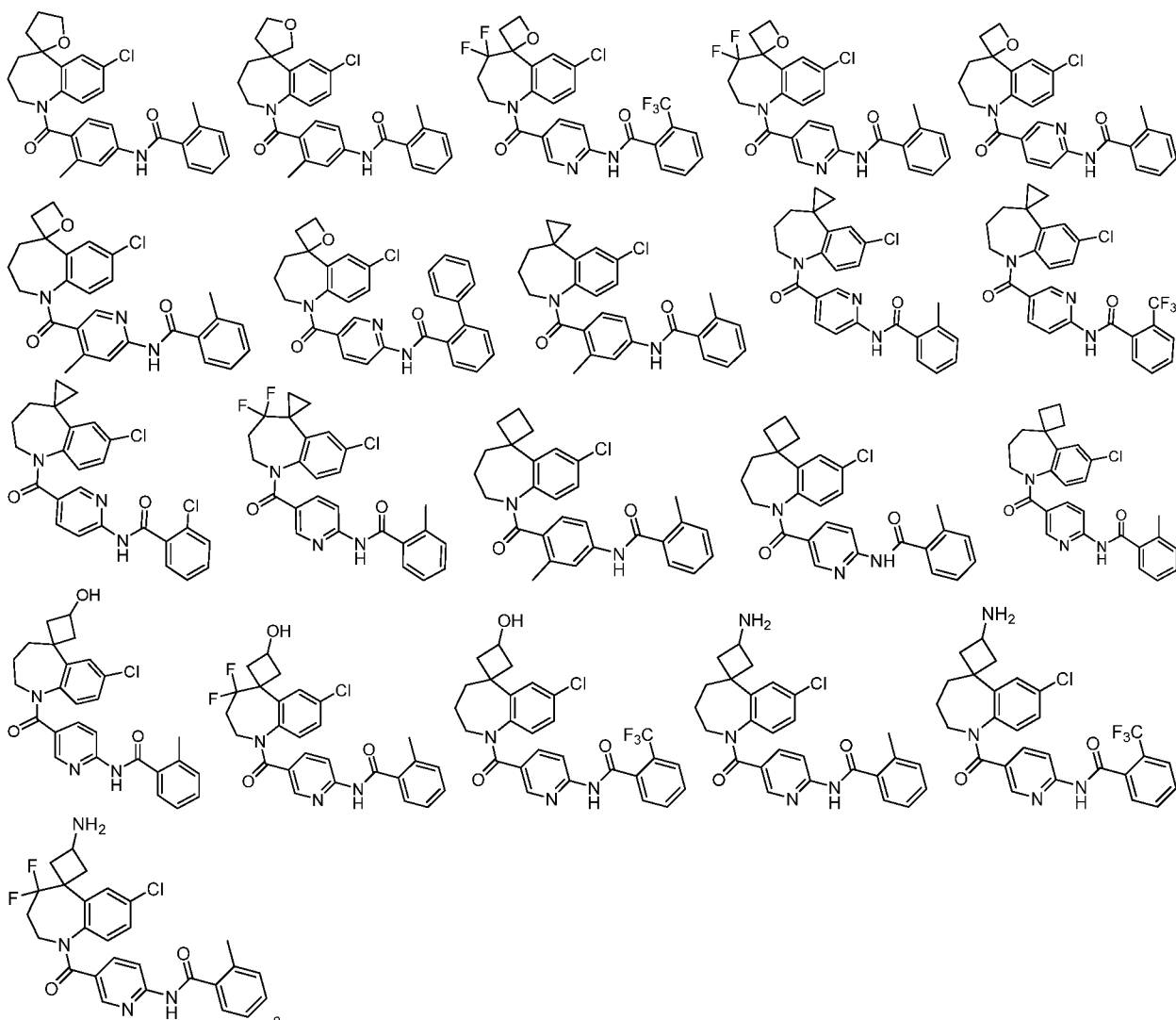


11. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，环 B 选自苯基和吡啶基，所述苯基或吡啶基任选被 1、2 或 3 个 R_3 取代。



13. 下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自





14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐在制备药物中的应用，所述药物用于预防或治疗与精氨酸加压素 V1a 受体、精氨酸加压素 V1b 受体、精氨酸加压素 V2 受体、交感神经系统或肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关的疾病。

15. 根据权利要求 14 所述的应用，所述与精氨酸加压素 V1a 受体、精氨酸加压素 V1b 受体、精氨酸加压素 V2 受体、交感神经系统或肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关的疾病，包括：高血压、雷氏综合征、痛经、早产、促肾上腺皮质激素释放激素分泌紊乱、肾上腺增生、抑郁症、慢性充血性心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌紊乱综合征、慢性心力衰竭/肝硬化/抗利尿激素分泌紊乱引起的低钠血症、或多囊肾疾病。

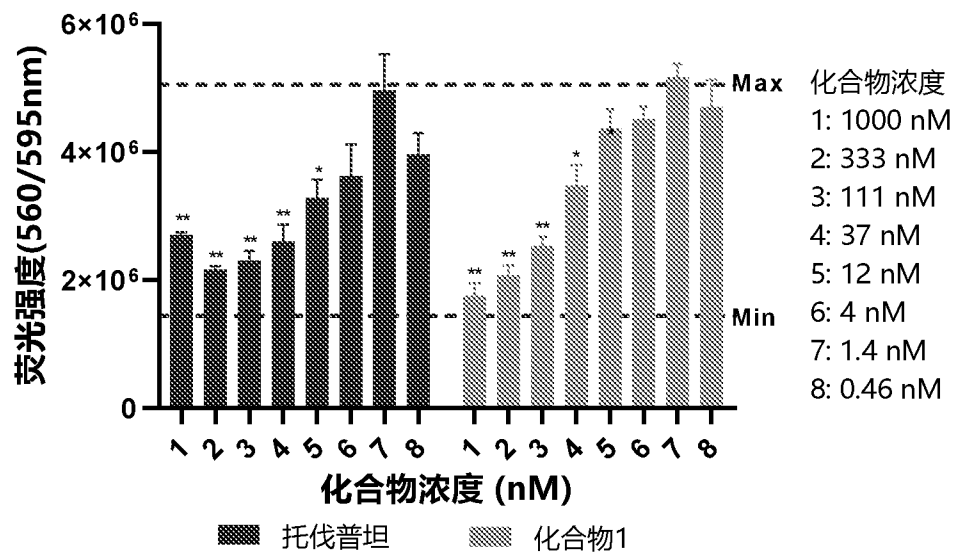


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/133158

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 223/16(2006.01)i; C07D 405/02(2006.01)i; C07D 487/10(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i; A61P 5/38(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 15/06(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D223/-; C07D405/-; C07D487/-; A61K31/-; A61P9/-; A61P5/-; A61P25/-; A61P1/-; A61P15/-; A61P13/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN(REGISTRY); 苯并氮杂#, 苯并[b]氮杂#, 螺, 精氨酸加压素, 加压素受体, 升压素受体, 血管紧张受体, 血管加压素, 抗利尿激素, 拮抗剂, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统, vasopressin antagonist, arginine vasopressin, AVP, tetrahydrobenzazepine, benzazepine, benzazepinylcarbonylpyridine, benzanilide, spiro, spirobenzazepine, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 1449386 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 15 October 2003 (2003-10-15) description page 2 line 14- page 80 line 1	1-15
Y	CN 101541806 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV.) 23 September 2009 (2009-09-23) description page 2 paragraph 3- page 62 paragraph 4	1-15
Y	CN 102796077 A (TIANJIN INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL RESEARCH) 28 November 2012 (2012-11-28) description paragraphs [0010]-[0196]	1-15
A	CN 1127508 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 July 1996 (1996-07-24) description, page 2 line 19 - page 5, line 20, references 1-27, embodiments 1-113	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 February 2022		Date of mailing of the international search report 22 February 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/133158

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	XIANG, M. A. et al. "Synthesis and evaluation of nonpeptide substituted spirobenzazepines as potent vasopressin antagonists" <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , Vol. 14, No. 12, 14 June 2004 (2004-06-14), pp. 3143-3146	1-15
.....		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/133158

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1449386	A	15 October 2003	NZ	523450	A	26 November 2004
				US	2006111567	A1	25 May 2006
				US	7238687	B2	03 July 2007
				ZA	200300972	B	04 May 2004
				NO	20030028	D0	03 January 2003
				NO	20030028	L	03 March 2003
				NO	324499	B1	29 October 2007
				IL	153710	A	30 December 2010
				EP	1307430	A1	07 May 2003
				EP	1307430	B1	28 September 2005
				ES	2250432	T3	16 April 2006
				WO	0202531	A1	10 January 2002
				HU	0301590	A2	29 September 2003
				HU	0301590	A3	28 January 2005
				TW	1316057	B	21 October 2009
				BR	0112372	A	22 July 2003
				DE	60113696	D1	09 February 2006
				DE	60113696	T2	13 July 2006
				CN	1449386	B	04 July 2012
				US	2007117790	A1	24 May 2007
				US	7365062	B2	29 April 2008
				IL	153710	D0	06 July 2003
				MY	135101	A	29 February 2008
				AT	305454	T	15 October 2005
				AU	2001271780	B2	14 September 2006
				MX	PA03000135	A	17 February 2005
				CA	2413945	A1	10 January 2002
				CA	2413945	C	17 May 2011
				AU	7178001	A	14 January 2002
				US	2007135409	A1	14 June 2007
				US	7691844	B2	06 April 2010
				DK	1307430	T3	30 January 2006
				US	2003045517	A1	06 March 2003
				US	7001898	B2	21 February 2006
				JP	2004502677	A	29 January 2004
				JP	4916639	B2	18 April 2012
CN	101541806	A	23 September 2009	WO	2008036755	A1	27 March 2008
				EP	2078022	A1	15 July 2009
				EP	2078022	B1	09 November 2011
				SI	2078022	T1	31 January 2012
				CA	2665849	A1	27 March 2008
				AU	2007299818	A1	27 March 2008
				AU	2007299818	B2	02 August 2012
				CY	1112270	T1	09 December 2015
				DK	2078022	T3	13 February 2012
				PL	2078022	T3	30 April 2012
				JP	2010504351	A	12 February 2010
				AT	532786	T	15 November 2011
				ES	2374582	T3	20 February 2012
				PT	2078022	E	11 January 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/133158

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				US	2008076753	A1	27 March 2008
				US	7825110	B2	02 November 2010
CN	102796077	A	28 November 2012	CN	102796077	B	18 November 2015
CN	1127508	A	24 July 1996	HU	9600102	D0	28 March 1996
				HU	T74582	A	28 January 1997
				DE	69432632	D1	12 June 2003
				DE	69432632	T2	19 February 2004
				WO	9503305	A1	02 February 1995
				NO	960231	D0	19 January 1996
				NO	960231	L	21 March 1996
				NO	306303	B1	18 October 1999
				RU	2129123	C1	20 April 1999
				PL	312654	A1	29 April 1996
				PL	177738	B1	31 January 2000
				KR	960703917	A	31 August 1996
				KR	100304331	B1	22 November 2001
				US	5723606	A	03 March 1998
				US	5856564	A	05 January 1999
				ES	2198418	T3	01 February 2004
				NZ	268671	A	22 September 1997
				CN	1040210	C	14 October 1998
				DE	69434032	D1	28 October 2004
				DE	69434032	T2	22 September 2005
				EP	0709386	A1	01 May 1996
				EP	0709386	A4	25 June 1997
				EP	0709386	B1	07 May 2003
				AT	277003	T	15 October 2004
				AU	1998071957	A1	24 December 1998
				AU	2000071957	A1	07 June 2001
				EP	1097920	A1	09 May 2001
				EP	1097920	B1	22 September 2004
				ES	2228405	T3	16 April 2005
				UA	64690	C2	15 March 2004
				AU	3990697	A	18 December 1997
				AU	7195794	A	20 February 1995
				AU	683483	B2	13 November 1997
				FI	960260	A0	19 January 1996
				FI	960260	A	19 January 1996
				FI	113178	B	15 March 2004
				AT	239726	T	15 May 2003
				TW	279163	B	21 June 1996
				CA	2167673	A1	02 February 1995
				CA	2167673	C	21 September 2004

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 223/16(2006.01)i; C07D 405/02(2006.01)i; C07D 487/10(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i; A61P 5/38(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 15/06(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D223/-; C07D405/-; C07D487/-; A61K31/-; A61P9/-; A61P5/-; A61P25/-; A61P1/-; A61P15/-; A61P13/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN(REGISTRY); 苯并氮杂#, 苯并[b]氮杂#, 螺, 精氨酸加压素, 加压素受体, 升压素受体, 血管紧张受体, 血管加压素, 抗利尿激素, 拮抗剂, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统, vasopressin antagonist, arginine vasopressin, AVP, tetrahydrobenzazepine, benzazepine, benzazepinylcarbonylpyridine, benzanilide, spiro, spirobenzazepine, 结构式检索</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 1449386 A (奥索-麦克尼尔药品公司) 2003年10月15日 (2003 - 10 - 15) 说明书第2页第14行-第80页第1行</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101541806 A (詹森药业有限公司) 2009年9月23日 (2009 - 09 - 23) 说明书第2页第3段-第62页第4段</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102796077 A (天津药物研究院) 2012年11月28日 (2012 - 11 - 28) 说明书第[0010]-[0196]段</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1127508 A (山之内制药株式会社) 1996年7月24日 (1996 - 07 - 24) 说明书第2页第19行-第5页第20行, 参照例1-27, 实施例1-113</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>XIANG, M. A. 等. "Synthesis and evaluation of nonpeptide substituted spirobenzazepines as potent vasopressin antagonists" Bioorg. Med. Chem. Lett., 第14卷, 第12期, 2004年6月14日 (2004 - 06 - 14), 第3143-3146页</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 1449386 A (奥索-麦克尼尔药品公司) 2003年10月15日 (2003 - 10 - 15) 说明书第2页第14行-第80页第1行	1-15	Y	CN 101541806 A (詹森药业有限公司) 2009年9月23日 (2009 - 09 - 23) 说明书第2页第3段-第62页第4段	1-15	Y	CN 102796077 A (天津药物研究院) 2012年11月28日 (2012 - 11 - 28) 说明书第[0010]-[0196]段	1-15	A	CN 1127508 A (山之内制药株式会社) 1996年7月24日 (1996 - 07 - 24) 说明书第2页第19行-第5页第20行, 参照例1-27, 实施例1-113	1-15	A	XIANG, M. A. 等. "Synthesis and evaluation of nonpeptide substituted spirobenzazepines as potent vasopressin antagonists" Bioorg. Med. Chem. Lett., 第14卷, 第12期, 2004年6月14日 (2004 - 06 - 14), 第3143-3146页	1-15
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	CN 1449386 A (奥索-麦克尼尔药品公司) 2003年10月15日 (2003 - 10 - 15) 说明书第2页第14行-第80页第1行	1-15																		
Y	CN 101541806 A (詹森药业有限公司) 2009年9月23日 (2009 - 09 - 23) 说明书第2页第3段-第62页第4段	1-15																		
Y	CN 102796077 A (天津药物研究院) 2012年11月28日 (2012 - 11 - 28) 说明书第[0010]-[0196]段	1-15																		
A	CN 1127508 A (山之内制药株式会社) 1996年7月24日 (1996 - 07 - 24) 说明书第2页第19行-第5页第20行, 参照例1-27, 实施例1-113	1-15																		
A	XIANG, M. A. 等. "Synthesis and evaluation of nonpeptide substituted spirobenzazepines as potent vasopressin antagonists" Bioorg. Med. Chem. Lett., 第14卷, 第12期, 2004年6月14日 (2004 - 06 - 14), 第3143-3146页	1-15																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年2月7日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年2月22日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>吴燕</p> <p>电话号码 (86-10)-53962139</p>																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/133158

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1449386	A	2003年10月15日	NZ	523450	A	2004年11月26日
				US	2006111567	A1	2006年5月25日
				US	7238687	B2	2007年7月3日
				ZA	200300972	B	2004年5月4日
				NO	20030028	D0	2003年1月3日
				NO	20030028	L	2003年3月3日
				NO	324499	B1	2007年10月29日
				IL	153710	A	2010年12月30日
				EP	1307430	A1	2003年5月7日
				EP	1307430	B1	2005年9月28日
				ES	2250432	T3	2006年4月16日
				WO	0202531	A1	2002年1月10日
				HU	0301590	A2	2003年9月29日
				HU	0301590	A3	2005年1月28日
				TW	1316057	B	2009年10月21日
				BR	0112372	A	2003年7月22日
				DE	60113696	D1	2006年2月9日
				DE	60113696	T2	2006年7月13日
				CN	1449386	B	2012年7月4日
				US	2007117790	A1	2007年5月24日
				US	7365062	B2	2008年4月29日
				IL	153710	D0	2003年7月6日
				MY	135101	A	2008年2月29日
				AT	305454	T	2005年10月15日
				AU	2001271780	B2	2006年9月14日
				MX	PA03000135	A	2005年2月17日
				CA	2413945	A1	2002年1月10日
				CA	2413945	C	2011年5月17日
				AU	7178001	A	2002年1月14日
				US	2007135409	A1	2007年6月14日
				US	7691844	B2	2010年4月6日
				DK	1307430	T3	2006年1月30日
				US	2003045517	A1	2003年3月6日
				US	7001898	B2	2006年2月21日
				JP	2004502677	A	2004年1月29日
				JP	4916639	B2	2012年4月18日
CN	101541806	A	2009年9月23日	WO	2008036755	A1	2008年3月27日
				EP	2078022	A1	2009年7月15日
				EP	2078022	B1	2011年11月9日
				SI	2078022	T1	2012年1月31日
				CA	2665849	A1	2008年3月27日
				AU	2007299818	A1	2008年3月27日
				AU	2007299818	B2	2012年8月2日
				CY	1112270	T1	2015年12月9日
				DK	2078022	T3	2012年2月13日
				PL	2078022	T3	2012年4月30日
				JP	2010504351	A	2010年2月12日
				AT	532786	T	2011年11月15日
				ES	2374582	T3	2012年2月20日
				PT	2078022	E	2012年1月11日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/133158

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				US	2008076753	A1	2008年3月27日
				US	7825110	B2	2010年11月2日
CN	102796077	A	2012年11月28日	CN	102796077	B	2015年11月18日
CN	1127508	A	1996年7月24日	HU	9600102	D0	1996年3月28日
				HU	T74582	A	1997年1月28日
				DE	69432632	D1	2003年6月12日
				DE	69432632	T2	2004年2月19日
				WO	9503305	A1	1995年2月2日
				NO	960231	D0	1996年1月19日
				NO	960231	L	1996年3月21日
				NO	306303	B1	1999年10月18日
				RU	2129123	C1	1999年4月20日
				PL	312654	A1	1996年4月29日
				PL	177738	B1	2000年1月31日
				KR	960703917	A	1996年8月31日
				KR	100304331	B1	2001年11月22日
				US	5723606	A	1998年3月3日
				US	5856564	A	1999年1月5日
				ES	2198418	T3	2004年2月1日
				NZ	268671	A	1997年9月22日
				CN	1040210	C	1998年10月14日
				DE	69434032	D1	2004年10月28日
				DE	69434032	T2	2005年9月22日
				EP	0709386	A1	1996年5月1日
				EP	0709386	A4	1997年6月25日
				EP	0709386	B1	2003年5月7日
				AT	277003	T	2004年10月15日
				AU	1998071957	A1	1998年12月24日
				AU	2000071957	A1	2001年6月7日
				EP	1097920	A1	2001年5月9日
				EP	1097920	B1	2004年9月22日
				ES	2228405	T3	2005年4月16日
				UA	64690	C2	2004年3月15日
				AU	3990697	A	1997年12月18日
				AU	7195794	A	1995年2月20日
				AU	683483	B2	1997年11月13日
				FI	960260	A0	1996年1月19日
				FI	960260	A	1996年1月19日
				FI	113178	B	2004年3月15日
				AT	239726	T	2003年5月15日
				TW	279163	B	1996年6月21日
				CA	2167673	A1	1995年2月2日
				CA	2167673	C	2004年9月21日