



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109475565 A

(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201780034803.0

陈绰 陈志坚

(22)申请日 2017.04.04

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

(30)优先权数据

72003

62/318,435 2016.04.05 US

代理人 吴小瑛 于磊

62/355,403 2016.06.28 US

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/665(2006.01)

2018.12.05

A61K 39/39(2006.01)

C07D 417/14(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/026019 2017.04.04

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/176812 EN 2017.10.12

(71)申请人 免疫传感器公司

地址 美国德克萨斯州

申请人 德克萨斯系统大学评议委员会

(72)发明人 钟博宇 孙立军 石和平 李静

权利要求书12页 说明书192页

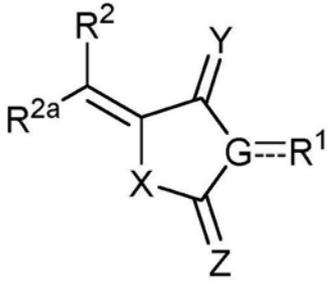
(54)发明名称

cGAS拮抗剂化合物

(57)摘要

公开了为cGAS拮抗剂的式I的新型化合物、制备所述化合物的方法、包含所述化合物的药物制剂以及它们在医学治疗中的用途。

1. 式Ia的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体或前药:



式 Ia

其中:

X是NH或S;

Y是O或S;

Z是O、S、CHR^{1a}或NR^{1a};

R^{1a}是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基;

G是N或C;

如果G是N, R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基,

如果G是N, 并且如果Z包括R^{1a}, 则R¹-R^{1a}连接为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团; 并且

如果G是C, 并且如果Z包括R^{1a}, 则R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团;

R¹是氢或C₁₋₆烷基, 或者R¹-R^{1a}连接形成-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团或与它们所连接的碳或氮原子一起形成吡啶、嘧啶或吡嗪环;

R²是氢、卤素、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基;

R^{2a}是苯基或选自咪唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基的杂芳基, 其中所述苯基或杂环基任选地被1-4个独立地选自以下基团的取代基取代: 卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、-CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a};

R^{3a}、R^{3b}和R^{4a}独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基;

其中所述苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代: 卤素、硫醇、C₁₋₆烷基硫醚、C₁₋₆烷基亚砷、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、C₁₋₆烷基磺酰胺、叠氮基、-CHO、-CO₂H、C₁₋₆烷基羧酸酯、氰基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基; 并且所述C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷

基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、叠氮基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基;并且

R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}和R^{9a}独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、环-(C₁₋₈烷氧基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷氧基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷氧基)-;

其中所述苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基或噻唑基、四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代:卤素、硫醇、C₁₋₆烷基硫醚、C₁₋₆烷基亚砷、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、C₁₋₆烷基磺酰胺、叠氮基、-CHO、-CO₂H、C₁₋₆烷基羧酸酯、氰基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基,并且所述C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、叠氮基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基。

2. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是咪唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、羰基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

3. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是咪唑基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

4. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是吡啶基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

5. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是哒嗪基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

6. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是嘧啶基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

7. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是吡嗪基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-

OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

8. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是苯基,其具有0-4个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

9. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,G是N,并且R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基。

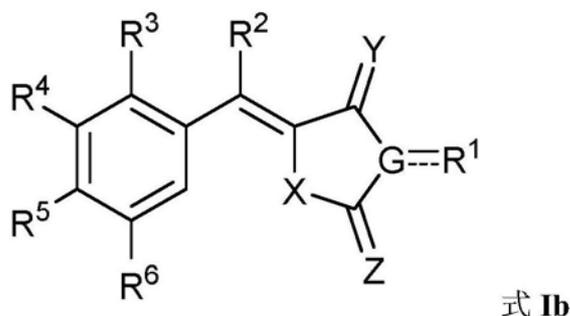
10. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,G是N,并且R¹-R^{1a}连接为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团。

11. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,G是C,Z是NR^{1a},并且R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团。

12. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,并且R²是氢、卤素、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基基团。

13. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²是氢、Cl、Br或甲基。

14. 式Ib的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体或前药:



其中:

X是NH或S;

Y是O或S;

Z是O、S、CHR^{1a}或NR^{1a};

R^{1a}是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基;

G是N或C;

如果G是N,R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基,或者R¹-R^{1a}连接为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-

CH=C(CH₃)-基团;并且如果G是C, R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团;

R¹是氢或C₁₋₆烷基,或者R¹-R^{1a}连接形成-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团或与它们所连接的碳或氮原子一起形成吡啶、嘧啶或吡嗪环;

R²是氢、卤代、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氨基;

R³、R⁵和R⁶独立地是氢、卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氨基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基、-C≡CR^{8a},或者R²-R³连接为-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-基团;

R^{3a}、R^{3b}和R^{4a}独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基;

其中所述苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代:卤素、硫醇、C₁₋₆烷基硫醚、C₁₋₆烷基亚砷、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、C₁₋₆烷基磺酰胺、叠氨基、-CHO、-CO₂H、C₁₋₆烷基羧酸酯、氰基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基;并且所述C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、叠氨基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基;

R⁴是氢或卤素。

15. 权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,G是N,并且R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氨基。

16. 权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,G是N,并且R¹-R^{1a}连接为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团。

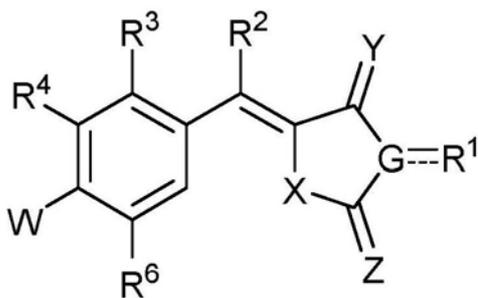
17. 权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,G是C,Z是NR^{1a},并且R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团。

18. 权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²是氢、Cl、Br或甲基。

19. 权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,G是N,并且R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氨基。

20. 权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,G是C,Z是NR^{1a},并且R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团。

21. 式Ic的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体或前药:



式 Ic

其中：

X是NH或S；

Y是O或S；

Z是O、S、CHR^{1a}或NR^{1a}；

R^{1a}是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基；

G是N或C；

如果G是N，R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基，或者R¹-R^{1a}连接为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团；并且如果G是C，R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团；

W是OR^{10a}或NHR^{10a}；

其中R^{10a}是氢、C₁₋₆烷基、选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基，或者R^{10a}-R⁶连接为-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-N=CH-或-CH=N-基团；

R²是氢、卤代、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基；

R³和R⁶独立地是氢、卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基、-C≡CR^{8a}，或者R²-R³连接为-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-基团；

R^{3a}、R^{3b}和R^{4a}独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基；

其中所述苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代：卤素、硫醇、C₁₋₆烷基硫醚、C₁₋₆烷基亚砷、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、C₁₋₆烷基磺酰胺、叠氮基、-CHO、-CO₂H、C₁₋₆烷基羧酸酯、氰基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基；并且所述C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨

基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、叠氮基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基；

R⁴是氢或卤素。

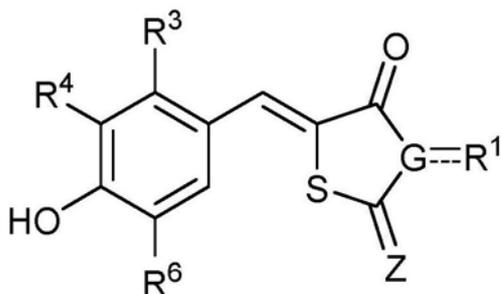
22. 权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,Z是O或S,G是N,并且R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基。

23. 权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,G是N,Z是NR^{1a},并且R¹-R^{1a}连接为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团。

24. 权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,G是C,Z是NR^{1a},并且R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团。

25. 权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²是氢、Cl、Br或甲基。

26. 式Id的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体或前药:



式 Id

其中:

Z是O、S、CHR^{1a}或NR^{1a};

R^{1a}是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基;

G是N或C;

如果G是N,R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基,或者R¹-R^{1a}连接为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团;并且如果G是C,R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团;

R³和R⁴独立地是氢或卤素;

R⁶是氢、卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基、-C≡CR^{8a},或者R²-R³连接为-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-基团;

R^{3a}、R^{3b}和R^{4a}独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷

基)-、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基；

其中所述苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代：卤素、硫醇、C₁₋₆烷基硫醚、C₁₋₆烷基亚砷、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、C₁₋₆烷基磺酰胺、叠氮基、-CHO、-CO₂H、C₁₋₆烷基羧酸酯、氰基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基；并且所述C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、叠氮基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基。

27. 权利要求26所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z是O或S，G是N，并且R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基。

28. 权利要求26所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中G是N，Z是NR^{1a}，并且R¹-R^{1a}连接为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团。

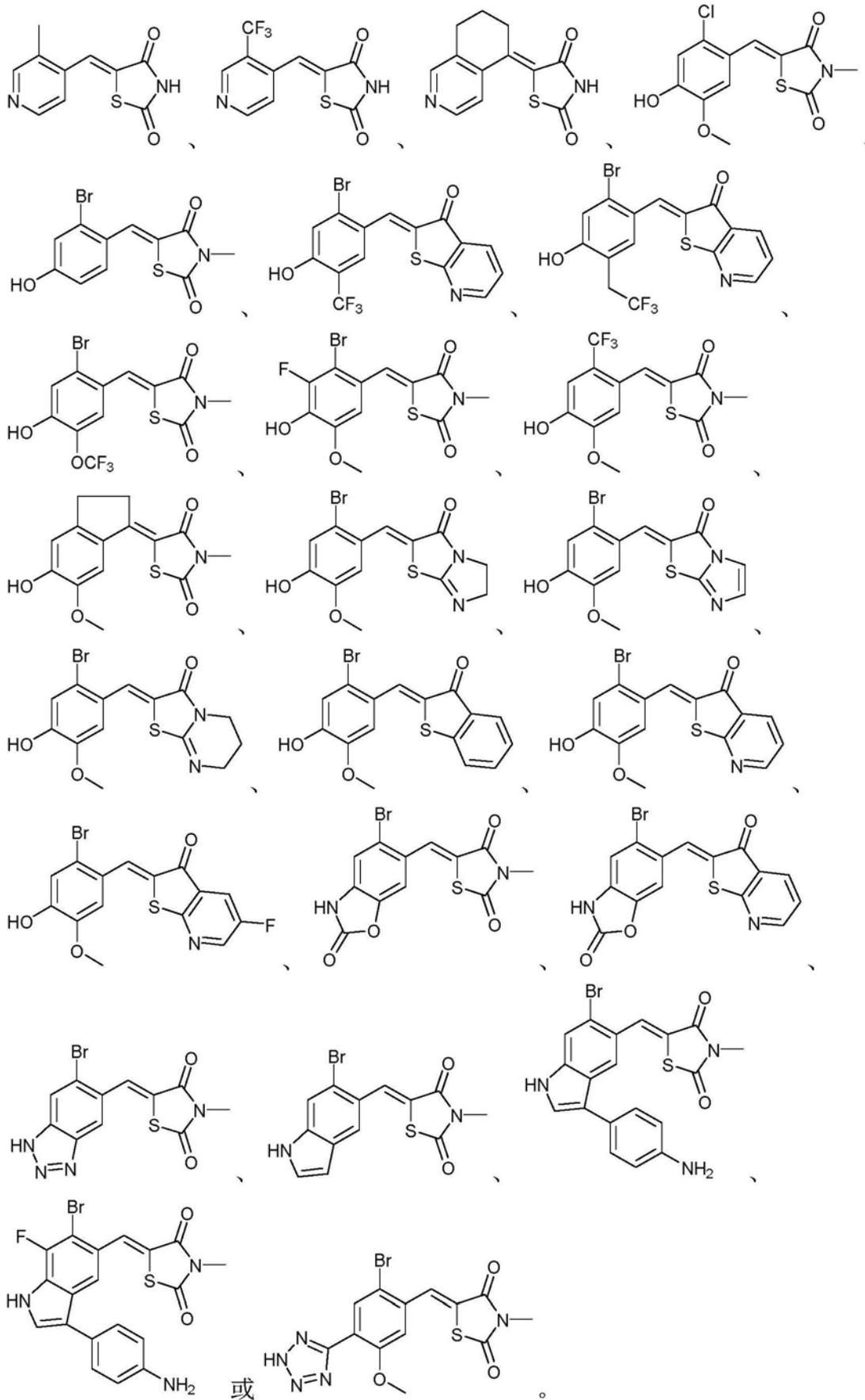
29. 权利要求26所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中G是C，Z是NR^{1a}，并且R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团。

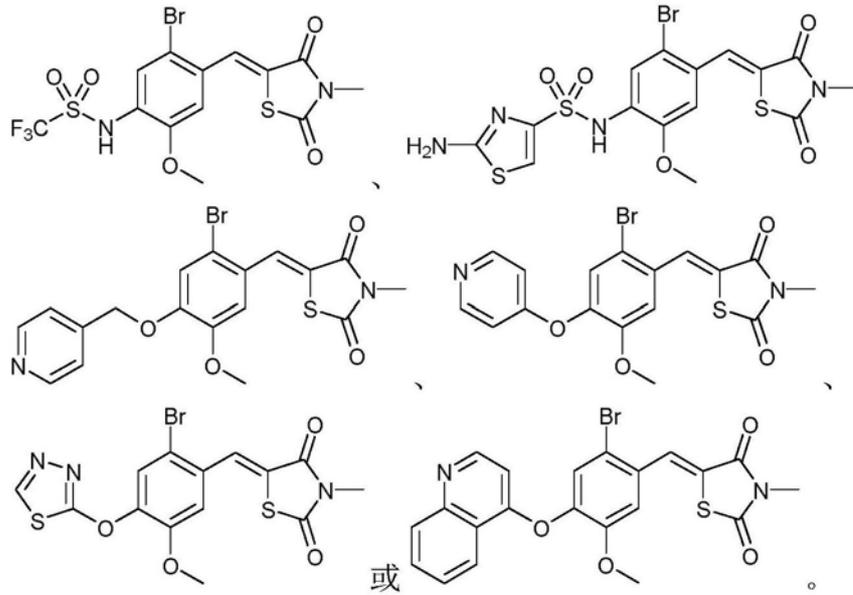
30. 权利要求26所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中G是N，R¹是甲基，Z是O，R³和R⁴独立地是氢或卤素，并且R⁶是-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}或-OCH(CH₃)R^{3b}；其中

R^{3a}和R^{3b}独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基；

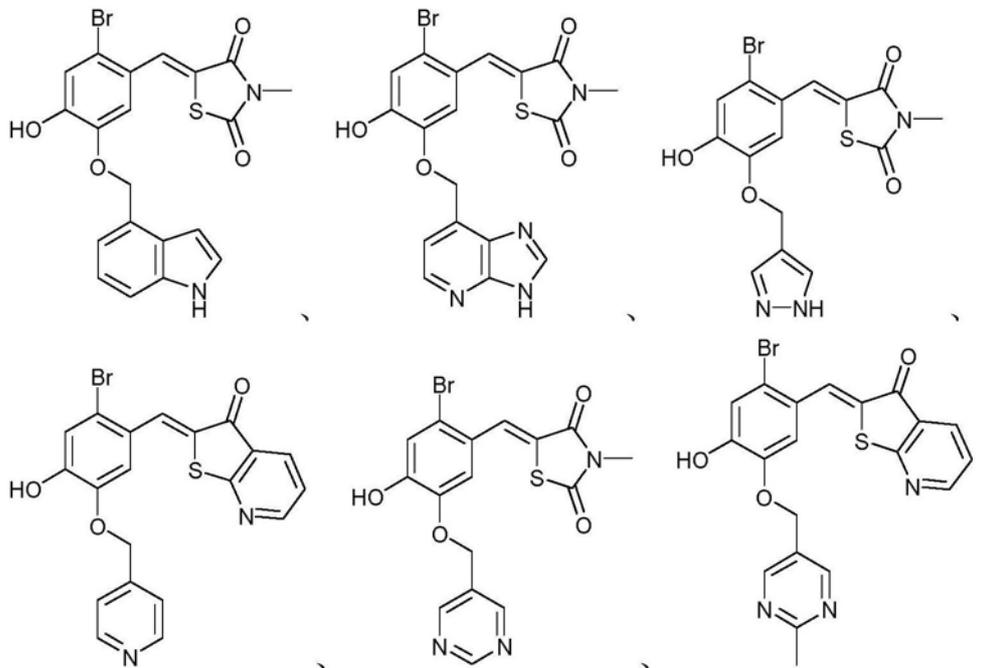
其中所述苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代：卤素、硫醇、C₁₋₆烷基硫醚、C₁₋₆烷基亚砷、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、C₁₋₆烷基磺酰胺、叠氮基、-CHO、-CO₂H、C₁₋₆烷基羧酸酯、氰基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基；并且所述C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、叠氮基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基。

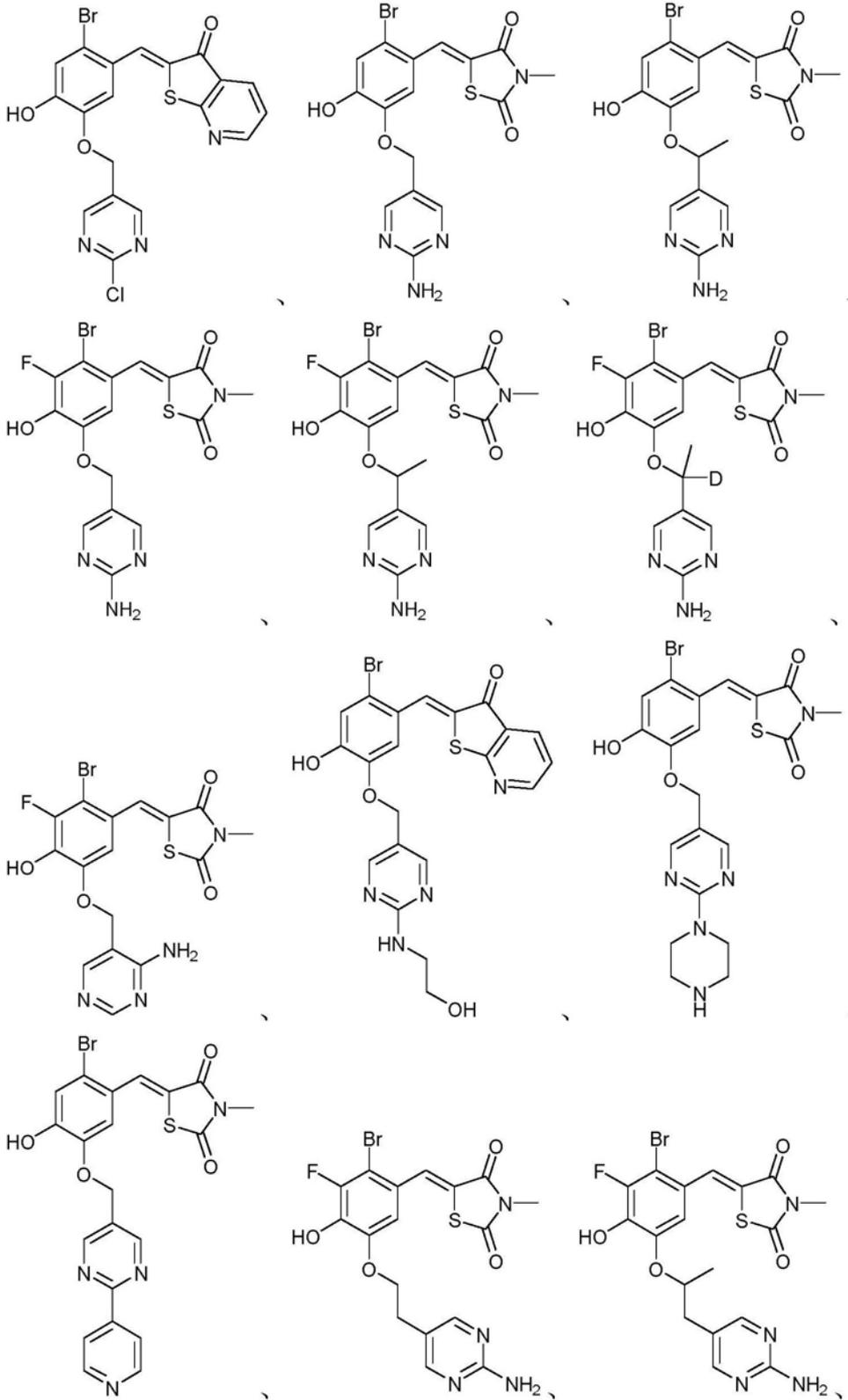
31. 一种化合物，其选自：

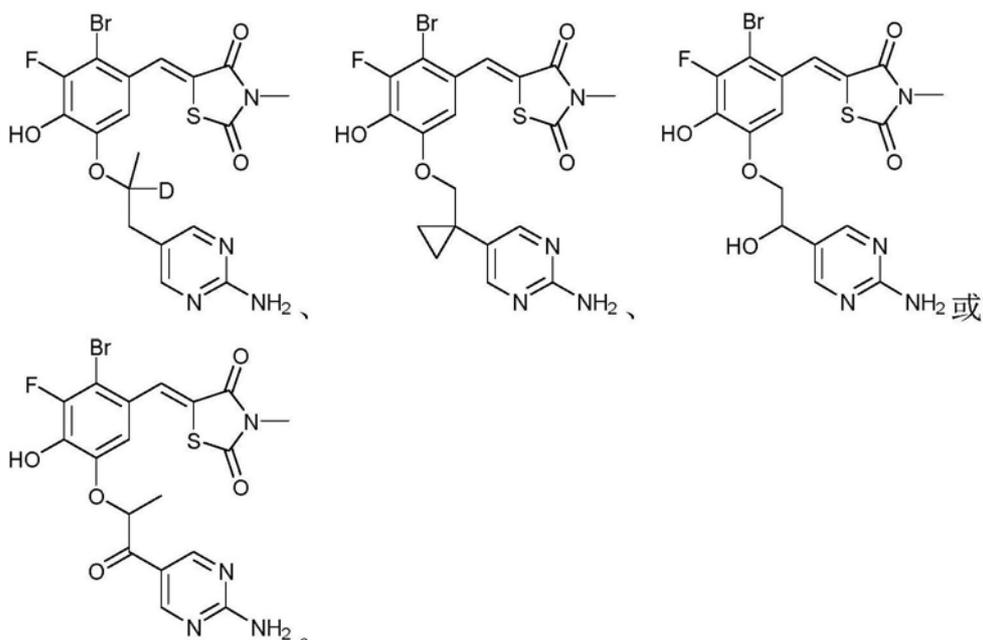




33. 一种化合物,其选自:







34. 式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体或前药，其用于医学治疗中。

35. 一种药物组合物，包含：(a) 式I的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体或前药，和 (b) 药学上可接受的载体，其用于医学治疗中。

36. 式I的化合物或其药学上可接受的盐，其用于在研究、药物和生物技术开发中调节cGAS的活性。

37. 式I的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗其中通过调节cGAS活性获益的疾病或病况。

38. 一种用于治疗其中通过调节cGAS活性获益的疾病或病况的方法，包括：向有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

39. 一种用于治疗其中通过调节cGAS获益的疾病或病况的方法，包括：向有需要的患者施用治疗有效量的包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂的组合。

40. 式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗其中通过调节cGAS获益的疾病或病况的药物中的用途。

41. 一种药物组合物，包含式I的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗其中通过调节cGAS获益的疾病或病况。

42. 一种药物组合物，包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂，其用于治疗其中通过调节cGAS获益的疾病或病况。

43. 一种药物组合物，包含式I的化合物或其药学上可接受的盐、至少一种其他治疗剂以及一种或多种药学上可接受的赋形剂，其用于治疗其中通过调节cGAS获益的疾病或病况。

44. 式I的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗炎症性、过敏性或自身免疫性疾病。

45. 一种治疗炎症性、过敏性或自身免疫性疾病的方法，包括：向有需要的患者施用治

疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

46. 权利要求45所述的方法,其中所述炎症性、过敏性或自身免疫性疾病是全身性红斑狼疮、银屑病、胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)、硬皮病、Aicardi Goutiers综合征、皮炎、炎性肠病、多发性硬化、类风湿性关节炎和Sjogren综合症(SS)。

47. 一种用于治疗炎症性、过敏性或自身免疫性疾病的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂的组合。

48. 一种药物组合物,包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗炎症性、过敏性或自身免疫性疾病。

49. 一种药物组合物,包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂,其用于治疗炎症性、过敏性或自身免疫性疾病。

50. 式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗感染性疾病。

51. 一种治疗感染性疾病的方法,包括向有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

52. 权利要求51所述的方法,其中所述感染性疾病是病毒、细菌或寄生虫感染。

53. 一种用于治疗感染性疾病的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂的组合。

54. 一种药物组合物,包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗感染性疾病。

55. 一种药物组合物,包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂,其用于治疗感染性疾病。

56. 式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗衰老相关疾病。

57. 一种治疗衰老相关疾病的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

58. 权利要求57所述的方法,其中所述衰老相关疾病是动脉粥样硬化、心肌梗塞、阿尔茨海默氏病、帕金森病、亨廷顿病、肌肉萎缩性侧索硬化症、肝炎、肾病、糖尿病、癌症和老化。

59. 一种用于治疗衰老相关疾病的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂的组合。

60. 一种药物组合物,包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗衰老相关疾病。

61. 一种药物组合物,包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂,其用于治疗衰老相关疾病。

cGAS拮抗剂化合物

[0001] 相关申请的交叉援引

[0002] 本申请要求了于2016年4月5日提交的美国临时申请号62/318,435和于2016年6月28日提交的美国临时申请号62/355,403的权益,这些申请中的每一个的全部内容通过引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了新型cGAS拮抗剂化合物、其药物组合物及它们在医学治疗中的用途。特别地,本发明的化合物可用于治疗炎症性、过敏性、自身免疫性和感染性疾病。该化合物还可以用于治疗衰老或年龄相关疾病,如神经退行性疾病、心血管疾病、肝脏和肾脏疾病、癌症和过早衰老。

[0004] 背景

[0005] 细胞溶质DNA诱导I型干扰素和其他细胞因子,其对于抵抗微生物感染和恶性细胞的免疫防御是重要的,但是也能导致自身免疫。这种DNA信号传导通路需要衔接体蛋白STING(干扰素基因刺激因子)和转录因子NF- κ B和IRF3,但DNA传感机理直到最近都是不明确的。德克萨斯大学的WO 2014099824公开了哺乳动物细胞溶质提取物在DNA但不在RNA的存在下由ATP和GTP体外合成环-GMP-AMP(cGAMP)。哺乳动物细胞的DNA转染或DNA病毒感染还触发了cGAMP产生。cGAMP与STING结合,导致激活IRF3并诱导I型干扰素,包括 β 干扰素(IFN- β)。因此,cGAMP代表复细胞动物中的第一个环二核苷酸,并且其功能为作为内源性第二信使触发响应于细胞溶质DNA的干扰素产生。

[0006] 通过生物化学分级和定量质谱,WO 2014099824的发明人也鉴定了一种cGAMP合酶(cGAS),其属于核苷酸转移酶家族。cGAS的过表达激活转录因子IRF3并以STING-依赖性方式诱导IFN。cGAS的敲低(Knockdown)通过DNA转染或DNA病毒感染抑制IRF3激活和IFN诱导。cGAS与细胞质中的DNA结合并催化cGAMP合成。这些结果表明cGAS是细胞溶质DNA传感器,其通过产生第二信使cGAMP诱导干扰素。

[0007] 此后,该领域的其他几项专利申请已公开:

[0008] Aduro Biotech的US20140205653和US 20140341976分别公开了激活和抑制STING的环二核苷酸(CDN)化合物。具体地,该发明的CDN以包含一种或多种环状嘌呤二核苷酸的组合物的形式提供,所述环状嘌呤二核苷酸激活或抑制STING依赖性TBK1激活以及导致的I型干扰素的产生。

[0009] 芝加哥大学的WO 2015077354A1公开了通过肿瘤内施用干扰素基因刺激因子(STING)激动剂来治疗癌症的方法和组合物。在一些实施方案中,提供了关于治疗受试者癌症的方法的组合物和方法,包括向受试者施用有效量的干扰素基因刺激因子(STING)激动剂,其中STING激动剂通过肿瘤内施用。

[0010] 复旦大学的WO 2015161762公开了环二核苷酸cGAMP用于制备抗肿瘤药物的用途,其中肿瘤是胃癌、肺癌、结肠癌、肝癌、前列腺癌或胰腺癌。显示cGAMP在缺乏免疫的小鼠中抑制人肿瘤细胞系的生长。

[0011] 葛兰素史克(GlaxoSmithKline)的WO 2015185565公开了一类环二核苷酸类似物或其药学上可接受的盐和互变异构体、含有所述化合物的组合物、组合和药物以及它们的制备方法。该发明还涉及所述化合物、组合、组合物和药物在治疗其中通过调节STING(干扰素基因刺激因子)获益的疾病和病况(例如炎症、过敏和自身免疫性疾病、感染性疾病、癌症)中的用途以及作为疫苗佐剂的用途。

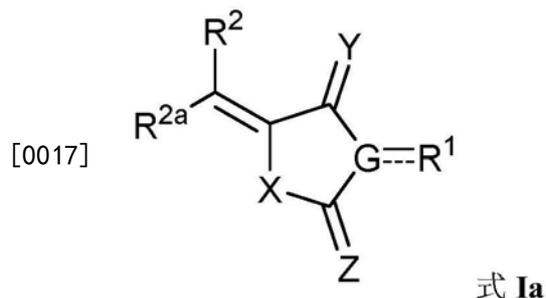
[0012] 纪念斯隆-凯特琳癌症中心的WO 2014179335公开了与cGAMP的异构体的用途和/或开发有关的组合物、方法、试剂盒和测定以及酶cGAS的结构。

[0013] 据我们所知,尚无特定的cGAS拮抗剂被报道或获得专利。遗传实验已经证明cGAS的缺失在小鼠模型中拯救致命的自身免疫性疾病(Gao et al., 2015, PNAS 112, E5699),表明cGAS抑制剂可以用于治疗人类自身免疫性和自身炎症性疾病,包括全身性红斑狼疮(SLE)、硬皮病、银屑病、Aicardi Goutieres综合征、Sjogren综合征、类风湿性关节炎、炎症肠病、多发性硬化、糖尿病、心血管疾病和神经退行性疾病。此外,由于DNA损伤导致衰老并诱导促炎细胞因子,cGAS抑制剂可以用于治疗衰老或年龄相关疾病。迫切需要开发用于治疗这些使人衰弱的人类疾病的一类、有效且特异性的cGAS化学抑制剂。

[0014] 发明概述

[0015] 式I包括式Ia-Id。

[0016] 在一个方面,本发明提供式Ia的化合物或其药学上可接受的盐:



[0018] 其中:

[0019] X是NH或S;

[0020] Y是O或S;

[0021] Z是O、S、CHR^{1a}或NR^{1a};

[0022] R^{1a}是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氨基;

[0023] G是N或C;

[0024] 如果G是N,R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氨基,

[0025] 如果G是N并且如果Z包括R^{1a},则R¹-R^{1a}连接为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团;并且

[0026] 如果G是C并且如果Z包括R^{1a},则R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团;

[0027] R^1 是氢或 C_{1-6} 烷基,或者 R^1-R^{1a} 连接形成 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 或 $-CH=C(CH_3)-$ 基团或与它们所连接的碳或氮原子一起形成吡啶、嘧啶或吡嗪环;

[0028] R^2 是氢、卤代、 C_{1-6} 烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的 C_{1-6} 烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氨基;

[0029] R^{2a} 是苯基或选自咪唑基、吡啶基、哒嗪基(pyridiziny)l、嘧啶基和吡嗪基的杂芳基,其中苯基或杂环基任选地被1-4个独立地选自以下基团的取代基取代:卤素、 $-SR^{3a}$ 、 $-S(O)R^{3a}$ 、 $-OR^{3a}$ 、 $-OCH_2R^{3b}$ 、 $-OCH(CH_3)R^{3b}$ 、 $-OC(O)NHR^{3a}$ 、 $-NR^{3a}R^{4a}$ 、 $-NHSO_2R^{3a}$ 、叠氨基、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{3a}$ 、氰基、 C_{1-6} 烷基或 $-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}$ 、 C_{2-6} 烯基、 $-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})$ 、 C_{2-6} 炔基和 $-C\equiv CR^{8a}$;

[0030] R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{4a} 独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、 C_{1-6} 烷基、环- $(C_{1-8}$ 烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氧杂烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氮杂烷基)-、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基;

[0031] 其中苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基和噻唑基、四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代:卤素、硫醇、 C_{1-6} 烷基硫醚、 C_{1-6} 烷基亚砜、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、叠氨基、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 C_{1-6} 烷基羧酸酯、氰基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基;并且 C_{1-6} 烷基、环- $(C_{1-8}$ 烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氧杂烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氮杂烷基)-、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、叠氨基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基;并且

[0032] R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 和 R^{9a} 独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、 C_{1-6} 烷基、环- $(C_{1-8}$ 烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氧杂烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氮杂烷基)-、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、环- $(C_{1-8}$ 烷氧基)-、环- $(C_{1-6}$ 氧杂烷氧基)-、环- $(C_{1-6}$ 氮杂烷氧基)-;

[0033] 其中苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基和噻唑基、四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代:卤素、硫醇、 C_{1-6} 烷基硫醚、 C_{1-6} 烷基亚砜、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、叠氨基、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 C_{1-6} 烷基羧酸酯、氰基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,并且 C_{1-6} 烷基、环- $(C_{1-8}$ 烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氧杂烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氮杂烷基)-、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、叠氨基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基。

[0034] 在一个实施方案中, X 是 S , Y 是 O 或 S ,并且 R^{2a} 是咪唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、 $-SR^{3a}$ 、 $-S(O)R^{3a}$ 、 $-OR^{3a}$ 、 $-OCH_2R^{3b}$ 、 $-OCH(CH_3)R^{3b}$ 、 $-OC(O)NHR^{3a}$ 、 $-NR^{3a}R^{4a}$ 、 $-NHSO_2R^{3a}$ 、叠氨基、羰基、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{3a}$ 、氰基、 C_{1-6} 烷基或 $-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}$ 、 C_{2-6} 烯基、 $-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})$ 、 C_{2-6} 炔基和 $-C\equiv CR^{8a}$ 。

[0035] 在另一个实施方案中, X 是 S , Y 是 O 或 S ,并且 R^{2a} 是咪唑基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、 $-SR^{3a}$ 、 $-S(O)R^{3a}$ 、 $-OR^{3a}$ 、 $-OCH_2R^{3b}$ 、 $-OCH(CH_3)R^{3b}$ 、 $-OC(O)NHR^{3a}$ 、 $-NR^{3a}R^{4a}$ 、 $-NHSO_2R^{3a}$ 、叠氨基、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{3a}$ 、氰基、 C_{1-6} 烷基或 $-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}$ 、 C_{2-6} 烯基、 $-C(R^{5a})=C$

(R^{8a}) (R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

[0036] 在另一个实施方案中,X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是吡啶基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a}) (R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

[0037] 在另一个实施方案中,X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是哒嗪基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a}) (R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

[0038] 在另一个实施方案中,X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是嘧啶基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a}) (R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

[0039] 在另一个实施方案中,X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是吡嗪基,其具有0-3个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a}) (R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

[0040] 在另一个实施方案中,X是S,Y是O或S,并且R^{2a}是苯基,其具有0-4个独立地选自以下基团的取代基:卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a}) (R^{9a})、C₂₋₆炔基和-C≡CR^{8a}。

[0041] 在另一个实施方案中,X是S,Y是O或S,G是N,并且R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基:卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基。

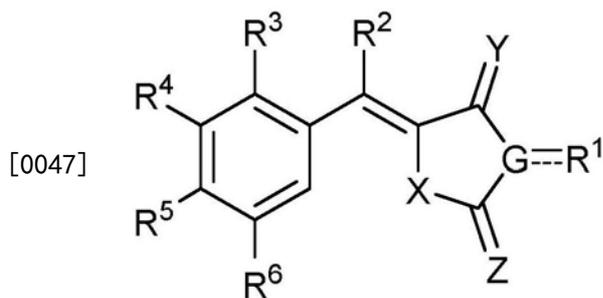
[0042] 在另一个实施方案中,X是S,Y是O或S,G是N,并且R¹-R^{1a}连接为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团。

[0043] 在另一个实施方案中,权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是O或S,G是C,Z是NR^{1a},并且R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团。

[0044] 在另一个实施方案中,X是S,Y是O或S,并且R²是氢、卤素、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基基团官能化的C₁₋₆烷基。

[0045] 在另一个实施方案中,R²是氢、Cl、Br或甲基。

[0046] 在另一个实施方案中,本发明提供式Ib的化合物或其药学上可接受的盐:



[0048] 其中：

[0049] X是NH或S；

[0050] Y是O或S；

[0051] Z是O、S、CHR^{1a}或NR^{1a}；

[0052] R^{1a}是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基；

[0053] G是N或C；

[0054] 如果G是N，R¹是氢、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基，或者R¹-R^{1a}连接为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团；并且如果G是C，R¹-R^{1a}连接为=CH-CH=CH-、=N-CH=CH-或=CH-N=CH-基团；

[0055] R¹是氢或C₁₋₆烷基，或者R¹-R^{1a}连接形成-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-或-CH=C(CH₃)-基团或与它们所连接的碳或氮原子一起形成吡啶、嘧啶或吡嗪环；

[0056] R²是氢、卤代、C₁₋₆烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的C₁₋₆烷基：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或叠氮基；

[0057] R³、R⁵和R⁶独立地是氢、卤素、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-OR^{3a}、-OCH₂R^{3b}、-OCH(CH₃)R^{3b}、-OC(O)NHR^{3a}、-NR^{3a}R^{4a}、-NHSO₂R^{3a}、叠氮基、-CHO、CO₂R^{3a}、氰基、C₁₋₆烷基或-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}、C₂₋₆烯基、-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})、C₂₋₆炔基、-C≡CR^{8a}或者R²-R³连接为-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-基团；

[0058] R^{3a}、R^{3b}和R^{4a}独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基；

[0059] 其中苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基和噻唑基、四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代：卤素、硫醇、C₁₋₆烷基硫醚、C₁₋₆烷基亚砷、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、C₁₋₆烷基磺酰胺、叠氮基、-CHO、-CO₂H、C₁₋₆烷基羧酸酯、氰基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基；并且C₁₋₆烷基、环-(C₁₋₈烷基)-、环-(C₁₋₆氧杂烷基)-、环-(C₁₋₆氮杂烷基)-、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、叠氮基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、

[0060] 咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基；

[0061] R^4 是氢或卤素。

[0062] 在另一个实施方案中, X是S, Y是O或S, G是N, 并且 R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基, 或选择性地被一个或多个卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基。

[0063] 在另一个实施方案中, X是S, Y是O或S, G是N, 并且 R^1-R^{1a} 连接为 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 或 $-CH=C(CH_3)-$ 基团。

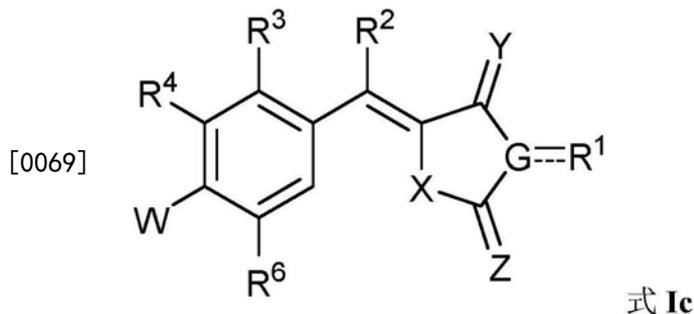
[0064] 在另一个实施方案中, X是S, Y是O或S, G是C, Z是 NR^{1a} , 并且 R^1-R^{1a} 连接为 $=CH-CH=CH-$ 、 $=N-CH=CH-$ 或 $=CH-N=CH-$ 基团。

[0065] 在另一个实施方案中, R^2 是氢、Cl、Br或甲基。

[0066] 在另一个实施方案中, X是S, Y是O或S, G是N, 并且 R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基, 或选择性地被一个或多个卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基。

[0067] 在另一个实施方案中, X是S, Y是O或S, G是C, Z是 NR^{1a} , 并且 R^1-R^{1a} 连接为 $=CH-CH=CH-$ 、 $=N-CH=CH-$ 或 $=CH-N=CH-$ 基团。

[0068] 在另一个实施方案中, 本发明提供式Ic的化合物或其药学上可接受的盐:



[0070] 其中:

[0071] X是NH或S;

[0072] Y是O或S;

[0073] Z是O、S、 CHR^{1a} 或 NR^{1a} ;

[0074] R^{1a} 是氢、 C_{1-6} 烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的 C_{1-6} 烷基: 卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基;

[0075] G是N或C;

[0076] 如果G是N, R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基, 或选择性地被一个或多个以下基团官能化的 C_{1-6} 烷基: 卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基, 或者 R^1-R^{1a} 连接为 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 或 $-CH=C(CH_3)-$ 基团; 并且如果G是C, R^1-R^{1a} 连接为 $=CH-CH=CH-$ 、 $=N-CH=CH-$ 或 $=CH-N=CH-$ 基团;

[0077] W是 OR^{10a} 或 NHR^{10a} ;

[0078] 其中 R^{10a} 是氢、 C_{1-6} 烷基, 选择性地被一个或多个以下基团官能化的 C_{1-6} 烷基: 卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基, 或者 $R^{10a}-R^6$ 连接为 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 或 $-CH=N-$ 基团;

[0079] R^2 是氢、卤代、 C_{1-6} 烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的 C_{1-6} 烷基：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氨基；

[0080] R^3 和 R^6 独立地是氢、卤素、 $-SR^{3a}$ 、 $-S(O)R^{3a}$ 、 $-OR^{3a}$ 、 $-OCH_2R^{3b}$ 、 $-OCH(CH_3)R^{3b}$ 、 $-OC(O)NHR^{3a}$ 、 $-NR^{3a}R^{4a}$ 、 $-NHSO_2R^{3a}$ 、叠氨基、 $-CHO$ 、 CO_2R^{3a} 、氰基、 C_{1-6} 烷基或 $-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}$ 、 C_{2-6} 烯基、 $-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})$ 、 C_{2-6} 炔基、 $-C\equiv CR^{8a}$ ，或者 R^2-R^3 连接为 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$ 基团；

[0081] R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{4a} 独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、 C_{1-6} 烷基、环- (C_{1-8} 烷基)-、环- (C_{1-6} 氧杂烷基)-、环- (C_{1-6} 氮杂烷基)-、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基；

[0082] 其中苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代：卤素、硫醇、 C_{1-6} 烷基硫醚、 C_{1-6} 烷基亚砷、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、叠氨基、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 C_{1-6} 烷基羧酸酯、氰基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基；并且 C_{1-6} 烷基、环- (C_{1-8} 烷基)-、环- (C_{1-6} 氧杂烷基)-、环- (C_{1-6} 氮杂烷基)-、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、叠氨基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基；

[0083] R^4 是氢或卤素。

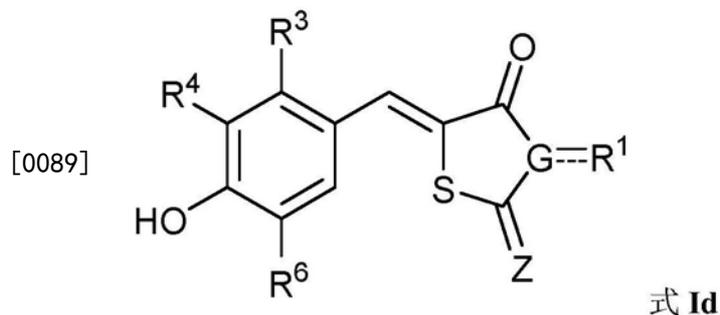
[0084] 在另一个实施方案中， X 是 S ， Y 是 O 或 S ， Z 是 O 或 S ， G 是 N ，并且 R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基或选择性地被一个或多个卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氨基基团官能化的 C_{1-6} 烷基。

[0085] 在另一个实施方案中， X 是 S ， Y 是 O 或 S ， G 是 N ， Z 是 NR^{1a} ，并且 R^1-R^{1a} 连接为 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 或 $-CH=C(CH_3)-$ 基团。

[0086] 在另一个实施方案中， X 是 S ， Y 是 O 或 S ， G 是 C ， Z 是 NR^{1a} ，并且 R^1-R^{1a} 连接为 $=CH-CH=CH-$ 、 $=N-CH=CH-$ 或 $=CH-N=CH-$ 基团。

[0087] 在另一个实施方案中， R^2 是氢、 Cl 、 Br 或甲基。

[0088] 在另一个实施方案中，本发明提供式Id的化合物或其药学上可接受的盐：



[0090] 其中：

[0091] Z 是 O 、 S 、 CHR^{1a} 或 NR^{1a} ；

[0092] R^{1a} 是氢、 C_{1-6} 烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的 C_{1-6} 烷基：卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氨基；

[0093] G是N或C;

[0094] 如果G是N, R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基或选择性地被一个或多个以下基团官能化的 C_{1-6} 烷基: 卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氨基, 或者 R^1-R^{1a} 连接为 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 或 $-CH=C(CH_3)-$ 基团; 并且如果G是C, R^1-R^{1a} 连接为 $=CH-CH=CH-$ 、 $=N-CH=CH-$ 或 $=CH-N=CH-$ 基团;

[0095] R^3 和 R^4 独立地是氢或卤素;

[0096] R^6 是氢、卤素、 $-SR^{3a}$ 、 $-S(O)R^{3a}$ 、 $-OR^{3a}$ 、 $-OCH_2R^{3b}$ 、 $-OCH(CH_3)R^{3b}$ 、 $-OC(O)NHR^{3a}$ 、 $-NR^{3a}R^{4a}$ 、 $-NHSO_2R^{3a}$ 、叠氨基、 $-CHO$ 、 CO_2R^{3a} 、氰基、 C_{1-6} 烷基或 $-CR^{5a}R^{6a}R^{7a}$ 、 C_{2-6} 烯基、 $-C(R^{5a})=C(R^{8a})(R^{9a})$ 、 C_{2-6} 炔基、 $-C\equiv CR^{8a}$, 或者 R^2-R^3 连接为 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$ 基团;

[0097] R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{4a} 独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、 C_{1-6} 烷基、环- $(C_{1-8}$ 烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氧杂烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氮杂烷基)-、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基;

[0098] 其中苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代: 卤素、硫醇、 C_{1-6} 烷基硫醚、 C_{1-6} 烷基亚砷、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、叠氨基、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 C_{1-6} 烷基羧酸酯、氰基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基; 并且 C_{1-6} 烷基、环- $(C_{1-8}$ 烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氧杂烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氮杂烷基)-、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化: 卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、叠氨基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基。

[0099] 在另一个实施方案中, Z是O或S, G是N, 并且 R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基或选择性地被一个或多个卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氨基基团官能化的 C_{1-6} 烷基。

[0100] 在另一个实施方案中, G是N, Z是 NR^{1a} , 并且 R^1-R^{1a} 连接为 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 或 $-CH=C(CH_3)-$ 基团。

[0101] 在另一个实施方案中, G是C, Z是 NR^{1a} , 并且 R^1-R^{1a} 连接为 $=CH-CH=CH-$ 、 $=N-CH=CH-$ 或 $=CH-N=CH-$ 基团。

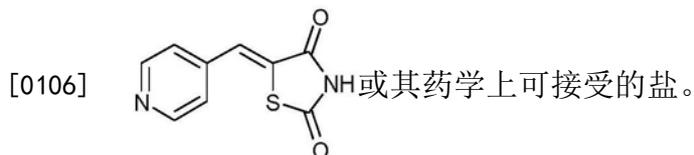
[0102] 在另一个实施方案中, G是N, R^1 是甲基, Z是O, R^3 和 R^4 独立地是氢或卤素, 并且 R^6 是 $-OR^{3a}$ 、 $-OCH_2R^{3b}$ 或 $-OCH(CH_3)R^{3b}$; 其中

[0103] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、四唑基、 C_{1-6} 烷基、环- $(C_{1-8}$ 烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氧杂烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氮杂烷基)-、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基;

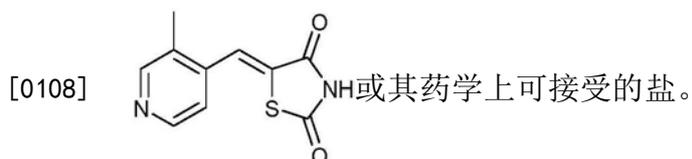
[0104] 其中苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基任选地被1-3个独立地选自以下基团的取代基取代: 卤素、硫醇、 C_{1-6} 烷基硫醚、 C_{1-6} 烷基亚砷、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、叠氨基、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 C_{1-6} 烷基羧酸酯、氰基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基; 并且 C_{1-6} 烷基、环- $(C_{1-8}$ 烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氧杂烷基)-、环- $(C_{1-6}$ 氮杂烷基)-、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基选择性地被一个或多个以下基团官能化: 卤素、硫醇、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨

基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、叠氮基、哌啶基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基或四唑基。

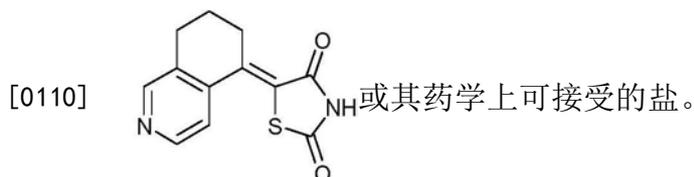
[0105] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



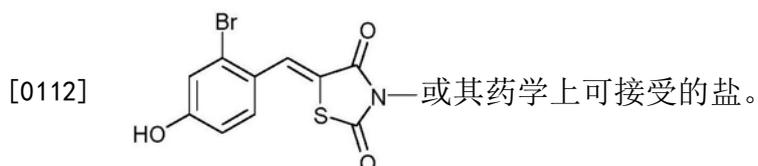
[0107] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



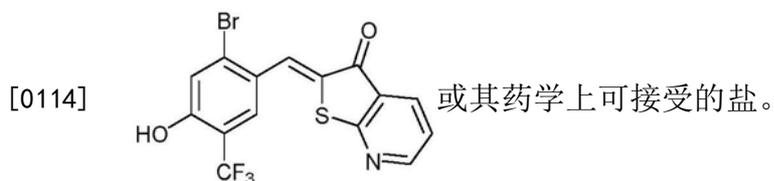
[0109] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



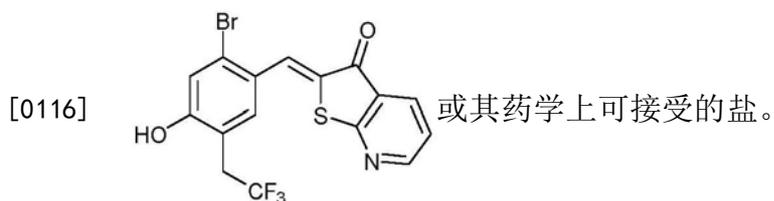
[0111] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



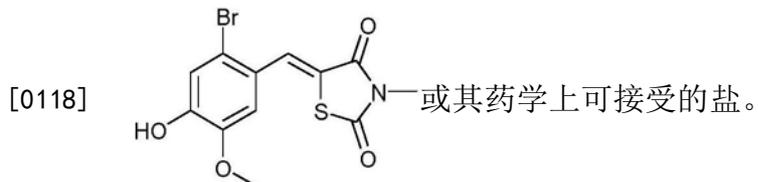
[0113] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



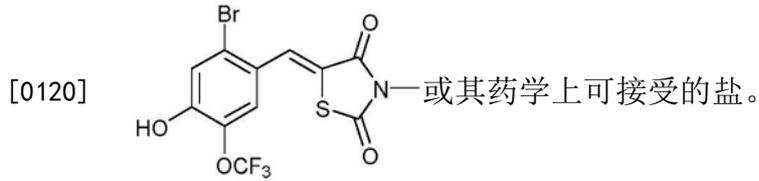
[0115] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



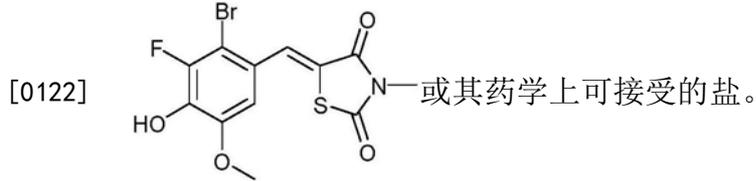
[0117] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



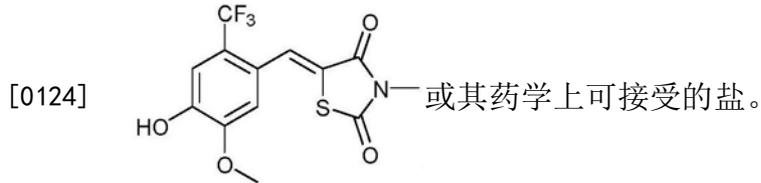
[0119] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



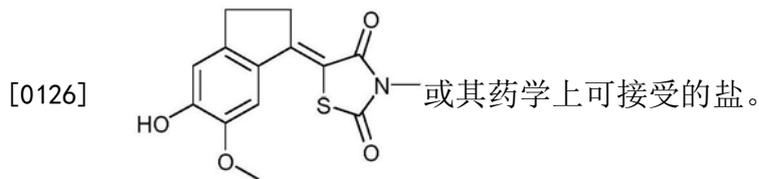
[0121] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



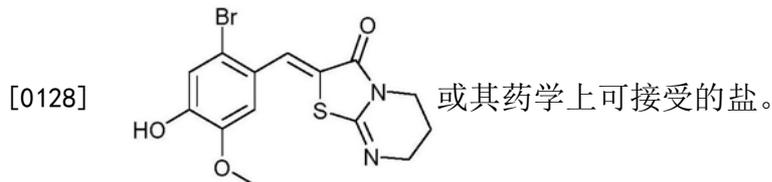
[0123] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



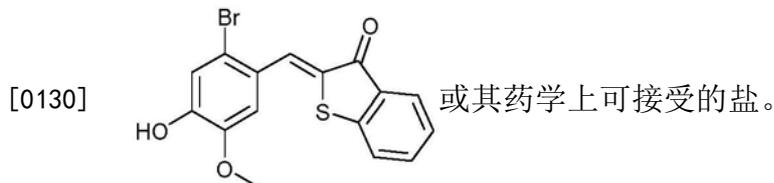
[0125] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



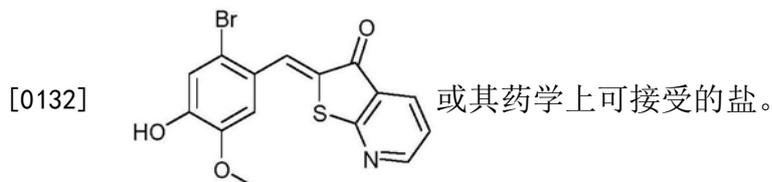
[0127] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



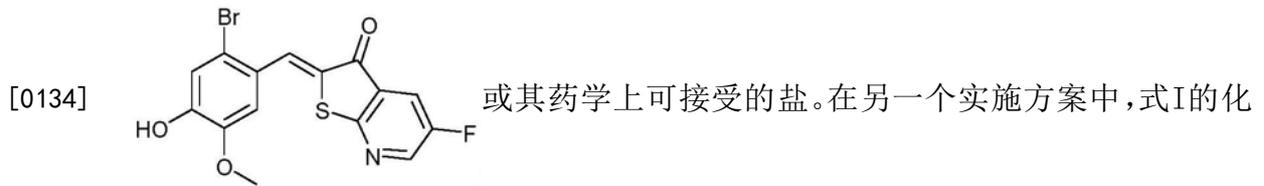
[0129] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



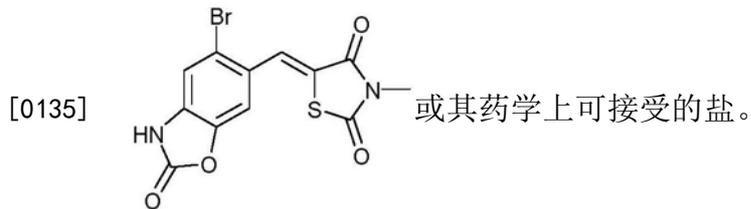
[0131] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



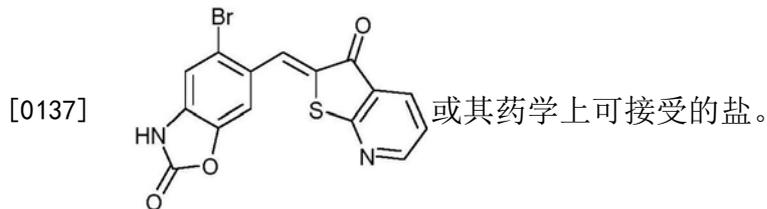
[0133] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



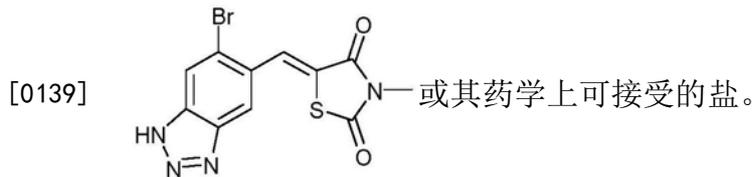
合物包含以下结构:



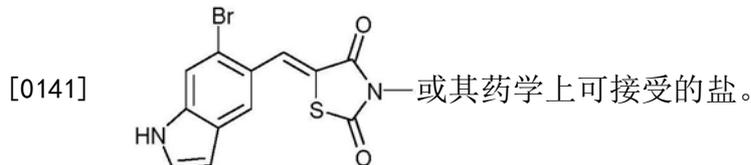
[0136] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



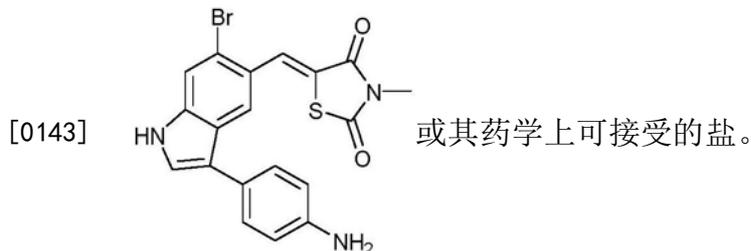
[0138] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



[0140] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



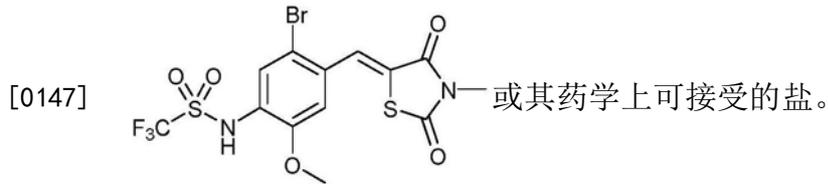
[0142] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



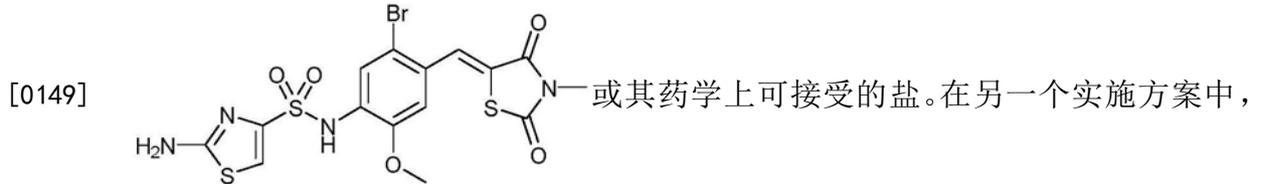
[0144] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



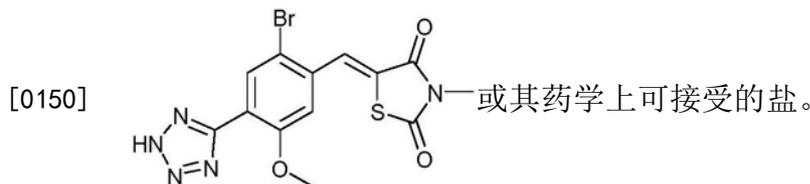
[0146] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



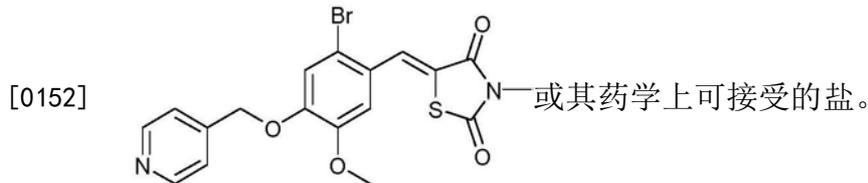
[0148] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



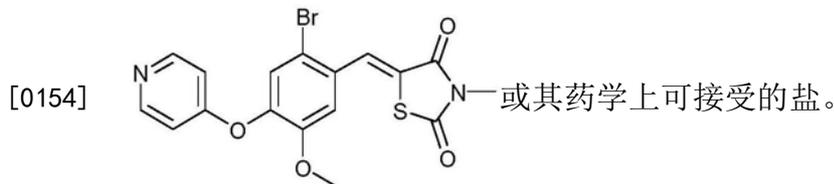
式I的化合物包含以下结构:



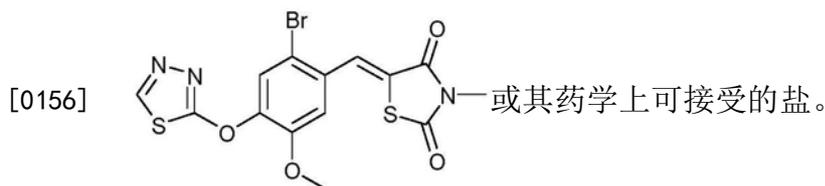
[0151] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



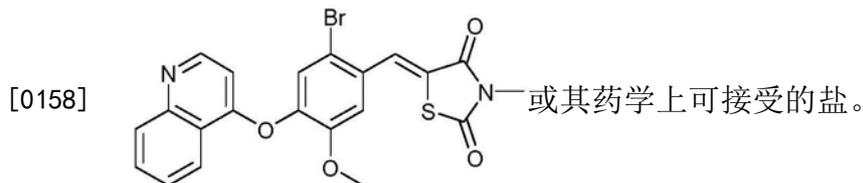
[0153] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



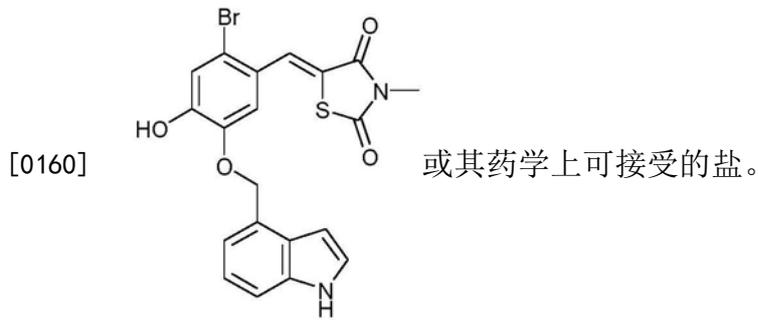
[0155] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



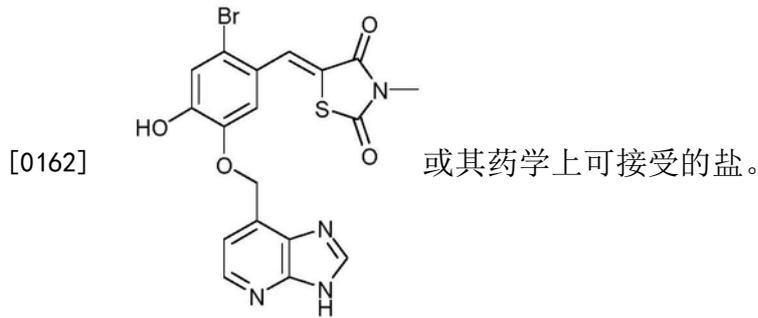
[0157] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



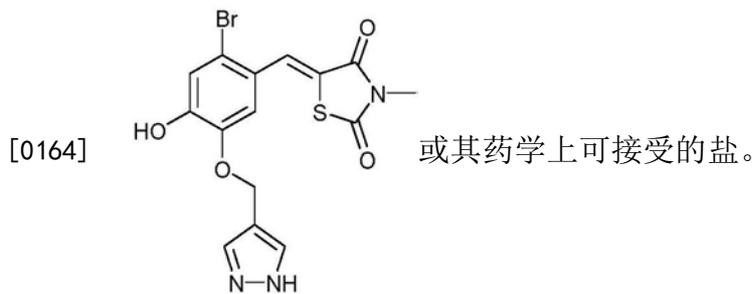
[0159] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



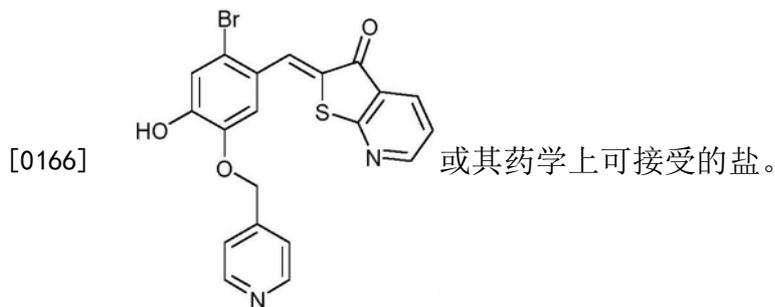
[0161] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



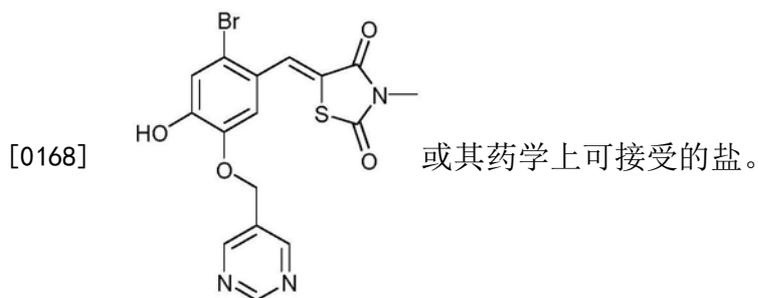
[0163] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



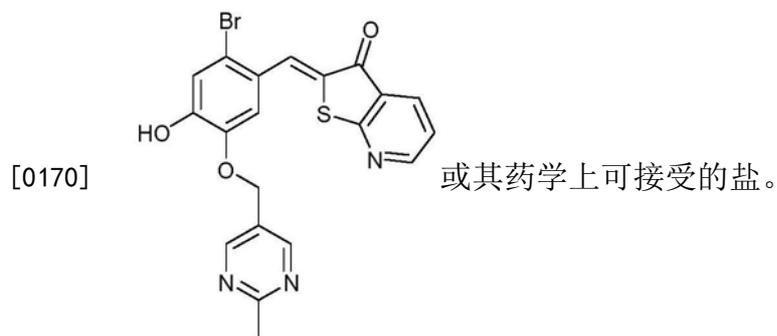
[0165] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



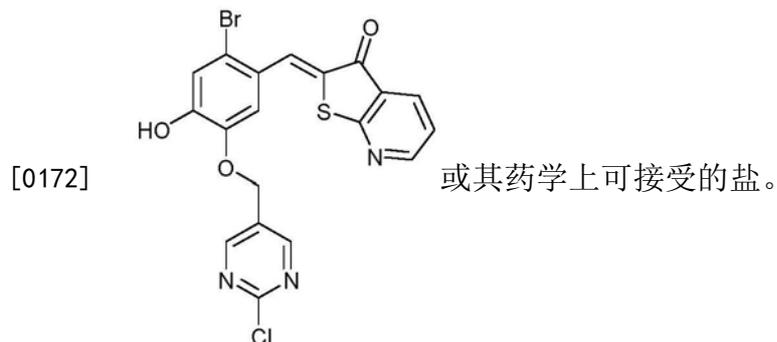
[0167] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



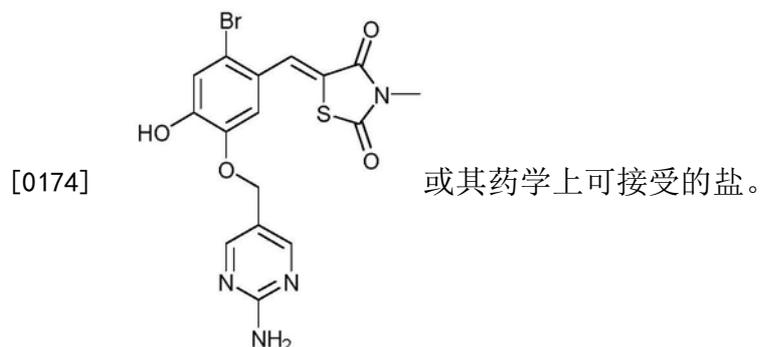
[0169] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



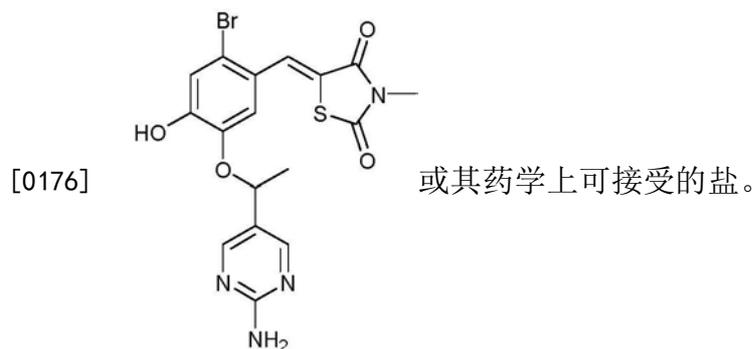
[0171] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



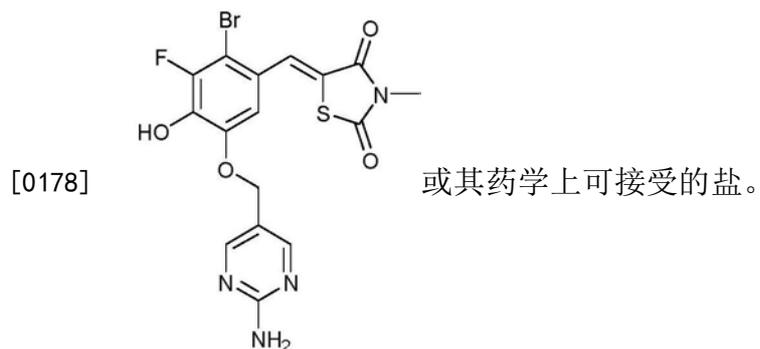
[0173] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



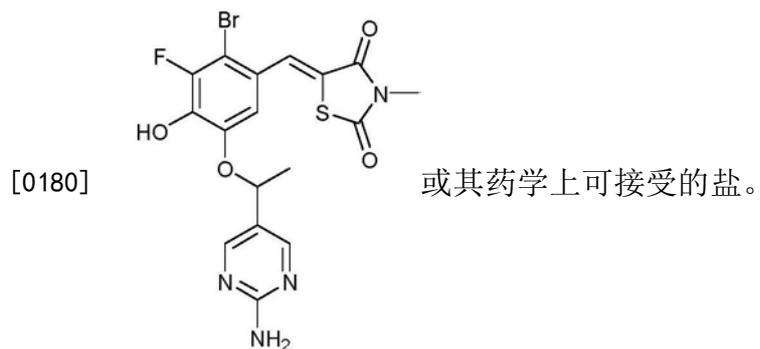
[0175] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



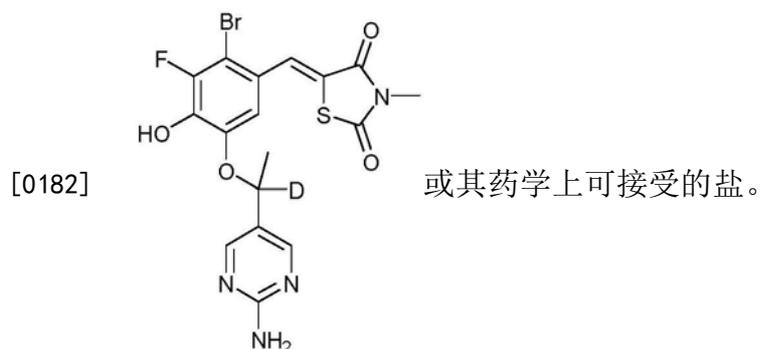
[0177] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



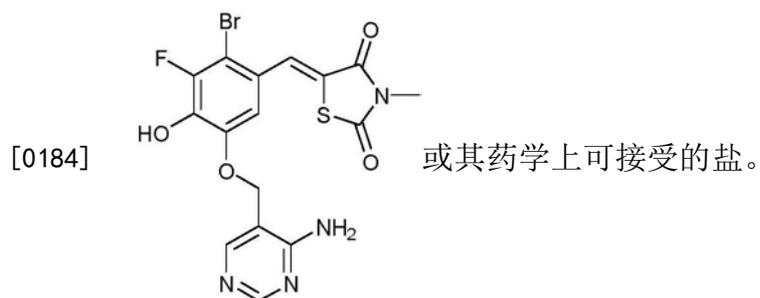
[0179] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



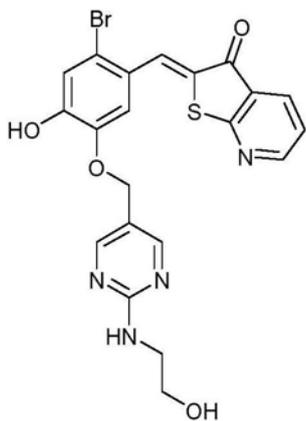
[0181] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



[0183] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



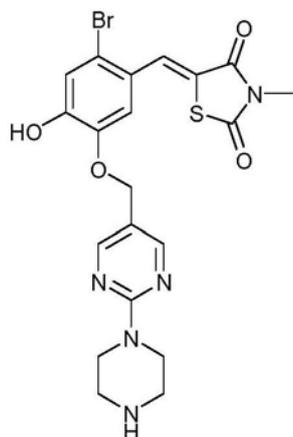
[0185] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



[0186]

或其药学上可接受的盐。

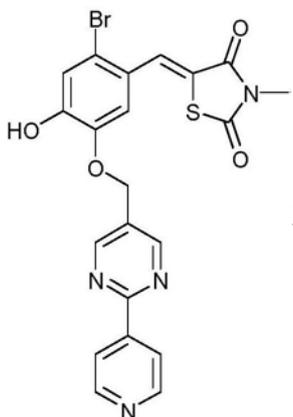
[0187] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



[0188]

或其药学上可接受的盐。

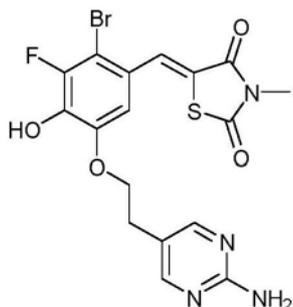
[0189] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



[0190]

或其药学上可接受的盐。

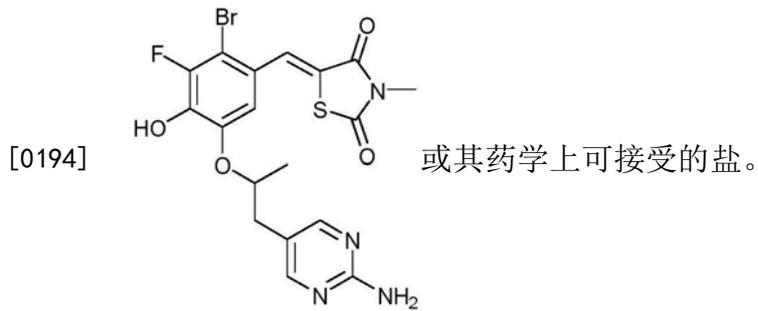
[0191] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



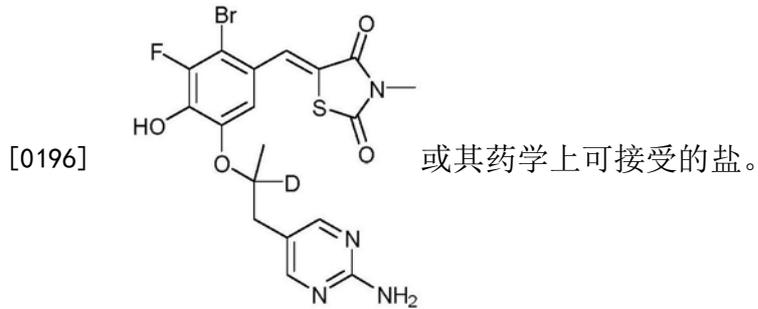
[0192]

或其药学上可接受的盐。

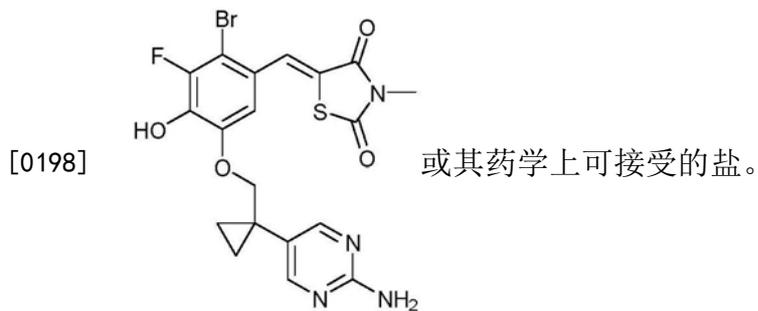
[0193] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



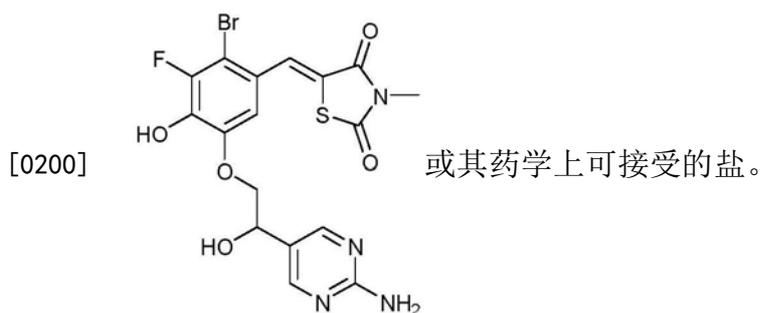
[0195] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



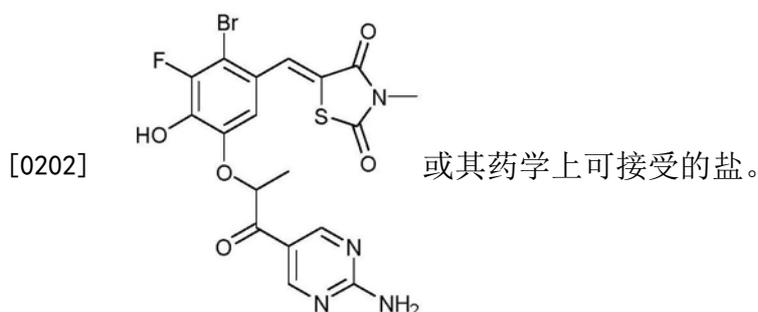
[0197] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



[0199] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



[0201] 在另一个实施方案中,式I的化合物包含以下结构:



[0203] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的

盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0204] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0205] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗其中通过调节cGAS活性获益的疾病或病况。

[0206] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗炎症性、过敏性、自身免疫性或感染性疾病。

[0207] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗衰老或年龄相关疾病。

[0208] 另一方面,本发明提供一种治疗其中通过调节cGAS活性获益的疾病或病况的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0209] 另一方面,本发明提供一种治疗炎症性、过敏性、自身免疫性或感染性疾病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0210] 另一方面,本发明提供一种治疗衰老或年龄有关疾病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0211] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗其中通过调节cGAS获益的疾病或病况的药物中的用途。

[0212] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗炎症性、过敏性、自身免疫性或感染性疾病的药物中的用途。

[0213] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗衰老或年龄相关疾病的药物中的用途。

[0214] 另一方面,本发明提供药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂。

[0215] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐、至少一种其他治疗剂以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0216] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂,其用于治疗。

[0217] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂,其用于治疗通过调节cGAS获益的疾病或病况。

[0218] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂,其用于治疗炎症性、过敏性、自身免疫性或感染性疾病。

[0219] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂,其用于治疗衰老或年龄相关疾病。

[0220] 另一方面,本发明提供一种治疗其中通过调节cGAS获益的疾病或病况的方法,其包括:向有需要的患者施用治疗有效量的组合,该组合包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂。

[0221] 另一方面,本发明提供一种治疗炎症性、过敏性、自身免疫性或感染性疾病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂。

[0222] 另一方面,本发明提供一种治疗衰老或年龄相关疾病的方法,其包括向有需要的

患者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其他治疗剂。

[0223] 虽然对于每个变量已在上文单独地大体上列出了每个变量的方面,但本发明包括其中式I的几个或每个方面选自上文列出的每个方面的那些化合物。因此,本发明旨在包括每个变量的方面的所有组合。

[0224] 发明详述

[0225] 如本文所用:

[0226] 除非另有说明,术语“本发明的化合物”包括式I的化合物及其盐的所有溶剂化物、复合物、多晶型物、放射性标记的衍生物、互变异构体、立体异构体和光学异构体。

[0227] 术语“有效量”是指药物或药剂的量,其将引起例如研究人员或临床医生正在寻求的组织、系统、动物或人的生物或医学反应。

[0228] 术语“治疗有效量”是指与未接受此量的相应受试者相比引起疾病、病症或副作用的改善的治疗、愈合、预防或改善,或者疾病或病症的进展速度降低的任何量。该术语在其范围内还包括有效增强正常生理功能的量。

[0229] 术语“预防 (prophylaxis)”包括预防 (prevention),并且是指预防而不是治愈或治疗疾病的措施或程序。预防是指降低获得或发展某种疾病导致该疾病的至少一种临床症状的风险,而不是发现可能暴露于致病物质的受试者或在疾病发作之前易患该疾病的受试者。

[0230] 术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适合用于与人类和动物的组织接触而无过多的毒性、刺激性或其他问题或并发症,与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和剂型。

[0231] 术语“药学上可接受的赋形剂”包括与本发明化合物一起施用的药物制剂的所有稀释剂、载体、粘合剂、助流剂和其他组分。

[0232] 本发明的化合物可以以固体或液体形式存在。在固体形式中,本发明的化合物可以以完全无定形到完全结晶的连续固体状态存在。

[0233] 术语“无定形”是指一种状态,在该状态下材料在分子水平上缺乏长程有序,并且取决于温度,可以表现出固体或液体的物理性质。通常,这种材料不能提供独特的X射线衍射图谱,并且虽然表现出固体的性质,但更正式地描述为液体。在加热时,发生从固体到液体性质的变化,其特征在于状态的变化,通常是二级 (second order) (“玻璃化转变”)。

[0234] 术语“结晶”是指固相,其中材料在分子水平上具有规则有序的内部结构,并且给出具有规定峰的独特X射线衍射图谱。当充分加热时,这种材料也将表现出液体的性质,但是从固体到液体的变化的特征在于相变,通常为一级 (“熔点”)。

[0235] 本发明的化合物可以具有以多于一种的形式结晶的能力,一种被称为多晶型现象的特征,并且应理解这种多晶型 (“多晶型物”) 在本发明的范围内。多晶型通常可以作为对温度或压力或这两者的变化的响应而发生,并且还可以由结晶过程的变化引起。多晶型物可以通过本领域已知的各种物理特征来区分,如x射线衍射图谱、溶解度和熔点。

[0236] 式I的化合物可以以溶剂化和非溶剂化形式存在。如本文所用,术语“溶剂化物”是指由溶质(在本发明中,式I的化合物或盐)和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本发明目的的这些溶剂可能不会干扰溶质的生物活性。本领域技术人员将理解,对于结晶化合

物可以形成药学上可接受的溶剂化物,其中溶剂分子在结晶过程中并入到结晶晶格中。并入的溶剂分子可以是水分子或非水分子,如乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸,乙醇胺和乙酸乙酯分子。并入有水分子的结晶晶格通常被称为“水合物”。水合物包括化学计量的水合物以及含有可变量的水的组合物。本发明包括所有这些溶剂化物。

[0237] 还注意到一些化合物可以形成互变异构体。“互变异构体”是指具体化合物结构的可互换形式的化合物,以及氢原子和电子的位移改变的化合物。因此,两种结构可以通过电子和原子(常为H)的运动而处于平衡。例如,烯醇和酮是互变异构体,因为它们通过用酸或碱处理而快速地相互转化。应理解,本发明化合物的所有互变异构体和互变异构体的混合物都包括在本发明化合物的范围内。为绝对清楚起见,在式I的化合物中,当R¹或R³表示OH时,该化合物将形成酮互变异构体(=O)。

[0238] 式I的化合物可以为盐形式。通常,本发明的盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”中涵盖的盐是指本发明化合物的无毒盐。关于合适的盐的综述,参见例如 Berge et al, J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。合适的药学上可接受的盐可包括酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐可通过式I的化合物与合适的无机酸或有机酸(如氢溴酸、盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、萘磺酸如2-萘磺酸)任选地在合适的溶剂如有机溶剂中反应以给出盐而形成,所述盐常常例如通过结晶和过滤进行分离。式I的化合物的药学上可接受的酸加成盐可以是例如氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐或萘磺酸盐(例如2-萘磺酸盐)。其他非药学上可接受的盐(例如,三氟乙酸盐)可以用于例如本发明化合物的分离,并且包括在本发明的范围内。

[0239] 本发明在其范围内包括式I的化合物的所有可能的化学计量和非化学计量形式。

[0240] 虽然为用于治疗,本发明的化合物可以作为原料化学品施用,但是本发明化合物作为活性成分存在于药物组合物中也是可以的。这种组合物可以以药学领域熟知的方式制备,并包含至少一种活性化合物。因此,本发明还提供包含本发明化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。赋形剂在与组合物的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上必须是可接受的。根据本发明的另一个方面,还提供了制备药物组合物的方法,所述药物组合物包括该物质或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的赋形剂。该药物组合物可用于治疗和/或预防本文描述的任何病况。

[0241] 通常,本发明化合物以药学上有效量施用。实际施用的化合物的量通常由医生根据相关情况确定,包括待治疗的病况、所选择的施用途径、施用的实际化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。药物组合物可以以每单位剂量含有预定量活性成分的单位剂型存在。术语“单位剂型”是指适合作为人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理上离散的单位,每个单位含有经计算可产生所需的治疗效果的预定量的活性物质以及合适的药物赋形剂、载体(vehicle)或载体(carrier)。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充的、预测量的安瓿或注射器,或者在固体组合物的情况下包括丸剂、片剂、胶囊等。

[0242] 优选的单位剂量组合物是含有活性成分的日剂量或亚剂量或其适当部分的那些。因此,此类单位剂量可以每天施用一次或多于一次。此类药物组合物可以通过制药领域熟知的任何方法制备。

[0243] 药物组合物可以适于通过任何适当途径施用,例如通过经口(包括口腔或舌下)、直肠、吸入、鼻内、局部(包括口腔、舌下或透皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内或皮内)途径。此类组合物可以通过制药领域中已知的任何方法制备,例如通过使活性成分与(一种或多种)载体或(一种或多种)赋形剂结合。

[0244] 适于经口施用的药物组合物可以作为以下形式存在:离散单元,如胶囊或片剂;粉末或颗粒;在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;可食用的泡沫或起泡物(whip);或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0245] 例如,对于片剂或胶囊形式的经口施用,活性药物组分可与经口、无毒的药学上可接受的惰性赋形剂如乙醇、甘油、水等组合。通过将化合物减小至合适的精细尺寸并与类似制备的药物赋形剂如可食用的碳水化合物(例如淀粉或甘露醇)混合来制备粉剂。还可以存在调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0246] 通过如上所述制备粉末混合物并填充形成的明胶鞘来制备胶囊。在填充操作之前,可以向粉末混合物中加入赋形剂,包括助流剂和润滑剂,如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇。还可加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以改善胶囊摄入时药物的利用度。

[0247] 而且,在需要或必要时,也可将赋形剂(包括合适的粘合剂、助流剂、润滑剂、甜味剂、风味剂、崩解剂和着色剂)并入到混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯树胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。片剂例如通过制备粉末混合物,制粒或冲压(slugging),添加润滑剂和崩解剂并压制成片剂来配制。粉末混合物通过将适当粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或碱、并任选地与粘合剂(如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶剂阻滞剂(如石蜡)、再吸收促进剂(如季盐)和/或吸收剂(如膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合来制备。粉末混合物可通过用粘合剂如糖浆、淀粉糊、阿卡迪亚粘液(acadia mucilage)或纤维素或聚合物材料的溶液润湿并施加力过筛来制粒。作为制粒的替代方案,粉末混合物可以运行通过压片机,结果是不完全形成的块状物破碎成颗粒。可以通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒以防止粘附到片剂成形模具上。然后将润滑的混合物压制成片剂。本发明化合物也可与自由流动的惰性载体组合,并直接压制成片剂,无需经过制粒或冲压步骤。可提供透明或不透明的保护涂层,其由虫胶密封涂层、糖或聚合物材料的涂层和蜡的抛光涂层组成。可将染料添加到这些涂层中以区分不同的单位剂量。

[0248] 经口流体如溶液、悬浮液、糖浆和酏剂可以剂量单位形式制备,使得给定量含有预定量的化合物。糖浆可通过将化合物溶解在适当调味的水溶液中来制备,而酏剂通过使用无毒的醇载体制备。悬浮液可通过将化合物分散在无毒的载体中来配制。还可加入增溶剂和乳化剂如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚、防腐剂、风味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其他人造甜味剂等。

[0249] 适当时,可以将用于口服施用的剂量单位组合物微囊化。还可以例如通过在聚合物、蜡等中涂覆或包埋颗粒材料来制备组合物以延长或维持释放。

[0250] 本发明化合物还可以以脂质体递送系统的形式给药,如小单层囊泡、大单层囊泡

和多层囊泡。脂质体可由多种磷脂形成,如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱。适于透皮施用的药物组合物可以作为离散的贴剂存在,该贴剂旨在与接受者的表皮保持长时间的紧密接触。

[0251] 适于局部施用的药物组合物可以配制成软膏、乳膏、悬浮液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气溶胶或油。

[0252] 对于眼或其他外部组织(例如口腔和皮肤)的治疗,组合物优选作为局部用软膏或乳膏施用。在配制软膏时,活性成分可以与石蜡或水混溶的软膏基质一起使用。或者,可以将活性成分与水包油乳膏基质或油包水基质一起配制在乳膏中。

[0253] 适于局部施用于眼的药物组合物包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮在合适的载体中,尤其是水性溶剂中。

[0254] 适于在口中局部施用的药物组合物包括锭剂、糖果锭剂和漱口剂。

[0255] 适于直肠施用的药物组合物可以以栓剂或灌肠剂形式存在。

[0256] 用于鼻腔或吸入施用的剂型可以方便地配制成气溶胶、溶液、悬浮液滴剂、凝胶或干粉。

[0257] 用于鼻内施用的组合物包括通过滴剂或通过加压泵施用于鼻的水性组合物。合适的组合物含有水作为用于此目的稀释剂或载体。用于施用于肺或鼻的组合物可以含有一种或多种赋形剂,例如一种或多种助悬剂、一种或多种防腐剂、一种或多种表面活性剂、一种或多种张力调节剂、一种或多种共溶剂,并且可以包括控制组合物pH的组分,例如缓冲系统。此外,组合物可以含有其他赋形剂,如抗氧化剂,例如焦亚硫酸钠;和掩味剂。还可以通过雾化将组合物施用于鼻或呼吸道的其他区域。鼻内组合物可以允许式I的化合物或其药学上可接受的盐被递送至鼻腔的所有区域(靶组织),并且进一步地可以允许式I的化合物或其药学上可接受的盐与靶组织保持更长时间的接触。用于鼻内组合物的合适剂量方案是患者在鼻腔清理干净后通过鼻缓慢吸入。在吸入期间,将组合物施用于一个鼻孔,而另一个鼻孔用手压住。然后对另一个鼻孔重复该程序。通常,每天一次、两次或三次,理想的是每天一次,通过上述方法对每个鼻孔施用一次或两次喷雾剂。特别感兴趣的是适合每日一次施用的鼻内组合物。

[0258] 助悬剂(如果包括的话)通常以基于组合物总重量的0.1至5% (w/w)、如1.5%至2.4% (w/w) 的量存在。药学上可接受的助悬剂的实例包括但不限于Avicel(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)、羧甲基纤维素钠、硅酸镁铝(veegum)、黄蓍胶、膨润土、甲基纤维素、黄原胶、卡波姆和聚乙二醇。

[0259] 用于施用于肺或鼻的组合物可以含有一种或多种赋形剂,可以通过包含一种或多种防腐剂来保护其免受微生物或真菌污染和生长。药学上可接受的抗微生物剂或防腐剂的实例包括但不限于季铵化合物(例如苯扎氯铵、苄索氯铵、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、劳拉氯铵和氯化肉豆蔻基吡啶)、汞剂(例如硝酸苯汞、醋酸苯汞和硫柳汞)、醇剂(例如氯丁醇、苯乙醇和苯甲醇)、抗菌酯(例如对羟基苯甲酸的酯)、螯合剂如乙二胺四乙酸二钠(EDTA)和其他抗菌剂如氯己定、氯甲酚、山梨酸及其盐(如山梨酸钾)和多粘菌素。药学上可接受的抗真菌剂或防腐剂的实例包括但不限于苯甲酸钠、山梨酸、丙酸钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯。防腐剂(如果包括的话)可以以基于组合物总重量的0.001至1% (w/w)、如0.015%至0.5% (w/w) 的量存在。组合物(例

如其中至少一种化合物处于悬浮液中)可以包括一种或多种表面活性剂,其用于促进药物颗粒在组合物的水相中的溶解。例如,所用表面活性剂的量是在混合过程中不会引起发泡的量。药学上可接受的表面活性剂的实例包括脂肪醇、酯和醚,如聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯(聚山梨酯80)、聚乙二醇醚和泊洛沙姆。基于组合物的总重量,表面活性剂可以以约0.01至10% (w/w)、如0.01至0.75% (w/w)、例如约0.5% (w/w)的量存在。

[0260] 可以包括一种或多种张力调节剂以实现体液(例如鼻腔液)的张力,导致刺激性水平降低。药学上可接受的张力调节剂的实例包括但不限于氯化钠、右旋糖、木糖醇、氯化钙、葡萄糖、甘油和山梨醇。如果存在,可以以基于组合物总重量的0.1至10% (w/w)、如4.5至5.5% (w/w)、例如约5.0% (w/w)的量包括张力调节剂。

[0261] 本发明的组合物可以通过加入合适的缓冲剂如柠檬酸钠、柠檬酸、氨丁三醇、磷酸盐如磷酸二钠(例如十二水合物、七水合物、二水合物和无水形式)或磷酸钠及其混合物来缓冲。

[0262] 如果存在,可以以基于组合物总重量的0.1至5% (w/w)、例如1至3% (w/w)的量包括缓冲剂。

[0263] 掩味剂的实例包括三氯蔗糖、蔗糖、糖精或其盐、果糖、右旋糖、甘油、玉米糖浆、阿斯巴甜、安赛蜜-K、木糖醇、山梨醇、赤藓糖醇、甘草酸铵、索马甜(thaumatococcus)、纽甜、甘露醇、薄荷醇、桉树油、樟脑、天然调味剂、人造调味剂及其组合。

[0264] 可以包括一种或多种共溶剂以帮助药物化合物和/或其他赋形剂溶解。药学上可接受的共溶剂的实例包括但不限于丙二醇、二丙二醇、乙二醇、甘油、乙醇、聚乙二醇(例如PEG300或PEG400)和甲醇。在一个实施方案中,共溶剂是丙二醇。

[0265] 如果存在,可以以基于组合物总重量的0.05至30% (w/w)、如1至25% (w/w)、例如1至10% (w/w)的量包括共溶剂。

[0266] 用于吸入施用的组合物包括通过加压泵或吸入器(例如,储库干粉吸入器、单位剂量干粉吸入器、预先计量的多剂量干粉吸入器、鼻吸入器或加压气溶胶吸入器、雾化器或吹入器)施用于呼吸道的水性、有机或水性/有机混合物、干粉或结晶组合物。合适的组合物含有水作为用于此目的的稀释剂或载体,并且可以提供有常规赋形剂,如缓冲剂、张力调节剂等。还可以通过雾化将水性组合物施用于鼻子和呼吸道的其他区域。此类组合物可以是在使用合适的液化推进剂的情况下从加压包装(例如计量剂量吸入器)递送的水性溶液或悬浮液或气溶胶。

[0267] 用于局部施用于鼻(例如,用于治疗鼻炎)或肺的组合物包括通过加压泵递送至鼻腔的加压气溶胶组合物和水性组合物。非加压且适合局部施用于鼻腔的组合物是特别感兴趣的。合适的组合物含有水作为用于此目的的稀释剂或载体。用于施用于肺或鼻的水性组合物可以提供有常规赋形剂,如缓冲剂、张力调节剂等。还可以通过雾化将水性组合物施用于鼻。

[0268] 流体分配器通常可以用于将流体组合物递送至鼻腔。流体组合物可以是水性或非水性的,但通常是水性的。这种流体分配器可以具有分配喷嘴或分配孔,在将使用者施加的力施加到流体分配器的泵机构上时,通过该分配喷嘴或分配孔分配计量剂量的流体组合物。这种流体分配器通常设置有多个计量剂量的流体组合物的储存器,这些剂量在相继的泵致动后是可分配的。分配喷嘴或分配孔可以配置用于插入到使用者的鼻孔中,以将流体

组合物喷雾分配到鼻腔中。

[0269] 用于通过吸入局部递送至肺的干粉组合物可以例如呈现在例如明胶的胶囊和药筒中或例如层压铝箔的泡罩中,用于吸入器或吹入器中。粉末混合物组合物通常含有式I的化合物或其药学上可接受的盐和合适的粉末基质(载体/稀释剂/赋形剂物质)(如单糖、二糖或多糖(例如乳糖或淀粉))的吸入用粉末混合物。除了药物和载体之外,干粉组合物还可以包括另外的赋形剂(例如三元物质,如糖酯,例如八乙酸纤维二糖酯、硬脂酸钙或硬脂酸镁)。

[0270] 适于肠胃外施用的药物组合物包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,其使组合物与预期接受者的血液等渗;水性和非水性无菌悬浮液,其可以包括助悬剂和增稠剂。组合物可以呈现在单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)的条件下储存,仅需要在即将使用之前添加无菌液体载体,例如注射用水。临时注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0271] 应当理解,除了上面特别提到的成分之外,组合物可以包括本领域中关于所讨论的制剂类型常用的其他试剂,例如,适合经口施用的那些可以包括调味剂。

[0272] 药剂的治疗有效量将取决于许多因素,包括例如受试者的年龄和体重、需要治疗的精确病况及其严重程度、制剂的性质和施用途径,并且最终将由主治医生或兽医酌情决定。特别地,待治疗的受试者是哺乳动物,特别是人。

[0273] 药剂可以以每日剂量施用。该量可以以每天单次剂量给予,或者更通常地,以每天若干(例如,二、三、四、五或六次)亚剂量给予,使得总日剂量相同。

[0274] 合适地,根据本发明施用的本发明化合物的量将是选自每天0.01mg至10g(按游离的或未成盐的化合物计算)的量。

[0275] 式I的化合物及其药学上可接受的盐可以单独使用或与其他治疗剂组合使用。式I的化合物及其药学上可接受的盐和其他药物活性剂可以一起或分开施用,当分开施用时,施用可以同时或以任何顺序依次地通过任何方便的途径以单独或组合的药物组合物施用。选择式I的化合物或其药学上可接受的盐和其他药物活性剂的量以及相关的施用时机,以实现所需的组合治疗效果。式I的化合物或其药学上可接受的盐和其他治疗剂可以通过在包括这两种化合物的单位药物组合物中同时施用而组合使用。或者,所述组合可以在不同的药物组合物中分开施用,每种药物组合物以顺序方式包括一种化合物,其中例如首先施用本发明的化合物,然后施用第二种化合物,反之亦然。这种顺序施用可以是时间接近的(例如同时)或者时间间隔较远的。此外,化合物是否以相同的剂型施用是没有关系的,例如,一种化合物可以局部施用,另一种化合物可以口服施用。合适地,这两种化合物都是口服施用。

[0276] 组合可以呈现为组合试剂盒。本文所用的术语“组合试剂盒”或“试剂盒”是指用于施用本发明组合的一种或多种药物组合物。当两种化合物同时施用时,组合试剂盒可包含在单一药物组合物(如片剂)中或者在不同的药物组合物中的这两种化合物。当化合物不同时施用时,组合试剂盒将包含在单一包装中的不同的药物组合物中或者在不同包装的不同药物组合物中的每种化合物。组合试剂盒还可以提供有说明,如剂量和施用说明。这样的剂量和施用说明可以是提供给医生的那种,例如通过药品标签,或者它们可以由医生提供的那种,如提供给患者的说明。

[0277] 当组合以顺序方式分开施用,其中首先施用一种,然后施用另一种,反之亦然,这种顺序施用可以是时间接近或时间间隔较远的。例如,包括在第一药剂施用后几分钟至几十分钟施用另一种药剂,以及在施用第一药剂后数小时至数天施用另一种药剂,其中经过的时间不受限制。例如,一种药剂可以一天施用一次,而另一种药剂可以一天施用2或3次,或者一种药剂可以一周施用一次,而另一种药剂可以一天施用一次等。本领域技术人员将清楚,适当时,其他治疗成分可以以盐的形式使用,例如作为碱金属或胺盐或者作为酸加成盐,或前药,或者作为酯,例如低级烷基酯,或者作为溶剂化物,例如水合物,以优化治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理特性,如溶解度。还将清楚,适当时,治疗成分可以以光学纯形式使用。

[0278] 当在相同的组合物中组合时,将理解,这两种化合物必须是稳定的,彼此之间以及与组合物的其他组分是相容的,并且可以配制用于施用。当单独配制时,它们可以以任何方便的组合物提供,方便地以本领域中对此类化合物已知的方式提供。

[0279] 当式I的化合物与针对相同疾病、病况或病症有活性的第二治疗剂组合使用时,每种化合物的剂量可以不同于单独使用该化合物时的剂量。本领域技术人员将容易理解适当的剂量。

[0280] 在一个实施方案中,本发明的方法和用途中的哺乳动物是人。本发明化合物可用于治疗其中通过调节cGAS获益的疾病和病况。作为免疫应答的调节剂,式I的化合物及其药学上可接受的盐也可以单独地、组合地或作为佐剂用于治疗其中通过调节cGAS获益的疾病和病况。

[0281] 在一个方面,所述疾病或病况是炎症性、过敏性或自身免疫性疾病,如全身性红斑狼疮、银屑病、胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)、硬皮病、Aicardi Gourtiere综合征、皮炎、炎症性肠病、多发性硬化、类风湿性关节炎和Sjogren综合症(SS)。

[0282] 在另一方面,所述疾病或病况是感染性疾病,如细菌、病毒或寄生虫疾病,其中通过调节cGAS的活性获益。

[0283] 在另一方面,所述疾病或病况是衰老或年龄相关疾病,包括神经退行性疾病如阿尔茨海默氏病或帕金森病、心血管疾病如动脉粥样硬化或心肌梗塞、肝脏或肾脏疾病、癌症或过早衰老。

[0284] 炎症代表一组对创伤的血管、细胞和神经学反应。炎症可以表征为炎性细胞如单核细胞、嗜中性粒细胞和粒细胞进入到组织中的运动。这通常与降低的内皮屏障功能和进入到组织中的水肿相关。炎症可分为急性或慢性。急性炎症是身体对有害刺激的初始反应,并且通过血浆和白细胞从血液进入到受损组织中的运动增加来实现。一系列生化事件传播并使炎症反应成熟,涉及受损组织内的局部血管系统、免疫系统和各种细胞。延长的炎症(称为慢性炎症)导致存在于炎症部位的细胞类型的进行性转变,并且其特征在于炎症过程中同时发生组织的破坏和愈合。

[0285] 当作为对感染的免疫应答的一部分或作为对创伤的急性反应发生时,炎症可以是有益的并且通常是自限性的。然而,炎症在多种条件下可能是有害的。这包括响应感染源产生过度炎症,这可导致显著的器官损伤和死亡(例如,在败血症的情况下)。而且,慢性炎症通常是有害的并且是许多慢性疾病的根源,对组织造成严重且不可逆的损害。在这样的环境中,免疫应答通常针对自身组织(自身免疫),尽管对外来实体的慢性反应也可导致对自

身组织的旁观者损害。因此,抗炎疗法的目的是减少这种炎症,在存在时抑制自身免疫并允许生理过程或治愈和组织修复进展。

[0286] 本发明化合物可以用于治疗身体的任何组织和器官的炎症,包括肌肉骨骼炎症、血管炎症、神经炎症、消化系统炎症、眼部炎症、生殖系统炎症和其他炎症,如下文所示例的。

[0287] 肌肉骨骼炎症是指肌肉骨骼系统的任何炎症状况,特别是影响骨骼关节(包括手、腕、肘、肩、颌、脊柱、颈部、髋、膝、踝和足部的关节)的那些状况,以及影响将肌肉连接到骨骼的组织(如肌腱)的状况。可以用本发明化合物治疗的肌肉骨骼炎症的实例包括关节炎(包括例如骨关节炎、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、急性和慢性感染性关节炎、与痛风和假性痛风相关的关节炎以及幼年特发性关节炎)、肌腱炎、滑膜炎、腱鞘炎、滑囊炎、纤维组织炎(纤维肌痛)、上踝炎、肌炎和骨炎(包括例如佩吉特氏病、耻骨骨炎和纤维囊性骨炎)。眼部炎症是指眼的任何结构(包括眼睑)的炎症。可以用本发明化合物治疗的眼部炎症的实例包括睑缘炎、睑皮肤松弛症、结膜炎、泪腺炎、角膜炎、干燥性角膜结膜炎(干眼症)、巩膜炎、倒睫症和葡萄膜炎。可以用本发明化合物治疗的神经系统炎症的实例包括脑炎、Guillain-Barre综合征、脑膜炎、神经性肌强直、发作性睡病、多发性硬化、脊髓炎和精神分裂症。

[0288] 可以用本发明化合物治疗的脉管系统或淋巴系统的炎症的实例包括关节硬化、关节炎、静脉炎、血管炎和淋巴管炎。

[0289] 可以用本发明化合物治疗的消化系统的炎性病况的实例包括胆管炎、胆囊炎、肠炎、小肠结肠炎、胃炎、肠胃炎、炎性肠病(如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、回肠炎和直肠炎。

[0290] 可以用本发明化合物治疗的生殖系统的炎性病况的实例包括宫颈炎、绒毛膜羊膜炎、子宫内膜炎、附睾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿、尿道炎、阴道炎、外阴炎和外阴痛。

[0291] 药剂可以用于治疗具有炎症性成分的自身免疫性病况。这样的病况包括全身性红斑狼疮、急性播散性普秃症(acute disseminated alopecia universalise)、Behcet病、Chagas病、慢性疲劳综合征、自主神经机能异常、脑脊髓炎、强直性脊柱炎、再生障碍性贫血、化脓性汗腺炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性卵巢炎、乳糜泻、克罗恩氏病、1型糖尿病、巨细胞动脉炎、goodpasture综合征、Grave病、Guillain-Barre综合征、桥本氏病(Hashimoto's disease)、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、Kawasaki病、显微镜结肠炎、显微镜下多动脉炎、混合性结缔组织病、多发性硬化、重症肌无力、眼阵挛肌阵挛综合征、视神经炎、ord甲状腺炎、天疱疮、结节性多动脉炎、多肌痛、类风湿性关节炎、Reiter综合征、Sjogren综合征、Aicardi Gourtiere综合征、颞动脉炎、Wegener肉芽肿病、温抗体自身免疫性溶血性贫血、间质性膀胱炎、莱姆病、硬斑病、银屑病、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎和白癜风。

[0292] 本发明化合物可以用于治疗具有炎性成分的T细胞介导的超敏性疾病。这些病况包括接触性超敏反应、接触性皮炎(包括由于毒葛引起的)、荨麻疹、皮肤过敏、呼吸系统过敏(枯草热、过敏性鼻炎)和麸质敏感性肠病(乳糜泻)。

[0293] 可以用该药剂治疗的其他炎性病况包括例如阑尾炎、皮炎、皮肌炎、心内膜炎、纤

维组织炎、牙龈炎、舌炎、肝炎、化脓性汗腺炎、虹膜炎、喉炎、乳腺炎、心肌炎、肾炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心外膜炎、腹膜炎(peritonitis)、咽炎、胸膜炎、肺炎、前列腺炎、肾盂肾炎和口腔炎(stomatiti)、移植排斥(涉及器官如肾、肝、心脏、肺、胰腺(如胰岛细胞)、骨髓、角膜、小肠、皮肤同种异体移植、皮肤同种移植、和心脏瓣膜异种移植、血清病以及移植物抗宿主病)、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征、Sexary综合征、先天性肾上腺皮质增生、非化脓性甲状腺炎、与癌症相关的高钙血症、天疱疮、大疱性疱疹样皮炎、重症多形性红斑、剥脱性皮炎、脂溢性皮炎、季节性或常年性过敏性鼻炎、支气管哮喘、接触性皮炎、异位性皮炎、药物超敏反应、过敏性结膜炎、角膜炎、眼部带状疱疹、虹膜炎和虹膜睫状体炎(oiridocyclitis)、脉络膜视网膜炎、视神经炎、症状性结节病、暴发性或播散性肺结核化疗、成人特发性血小板减少性紫癜、成人继发性血小板减少症、获得性(自身免疫性)溶血性贫血、成人白血病和淋巴瘤、儿童急性白血病、局限性肠炎、自身免疫性血管炎、多发性硬化、慢性阻塞性肺病、实体器官移植排斥、败血症。优选的治疗包括以下病况的治疗:移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、多发性硬化、1型糖尿病、哮喘、炎性肠病、全身性红斑狼疮、银屑病、慢性肺病和伴随感染性病况(例如败血症)的炎症。

[0294] 在又一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗炎症性、过敏性或自身免疫性疾病。

[0295] 在又一方面,本发明提供了一种治疗炎症性、过敏性或自身免疫性疾病的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0296] 在又一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗炎症性、过敏性或自身免疫性疾病的药物中的用途。

[0297] 式I的化合物及其药学上可接受的盐可以与一种或多种其他药剂组合用于预防或治疗过敏性炎症性自身免疫性疾病,其中这样的其他药剂可以包括:抗原免疫治疗剂;抗组胺剂;类固醇,NSAID;支气管扩张剂(例如 β_2 激动剂、肾上腺素能激动剂、抗胆碱能剂、茶碱);甲氨蝶呤;白三烯调节剂;单克隆抗体剂,如抗IgE、抗TNF、抗IL-5、抗IL-6、抗IL-12、抗IL-1和类似的药剂;受体治疗剂如依那西普;和抗原非特异性免疫治疗剂,如干扰素或其他细胞因子/趋化因子、细胞因子/趋化因子受体调节剂、细胞因子激动剂或拮抗剂,以及TLR拮抗剂。

[0298] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗过敏性、炎症性或自身免疫性疾病的其他治疗剂。

[0299] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种可用于治疗过敏性、炎症性或自身免疫性疾病的其他治疗剂,用于治疗。

[0300] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗过敏性炎症性或自身免疫性疾病的其他治疗剂,用于治疗过敏性、炎症性或自身免疫性疾病。

[0301] 在又一方面,本发明提供药物组合物在制备用于治疗过敏性、炎症性或自身免疫性疾病的药物中的用途,所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗过敏性、炎症性或自身免疫性疾病的其他治疗剂。

[0302] 在又一方面,本发明提供一种治疗过敏性、炎症性或自身免疫性疾病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含式I的化合物或其药

学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗过敏性、炎症性或自身免疫性疾病的其他治疗剂。

[0303] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐、至少一种可用于治疗过敏性、炎症性或自身免疫性疾病的其他治疗剂以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0304] 在又一方面,本发明提供一种式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗感染性疾病。

[0305] 在又一方面,本发明提供一种治疗感染性疾病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0306] 在又一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗感染性疾病的药物中的用途。在一个实施方案中,本发明化合物可以与治疗感染性疾病的其他治疗方法一起使用。特别地,可以用cGAS抑制剂治疗细菌和寄生虫感染,分别如结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*)和疟疾,其利用I型干扰素途径以实现它们的优势。

[0307] 式I的化合物及其药学上可接受的盐可以与一种或多种可用于预防或治疗细菌和病毒感染的药剂组合使用。这样的药剂的实例包括:聚合酶抑制剂;复制抑制剂,如阿昔洛韦、泛昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦和拉米夫定;蛋白酶抑制剂,如HIV蛋白酶抑制剂沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、福沙那韦、贝卡那韦(brecaonavir)、阿扎那韦、替拉那韦、帕利那韦、拉西那韦,和HCV蛋白酶抑制剂BILN2061、VX-950、SCH503034;核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂,如齐多夫定、地达诺新、拉米夫定、扎西他滨、阿巴卡韦、司他夫定(stavidine)、阿德福韦、阿德福韦酯、福齐夫定替酯(fozivudine, todoxil)、恩曲他滨、阿洛夫定、氨多索韦(amdoxovir)和艾夫他滨(elvucitabine);非核苷类逆转录酶抑制剂(包括具有抗氧化活性的药剂,如元复宝(immunocal)或奥替普拉),如奈韦拉平、地拉夫定、依法韦仑、洛韦胺、元复宝、奥替普拉、卡普韦林、TMC-278、TMC-125和依曲韦林;进入抑制剂如恩夫韦肽(T-20)、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、5-Helix和类似药剂;整合酶抑制剂如L-870和180;芽殖抑制剂(budding inhibitor)如PA-344和PA-457;趋化因子受体抑制剂如vicriviroc(Sch-C)、Sch-D、TAK779、马拉维诺(UK-427,857)和TAK449;神经氨酸酶抑制剂如CS-8958、扎那米韦、奥司他韦和帕拉米韦;离子通道阻滞剂如金刚烷胺或金刚乙胺;干扰RNA和反义寡核苷酸,且如ISIS-14803;以及作用机理不确定的抗病毒剂,如利巴韦林。

[0308] 式I的化合物及其药学上可接受的盐也可以与一种或多种其他药剂组合使用,这些其他药剂可以用于预防或治疗病毒感染,如免疫疗法(例如干扰素或其他细胞因子/趋化因子、细胞因子/趋化因子受体调节剂、细胞因子激动剂或拮抗剂和类似药剂);治疗性疫苗;抗纤维化剂;和抗炎剂如皮质类固醇或NSAID(非甾体抗炎剂)。

[0309] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗感染性疾病的其他治疗剂。

[0310] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗感染性疾病的其他治疗剂,其用于治疗。

[0311] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗感染性疾病的其他治疗剂,其用于治疗感染性疾病。

[0312] 在又一方面,本发明提供药物组合物在制备用于治疗感染性疾病的药物中的用

途,所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗感染性疾病的其他治疗剂。

[0313] 在又一方面,本发明提供一种治疗感染性疾病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗感染性疾病的其他治疗剂。

[0314] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐、至少一种可用于治疗感染性疾病的其他治疗剂以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0315] 在另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗衰老或年龄相关疾病。

[0316] 在又一方面,本发明提供一种治疗衰老或年龄相关疾病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0317] 在又一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗衰老或年龄相关疾病的药物中的用途。

[0318] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗衰老或年龄相关疾病的其他治疗剂。

[0319] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗衰老或年龄相关疾病的其他治疗剂,其用于治疗。

[0320] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗衰老或年龄相关疾病的其他治疗剂,用于治疗衰老或年龄相关疾病。

[0321] 在又一方面,本发明提供药物组合物在制备用于治疗衰老或年龄相关疾病的药物中的用途,所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗衰老或年龄相关疾病的其他治疗剂。

[0322] 在又一方面,本发明提供一种治疗衰老或年龄相关疾病的方法,包括向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种可用于治疗衰老或年龄相关疾病的其他治疗剂。

[0323] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐、至少一种可用于治疗衰老或年龄相关疾病的其他治疗剂以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0324] 式I的化合物可以通过有机合成领域中已知的方法制备,如下文的方案和/或下文描述的具体实施例中所述。在所有这些方法中,充分理解,根据化学的一般原理,必要时可以对敏感或反应性基团使用保护基团。根据有机合成的标准方法操控保护基团(T.W.Green和P.G.M.Wuts(1999)Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,John Wiley& Sons)。使用对本领域技术人员而言显而易见的方法,在化合物合成的适宜阶段除去这些基团。方法的选择以及反应条件和它们的实施顺序应当与式I的化合物的制备一致。

[0325] 以下列表提供了如本文所用的某些缩写的定义。应当理解,该列表并非详尽无遗的,但是未在下文中定义的那些缩写的含义对于本领域技术人员来说是显而易见的:AIBN是2,2'-偶氮二异丁腈;ATP是5'-三磷酸腺苷;BPO是过氧化苯甲酰;n-BuLi是正丁基锂;

BzCl是苯甲酰氯;CDI是1,1'-羰基二咪唑;cGAS是环GMP-AMP合酶;CO是一氧化碳;Cu(OAc)₂是乙酸铜(II);CuCN是氰化铜(I);CuI是碘化铜(I);DAST是(二乙基氨基)三氟化硫;DBU是1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烷-7-烯;DCE是二氯乙烷;DCM是二氯甲烷;DDQ是2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌;DHP是3,4-二氢-2H-吡喃;DIAD是偶氮二羧酸二异丙酯;DIBAL-H是二异丁基氢化铝;DIPA是二异丙胺;DIPEA是N,N-二异丙基乙胺;DMAP是4-(二甲基氨基)吡啶;DMB是2,4-二甲氧基苄基;DMF是N,N-二甲基甲酰胺;DMP是戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane);DMSO是二甲基亚砷;EA是乙酸乙酯;EtMgBr是乙基溴化镁;Et₂O是乙醚;EtOH是乙醇;GTP是三磷酸鸟苷;HCl是盐酸;HMTA是六亚甲基四胺;HOAc是乙酸;HPLC是高效液相色谱法;LAH是氢化铝锂;mCPBA是3-氯过苯甲酸;MeCN是乙腈;MeI是碘甲烷;MeOH是甲醇;MeMgBr是甲基溴化镁;MOMCl是氯甲基甲基醚;MOM是甲氧基甲氧基;MS是质谱仪或质谱;MsCl是甲磺酰氯;MTBE是甲基叔丁基醚;NaH是氢化钠;NaOH是氢氧化钠;NBS是N-溴代琥珀酰亚胺;NMM是N-甲基吗啉;NMR是核磁共振;Pd(dba)₂是双(二亚苄基丙酮)钯(0);Pd(dppf)Cl₂是[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II);Pd(OAc)₂是乙酸钯(II);Pd(PPh₃)₂Cl₂是双(三苯基膦)二氯化钯(II);Pd(PPh₃)₄是四(三苯基膦)钯(0);Pd/C是碳载钯;PDC是重铬酸吡啶鎓;PE是石油醚;PMB是4-甲氧基苄基;PPh₃是三苯基膦;制备型HPLC是制备型高效液相色谱法;制备型TLC是制备型薄层色谱法;Py是吡啶;TBAF是四正丁基氟化铵;TBSCl是叔丁基二甲基氯硅烷;TEA是三乙胺;TFA是三氟乙酸;THF是四氢呋喃;THP是四氢吡喃基;TLC是薄层色谱法;TSA是对甲苯磺酸一水合物,TsCl是对甲苯磺酰氯。

[0326] 中间体制备

[0327] 通用程序

[0328] 程序A(酰胺偶联)

[0329] 在室温下,向胺和TEA在所示溶剂中的溶液逐滴加入酰氯。搅拌16小时后,浓缩混合物。

[0330] 程序B(Suzuki偶联)

[0331] 在室温下向芳基卤化物在所示溶剂中的溶液加入硼酸或酯、碳酸盐碱和钯催化剂。在100℃下搅拌过夜后,将混合物冷却并浓缩。

[0332] 程序C(硼氢化钠还原)

[0333] 在0℃下,向醛在所示溶剂中的溶液加入硼氢化钠。在室温下搅拌2小时后,加入水并浓缩混合物。

[0334] 程序D(DIBAL-H还原)

[0335] 在0℃下,向酯在THF中的溶液逐滴加入DIBAL-H。在室温下搅拌2小时后,在0℃下依次加入水、15%NaOH溶液、水和无水硫酸钠。将所得浆液在室温下搅拌1小时,然后过滤。滤饼用EA洗涤,并浓缩滤液。

[0336] 程序E(LAH还原)

[0337] 在0℃下,向酯在THF中的溶液加入LAH。在室温下搅拌3小时后,依次加入水、15%NaOH溶液和水。然后将混合物在室温下搅拌15分钟,过滤并浓缩。

[0338] 程序F(醇氯化)

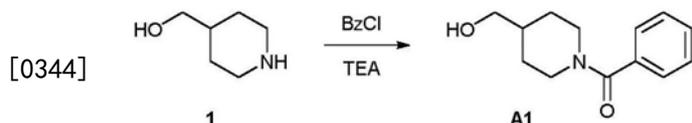
[0339] 在0℃下,向醇在所示溶剂中的溶液逐滴加入亚硫酸氯。在室温下搅拌20分钟后,浓缩混合物。

[0340] 程序G (DMP氧化)

[0341] 向醇在DCM中的溶液加入DMP。任选地加入水以促进反应。搅拌1小时后,浓缩混合物,并加入EA和10%硫代硫酸钠。分离各层,并将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。

[0342] A的制备

[0343] A1的制备



[0345] 按照程序A,使用1 (1.0g, 8.7mmol)、TEA (1.35mL, 10.4mmol)、DCM (10mL) 和BzCl (1.1mL, 9.5mmol),然后用硅胶柱色谱法(EA:PE=1:4)纯化,得到A1,为油状物(900mg, 43%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 220.1)

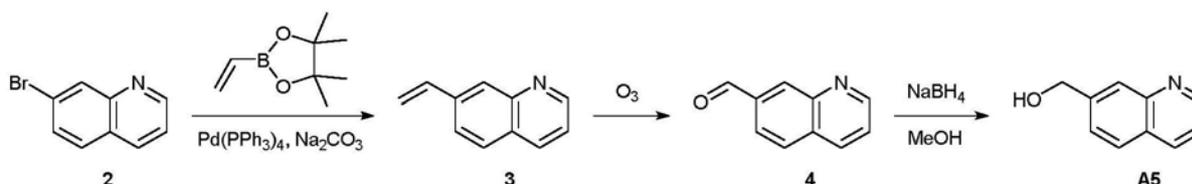
[0346] 以下化合物通过与用于A1的基本上相同的方法制备。

中间体	结构	MS
A2		$[M+H]^+$ 221.1
A3		$[M+H]^+$ 221.1
A4		$[M+H]^+$ 221.1

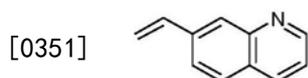
[0347]

[0348] A5的制备

[0349]

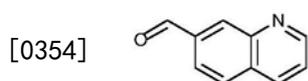


[0350] 步骤1: 烯烃3



[0352] 按照程序B,使用2 (1g, 4.81mmol)、二氧六环(9mL)、水(1mL)、乙烯基硼酸频哪醇酯(888mg, 5.77mmol)、碳酸钠(1.27g, 12.02mmol)和Pd(PPh₃)₄,然后用硅胶柱色谱法纯化得到3,为油状物(680mg, 91%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 156.1)

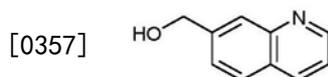
[0353] 步骤2: 醛4



[0355] 向-78℃下的3 (680mg, 4.38mmol) 在MeOH/DCM (15mL/15mL) 中的溶液缓慢鼓入臭氧,直到持续呈蓝色。然后将溶液用氮气吹扫15分钟,然后用碳酸氢钠(200mg)和二甲基硫

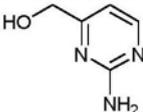
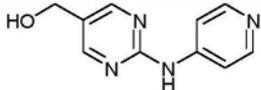
醚(1.5mL)处理。在室温下搅拌过夜后,将混合物用水(30mL)稀释,并用DCM(30mL×3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩得到粗化合物4,为黄色油状物(500mg,73%收率)。(MS: [M+H]⁺158.1)

[0356] 步骤3:A5



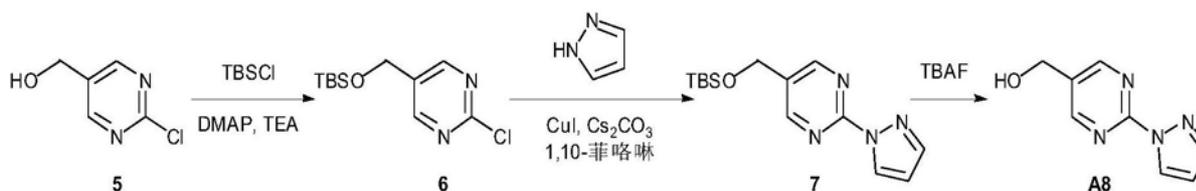
[0358] 按照程序C,使用粗化合物4(1.0g,6.35mmol)、MeOH和硼氢化钠(360mg,9.55mmol),然后用水(1mL)淬灭,并用硅胶柱色谱法(MeOH:DCM=1:50)纯化,得到A5,为固体(650mg,65%收率)。(MS: [M+H]⁺160.1)

[0359] 以下化合物通过与用于A5的基本上相同的方法制备。

中间体	结构	MS
[0360] A6		[M+H] ⁺ 126.1
A7		[M+H] ⁺ 203.1

[0361] A8的制备

[0362]

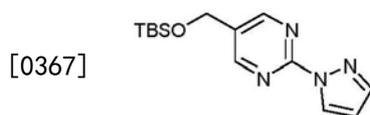


[0363] 步骤1:甲硅烷基醚6



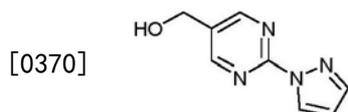
[0365] 向5(288mg,2.0mmol)在THF中的溶液加入DMAP(244mg,2.0mmol)、TEA(0.25mL,2.0mmol)和TBSCl(600mg,4.0mmol)。在室温下搅拌16小时后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法(MeOH:DCM=1:100)纯化,得到6,为白色固体(400mg,78%收率)。(MS: [M+H]⁺259.1)

[0366] 步骤2:吡唑7



[0368] 在130℃、微波辐射下使6(258mg,1.0mmol)、吡唑、碳酸铯(656mg,2.0mmol)、CuI(19mg,0.1mmol)和1,10-菲咯啉(18mg,0.1mmol)在DMSO(5mL)的混合物反应45分钟。冷却至室温后,将混合物用EA(20mL)稀释,用水(50mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(MeOH:DCM=1:100)纯化得到7,为白色固体(80mg,27%收率)。(MS: [M+H]⁺291.2)

[0369] 步骤3:A8



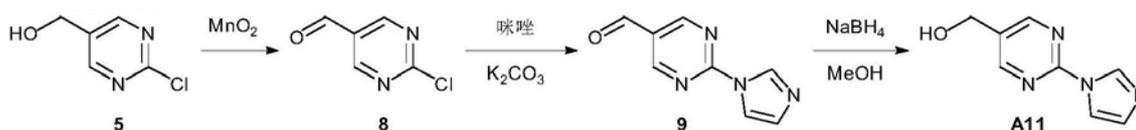
[0371] 在室温下向7 (80mg, 0.276mmol) 在THF (2mL) 中的溶液加入TBAF (86mg, 0.331mmol)。在室温下搅拌1小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:30) 纯化得到A8, 为白色固体 (48mg, 100%收率)。 (MS: [M+H]⁺177.1)

[0372] 以下化合物通过与用于A8的基本上相同的方法制备。

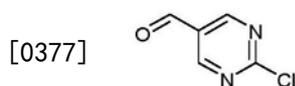
中间体	结构	MS
[0373] A9		[M+H] ⁺ 203.1
A10		-

[0374] A11的制备

[0375]

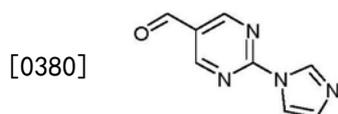


[0376] 步骤1: 醛8



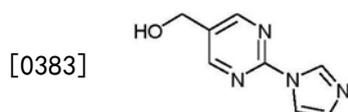
[0378] 在室温下向5 (500mg, 3.47mmol) 在DCM中的溶液加入活性二氧化锰 (IV) (1.5g, 17.4mmol)。在40℃下搅拌4小时后, 过滤并浓缩混合物, 得到粗化合物8, 为固体 (400mg, 80%)。 (MS: [M+H]⁺143.0)

[0379] 步骤2: 咪唑9



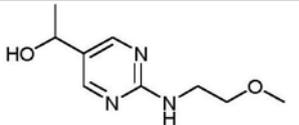
[0381] 将8 (50mg, 0.35mmol)、咪唑 (47mg, 0.7mmol) 和碳酸钾 (138mg, 1.05mmol) 在DMF (2mL) 中的混合物在50℃下搅拌16小时。然后将混合物用EA (20mL) 稀释, 用氯化锂水溶液 (20mL×3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化, 得到9, 为白色固体 (70mg, 100%收率)。 (MS: [M+H]⁺175.1)

[0382] 步骤3: A11

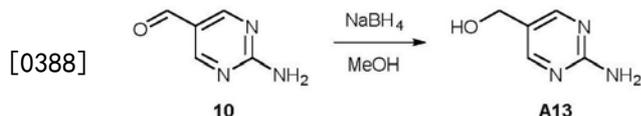


[0384] 按照程序C, 使用9 (70mg, 0.4mmol)、MeOH和硼氢化钠 (15.2mg, 0.4mmol), 然后用水 (0.25mL) 淬灭, 并用制备型TLC (MeOH:DCM=1:30) 纯化, 得到A11, 为白色固体 (50mg, 71%收率)。 (MS: [M+H]⁺177.1)

[0385] 以下化合物通过与用于A11的基本上相同的方法制备。

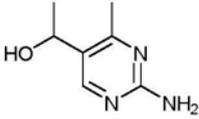
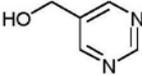
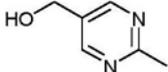
中间体	结构	MS
[0386] A12		$[M+H]^+$ 198.1

[0387] A13的制备



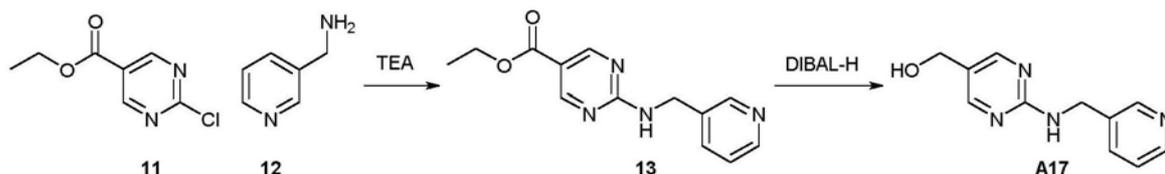
[0389] 按照程序C,使用10 (1.0g, 8.12mmol)、MeOH (10mL) 和硼氢化钠 (615mg, 16.25mmol), 然后用硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:20) 纯化, 得到A13, 为白色固体。(300mg, 30%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 126.1)

[0390] 以下化合物通过与用于A13的基本上相同的方法制备。

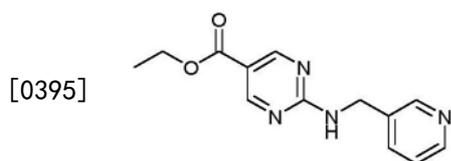
中间体	结构	MS
[0391] A14		$[M+H]^+$ 154.1
A15		$[M+H]^+$ 110.0
A16		$[M+H]^+$ 125.1

[0392] A17的制备

[0393]

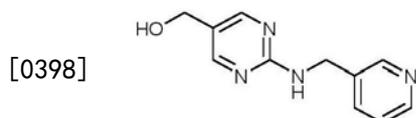


[0394] 步骤1: 吡啶13



[0396] 在室温下向11 (600mg, 3.32mmol) 在THF (15mL) 中的溶液加入12 (696mg, 6.40mmol) 和TEA (1.34mL, 9.60mmol)。在25℃下搅拌2小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA: PE=1:10至1:5) 纯化, 得到13 (819mg, 98%收率), 为白色固体。(MS: $[M+H]^+$ 259.0)

[0397] 步骤2: A17

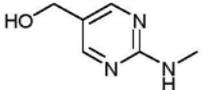
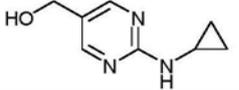
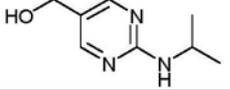
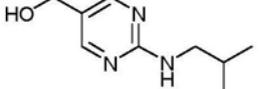
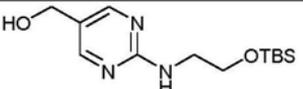
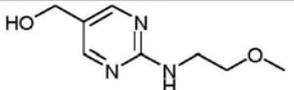
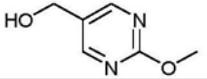
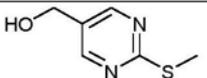
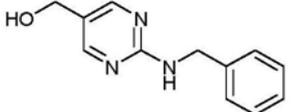
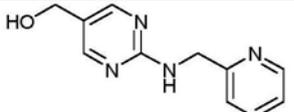
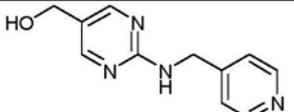


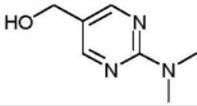
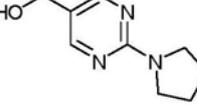
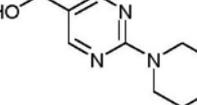
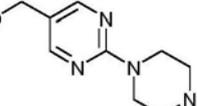
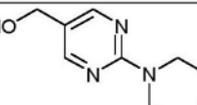
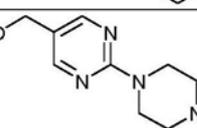
[0399] 按照程序D, 使用13 (819mg, 3.17mmol)、THF (5mL)、DIBAL-H (1.5M于甲苯中, 8.4mL,

12.6mmol), 然后用水 (0.50mL)、15%NaOH溶液 (0.50mL)、水 (1.26mL) 和无水硫酸钠 (5g) 淬灭, 并用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:1) 纯化, 得到A17, 为白色固体 (610mg, 89%收率)。 (MS: [M+H]⁺217.0)

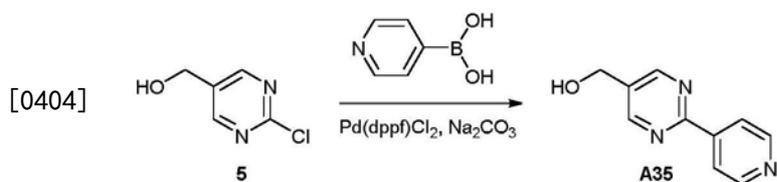
[0400] 以下化合物通过与用于A17的基本上相同的方法制备。

[0401]

中间体	结构	MS
A18		[M+H] ⁺ 140.1
A19		[M+H] ⁺ 166.1
A20		[M+H] ⁺ 168.1
A21		[M+H] ⁺ 182.1
A22		[M+H] ⁺ 284.1
A23		[M+H] ⁺ 184.1
A24		[M+H] ⁺ 141.1
A25		[M+H] ⁺ 157.0
A26		[M+H] ⁺ 216.1
A27		[M+H] ⁺ 217.1
A28		[M+H] ⁺ 217.1

A29		[M+H] ⁺ 154.1
A30		[M+H] ⁺ 180.1
A31		[M+H] ⁺ 194.1
A32		[M+H] ⁺ 295.2
A33		[M+H] ⁺ 196.1
A34		[M+H] ⁺ 209.1

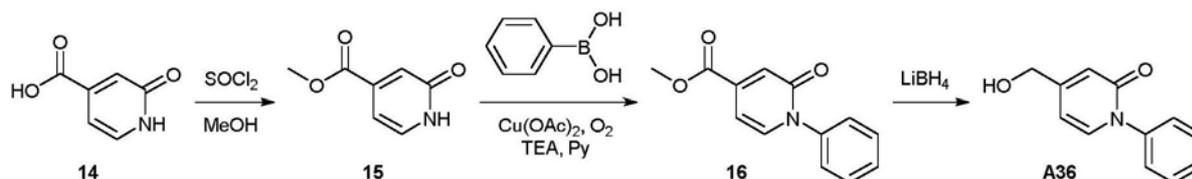
[0403] A35的制备



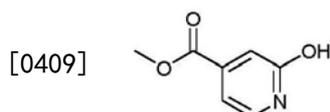
[0405] 按照程序B,使用5 (150mg, 1.04mmol)、4-吡啶基硼酸 (191mg, 1.56mmol)、碳酸钠 (220mg, 2.1mmol)、二氧六环 (5mL)、水 (0.5mL) 和Pd (dppf) Cl₂ (50mg, 0.07mmol), 在90℃下反应4小时, 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:2) 纯化, 得到A35, 为固体 (100mg, 78%收率)。(MS: [M+H]⁺188.1)

[0406] A36的制备:

[0407]

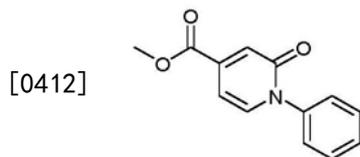


[0408] 步骤1: 酯15



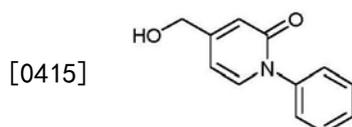
[0410] 在0℃下向14 (20g, 144mmol) 在MeOH (250mL) 中的溶液加入亚硫酸氯 (34.2g, 288mmol)。在室温下搅拌12小时后, 浓缩混合物, 然后在饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和Et₂O (100mL) 之间分配。水层用Et₂O (50mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗化合物15 (10g, 45%收率), 为白色固体。(MS: [M+H]⁺154.1)

[0411] 步骤2:酯16



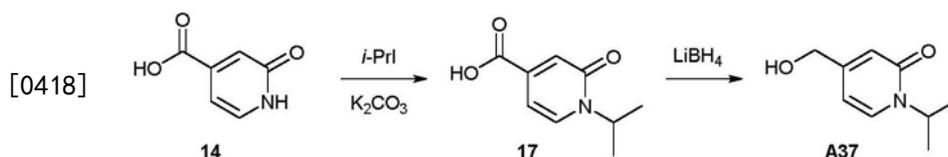
[0413] 向粗化合物15 (2g, 13.1mmol)、苯基硼酸 (1.93g, 15.7mmol)、TEA (2.64g, 26.1mmol)、Py (2.07g, 26.1mmol) 在DCM (20mL) 中的混合物加入Cu(OAc)₂ (3.56g, 19.6mmol)。在室温、氧气下反应过夜后,将混合物过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化,得到16,为黄色固体 (2.3g, 77%收率)。(MS: [M+H]⁺230.1)

[0414] 步骤3:A36

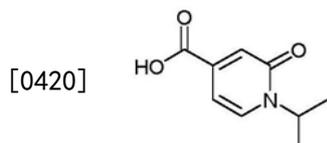


[0416] 在0°C下向16 (500mg, 2.18mmol) 在THF (10mL) 中的溶液逐滴加入硼氢化锂 (2M于THF中, 1.64mL, 3.28mmol)。在室温下搅拌30分钟后,在0°C下加入MeOH (15mL) 和水 (3mL)。然后将混合物在室温下搅拌30分钟,然后浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化,得到A36,为黄色固体 (400mg, 91%收率)。(MS: [M+H]⁺202.1)

[0417] A37的制备

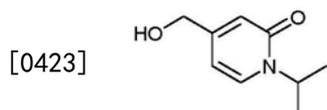


[0419] 步骤1:酯17



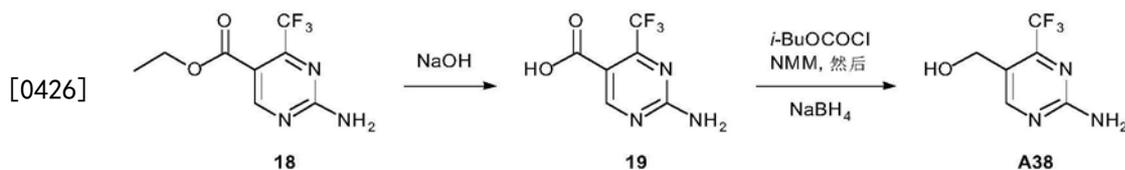
[0421] 将14 (500mg, 3.27mmol)、碳酸钾 (901mg, 6.54mmol) 和2-碘丙烷 (555mg, 3.27mmol) 在DMF (3mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物用水 (5mL) 稀释,并用EA (10mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗化合物17,为黄色油状物 (446mg, 70%收率)。(MS: [M+H]⁺196.1)

[0422] 步骤2:A37

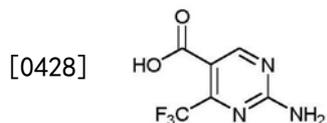


[0424] 按照用于A36的程序,使用粗化合物17 (400mg, 2.05mmol)、THF (10mL) 和硼氢化锂 (2M于THF中, 1.55mL, 3.1mmol),然后用硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化,得到A37,为黄色固体 (200mg, 58%收率)。(MS: [M+H]⁺168.1)

[0425] A38的制备

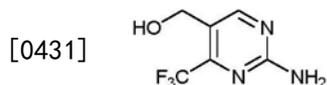


[0427] 步骤1:酸19



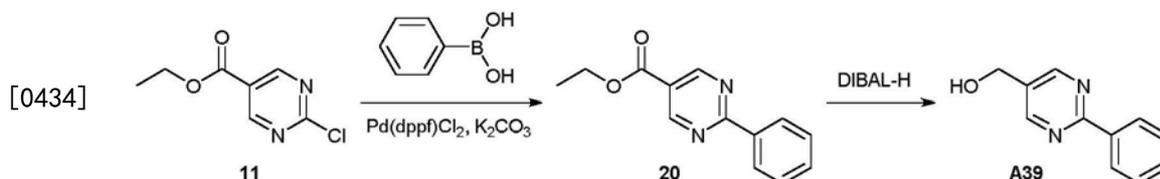
[0429] 向18 (800mg, 3.40mmol) 在MeOH (20mL) 和水 (20mL) 中的溶液加入NaOH (408mg, 10.2mmol)。在室温下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并将残余物溶解于水 (10mL), 随后通过加入浓HCl水溶液酸化至pH 1。通过过滤收集沉淀物, 并干燥, 得到粗化合物19 (600mg, 91%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 236.0)

[0430] 步骤2:A38

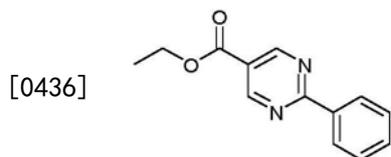


[0432] 在-10℃下向粗化合物19 (100mg, 0.48mmol) 在THF (5mL) 中的溶液加入氯甲酸异丁酯 (0.05mL, 0.58mmol), 随后加入NMM (0.06mL, 0.58mmol)。搅拌10分钟后, 过滤混合物, 并在0℃下逐滴加入在水 (0.2mL) 中的硼氢化钠 (37mg, 0.96mmol)。在室温下搅拌20分钟后, 浓缩混合物, 并将残余物在EA (20mL) 和水 (10mL) 之间进行分配。有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:100) 纯化, 得到A38, 为无色油状物 (50mg, 74%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 194.1)

[0433] A39的制备:

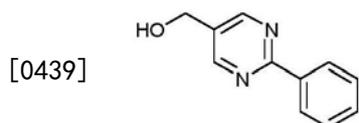


[0435] 步骤1:酯20



[0437] 按照程序B, 使用11 (500mg, 2.67mmol)、二氧六环 (10mL)、苯基硼酸 (650mg, 5.36mmol)、碳酸钾 (1.85g, 13.4mmol) 和Pd (dppf) Cl₂ (50mg), 然后通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:100至1:50) 纯化, 得到20, 为白色固体 (400mg, 65%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 229.1)

[0438] 步骤2:A39

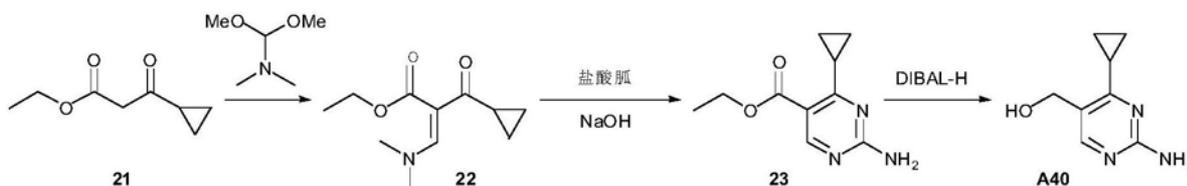


[0440] 按照程序D, 使用20 (400mg, 1.75mmol)、THF (20mL) 和DIBAL-H (1.5M于甲苯中, 4.1mL, 6.13mmol), 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:1) 纯化, 得到A39, 为白色固体 (240mg,

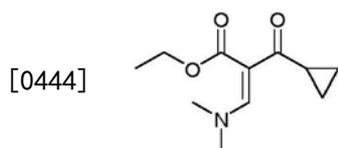
74%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 187.1)

[0441] A40的制备

[0442]

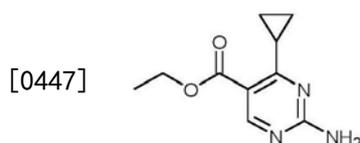


[0443] 步骤1: 酯22



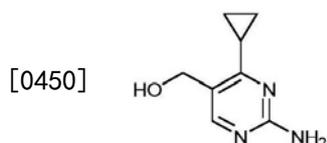
[0445] 将21 (1.53g, 9.8mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (2g, 16.8mmol) 在二氧六环 (20mL) 中的溶液在100℃下加热4小时。然后冷却混合物, 浓缩, 与甲苯共蒸发, 得到粗化合物22, 为黄色油状物 (2.1g, 78%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 214.1)

[0446] 步骤2: 嘧啶23



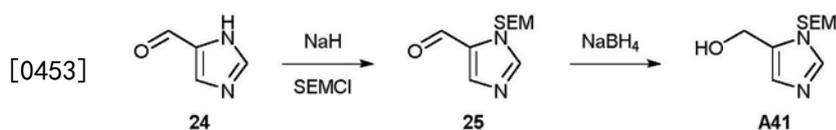
[0448] 向22 (1g, 4.73mmol) 和盐酸胍 (452mg, 4.73mmol) 在正丁醇 (40mL) 中的溶液加入NaOH (189mg, 4.73mmol)。在120℃下搅拌2小时后, 浓缩混合物, 并将残余物溶解于EA (100mL), 用盐水 (30mL × 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并用正己烷 (30mL) 研磨。通过过滤收集固体, 用己烷 (3mL × 3) 洗涤, 并干燥, 得到23, 为淡黄色固体 (400mg, 40%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 208.1)

[0449] 步骤3: A40

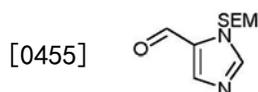


[0451] 按照程序D, 使用23 (100mg, 0.48mmol)、THF (5mL) 和DIBAL-H (1.5M于甲苯中, 1.3ml, 1.93mmol), 但用15%NaOH水溶液 (0.5mL) 淬灭, 得到粗化合物A40, 为白色固体 (60mg, 40%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 166.1)

[0452] A41的制备



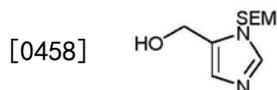
[0454] 步骤1: 醛25



[0456] 在0℃下向24 (1.0g, 10.4mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液加入NaH (625mg, 15.6mmol)。

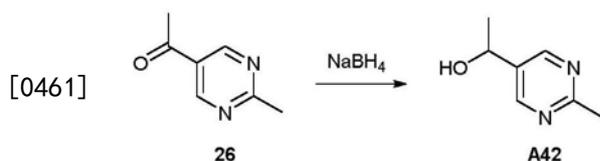
在室温下搅拌1小时后,在0℃下逐滴加入2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(2.0g, 12.5mmol)。然后将混合物搅拌16小时,然后用EA(50mL)稀释,用氯化锂水溶液(20mL×4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(MeOH:DCM=1:10)纯化,得到25,为棕色油状物(1.0g,43%收率)。(MS:[M+H]⁺227.1)

[0457] 步骤2:A41



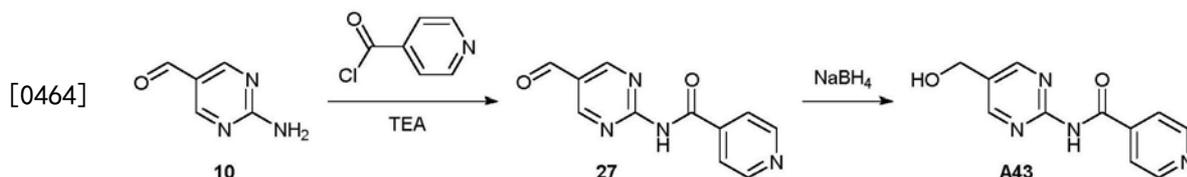
[0459] 按照程序C,使用25(1.0g,4.4mmol)、THF(10mL)和硼氢化钠(152mg,6.6mmol),然后用水(0.1mL)淬灭,并用硅胶柱色谱法(MeOH:DCM=1:10)纯化,得到A41,为棕色油状物(450mg,45%收率)。(MS:[M+H]⁺229.1)

[0460] A42的制备

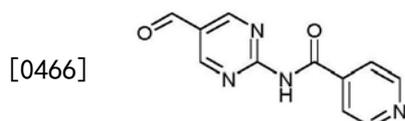


[0462] 按照程序C,使用26(408mg,3.0mmol)、THF(5mL)、MeOH(1mL)和硼氢化钠(230mg,6.0mmol),然后用水(0.1mL)淬灭,并用硅胶柱色谱法(MeOH:DCM=1:30)纯化,得到A42,为油状物(220mg,53%收率)。(MS:[M+H]⁺139.1)

[0463] A43的制备

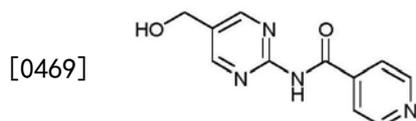


[0465] 步骤1:醛27



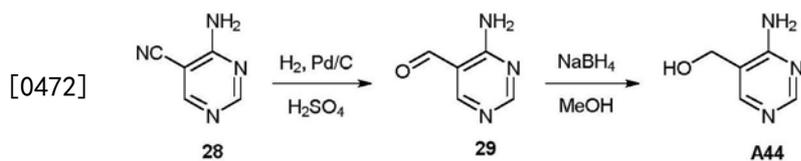
[0467] 按照程序A,使用异烟酸酰氯(2.76g,19.5mmol)、二氧六环(20mL)、10(800mg,6.5mmol)和TEA(5.42mL,39mmol)在100℃下反应,然后将混合物用EA(20mL)稀释,用水(30mL)和盐水(50mL)洗涤,浓缩,并用硅胶柱色谱法(MeOH:DCM=1:50)纯化,得到27,为白色固体(400mg,27%收率)。(MS:[M+H]⁺229.1)

[0468] 步骤2:A43

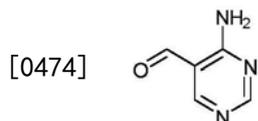


[0470] 按照程序C,使用27(300mg,1.31mmol)、MeOH(5mL)和硼氢化钠(75mg,1.97mmol),然后用硅胶柱色谱法(MeOH:DCM=1:20)纯化,得到A43,为白色固体(180mg,60%收率)。(MS:[M+H]⁺231.1)

[0471] A44的制备

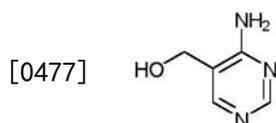


[0473] 步骤1: 醛29



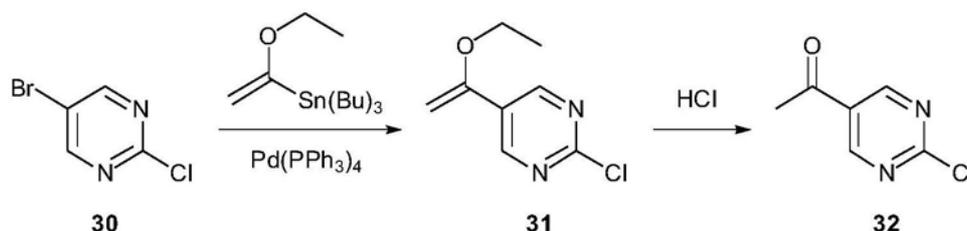
[0475] 向28 (150mg, 1.25mmol) 在50% H₂SO₄水溶液 (2mL) 中的混合物加入Pd/C (5wt.%, 15mg)。在室温、氢气下搅拌8小时后, 将混合物在0℃下用固体碳酸氢钠中和, 并用EA (30mL × 5) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗化合物29, 为白色固体 (100mg, 65%收率)。(MS: [M+H]⁺124.0)

[0476] 步骤2: A44

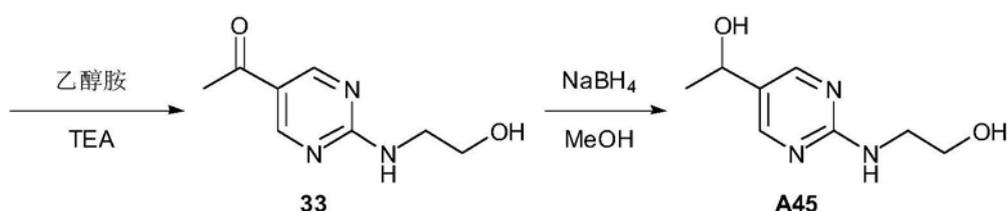


[0478] 按照程序C, 使用29 (100mg, 0.8mmol)、MeOH (0.5mL)、THF (1.5mL) 和硼氢化钠 (34mg, 0.9mmol), 然后用硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM = 1:50) 纯化, 得到A44, 为白色固体 (90mg, 88%收率)。(MS: [M+H]⁺126.1)

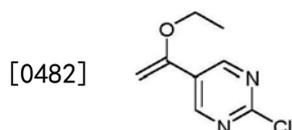
[0479] A45的制备



[0480]

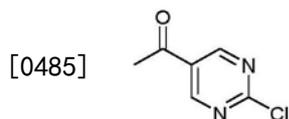


[0481] 步骤1: 烯醇醚31



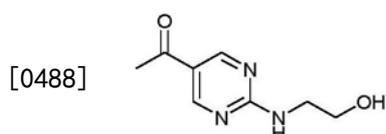
[0483] 30 (1.0g, 5.17mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物加入三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡 (1.8g, 5.17mmol) 和Pd (PPh₃)₄ (150mg, 0.13mmol)。在100℃下搅拌2小时后, 加入饱和氟化钾水溶液 (20mL), 并将混合物搅拌30分钟。然后将混合物用EA (50mL) 稀释, 用盐水 (30mL × 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗化合物31, 为白色固体 (560mg, 66%收率)。(MS: [M+H]⁺185.0)

[0484] 步骤2: 酮32



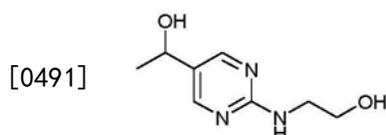
[0486] 在室温下向粗化合物31 (560mg, 3.0mmol) 在THF (20mL) 中的溶液加入HCl水溶液 (1M, 5mL)。在室温下搅拌5小时后, 浓缩混合物, 并将残余物在饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 和EA (100mL) 之间分配。有机层用盐水 (20mL × 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (DCM:PE = 1:1) 纯化, 得到32, 为白色固体 (450mg, 95% 收率)。 (MS: [M+H]⁺ 157.0)

[0487] 步骤3: 醇33



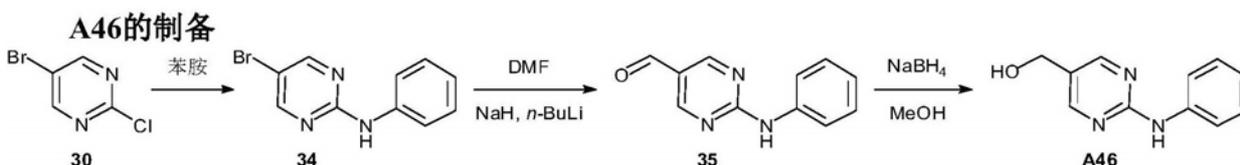
[0489] 在室温下向32 (130mg, 0.67mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液加入乙醇胺 (50mg, 0.67mmol)。在80℃下搅拌30分钟后, 将混合物冷却并浓缩, 得到33, 为无色油状物 (162mg, 100% 收率)。 (MS: [M+H]⁺ 182.1)

[0490] 步骤4: A45

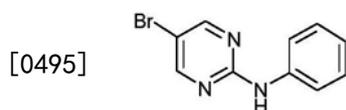


[0492] 按照程序C, 使用33 (160mg, 0.87mmol)、MeOH (5mL) 和硼氢化钠 (15.5mg, 0.41mmol), 然后用硅胶柱色谱法 (DCM) 纯化, 得到A45, 为无色油状物 (150mg, 99% 收率)。 (MS: [M+H]⁺ 184.1)

[0493]

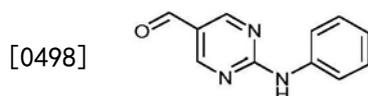


[0494] 步骤1: 嘧啶34



[0496] 向30 (580mg, 3.0mmol) 在正丁醇 (6mL) 中的溶液加入苯胺 (335mg, 3.6mmol)。在110℃下搅拌4小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱快速色谱法 (EA:PE = 1:10) 纯化, 得到34, 为灰白色固体 (500mg, 66% 收率)。 (MS: [M+H]⁺ 250.0)

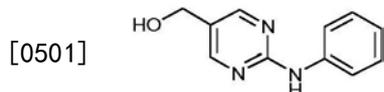
[0497] 步骤2: 醛35



[0499] 将34 (500mg, 2.0mmol) 和NaH (72mg, 3.0mmol) 在THF (5mL) 中的溶液在-70℃下搅拌

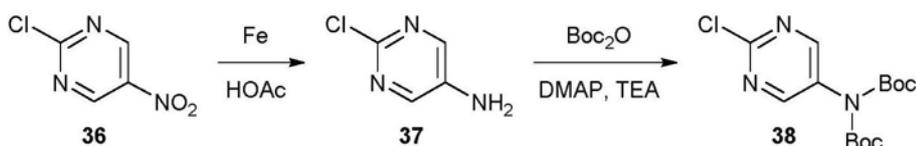
15分钟,然后逐滴加入n-BuLi (2.5M, 1.2mL, 3.0mmol)。搅拌1小时后,逐滴加入DMF (1mL),并将混合物在室温下搅拌1小时,然后倒入到饱和氯化铵溶液 (20mL) 中。然后将混合物用EA (30mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE = 1:10) 纯化,得到35,为白色固体 (150mg, 37%收率)。(MS: [M+H]⁺200.0)

[0500] 步骤3:A46

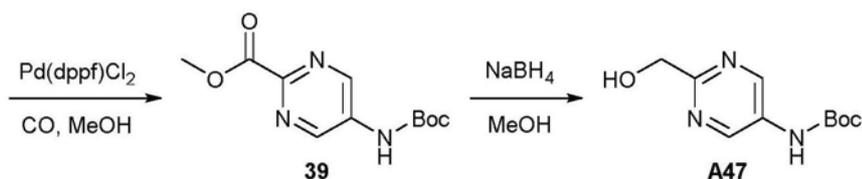


[0502] 按照程序C,使用35 (150mg, 0.7mmol)、MeOH (2mL) 和硼氢化钠 (42mg, 1.1mmol),然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE = 1:2) 纯化,得到A46,为白色固体 (115mg, 76%收率)。(MS: [M+H]⁺202.0)

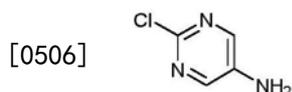
[0503] A47的制备



[0504]

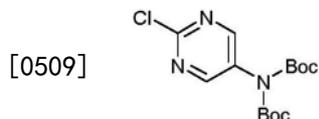


[0505] 步骤1: 嘧啶37



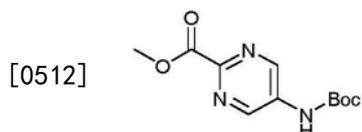
[0507] 向36 (400mg, 2.5mmol) 在HOAc (5mL) 中的溶液加入Fe (700mg, 12.5mmol)。在75℃下搅拌2小时后,将混合物冷却至室温,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE = 1:5) 纯化,得到37,为油状物 (320mg, 98%收率)。(MS: [M+H]⁺130.0)

[0508] 步骤2: 嘧啶38



[0510] 向37 (300mg, 2.3mmol) 在MeCN (1.5mL) 和THF (1.5mL) 中的溶液加入TEA (468mg, 4.6mmol)、DMAP (284mg, 2.3mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (2.5g, 11.6mmol)。在室温下搅拌2小时后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE = 1:100) 纯化,得到38,为白色固体 (380mg, 49%收率)。(MS: [M+H]⁺330.1)

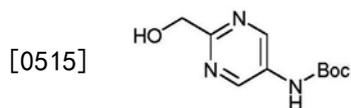
[0511] 步骤3: 酯39



[0513] 向38 (380mg, 1.1mmol) 和TEA (348mg, 3.4mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液加入Pd

(dppf) Cl₂ (169mg, 0.2mmol)。在100℃、CO (60psi) 下搅拌16小时后,将混合物冷却至室温,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化,得到39,为浅粉色固体 (260mg, 89%收率)。(MS: [M+H]⁺254.1)

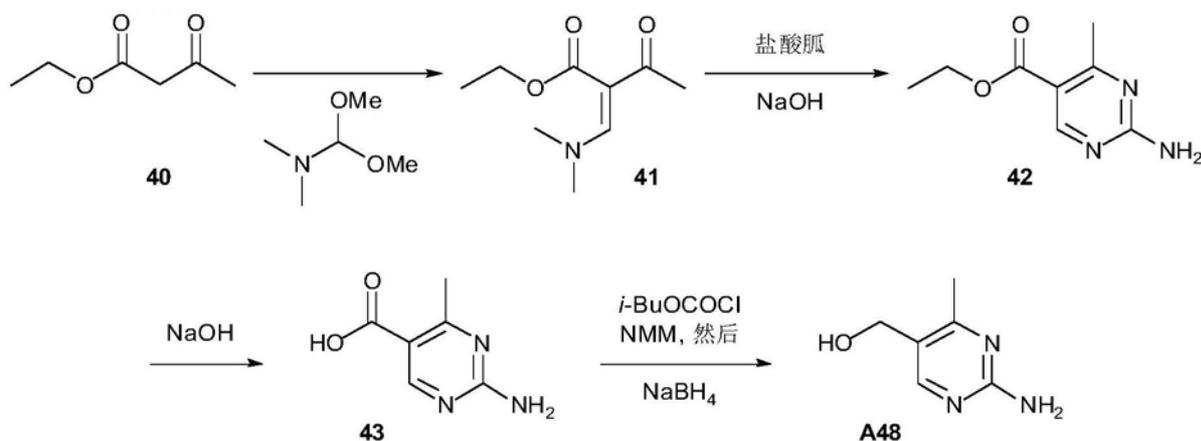
[0514] 步骤4:A47



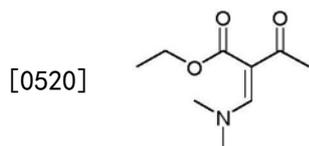
[0516] 按照程序C,使用39 (200mg, 0.8mmol)、MeOH (3mL) 和硼氢化钠 (45mg, 1.2mmol),并用饱和氯化铵溶液 (1mL) 淬灭,用EA (20mL) 萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:20) 纯化,得到A47,为灰白色固体 (150mg, 84%收率)。(MS: [M+H]⁺226.1)

[0517] A48的制备

[0518]

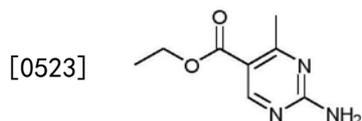


[0519] 步骤1:酯41



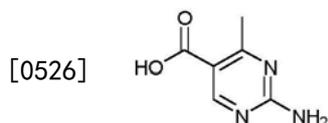
[0521] 将40 (10g, 26.8mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (10g, 84.5mmol) 的混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物浓缩,与甲苯 (10mL×3) 共蒸发,得到粗化合物41,为黄色油状物 (14g, 100%收率)。(MS: [M+H]⁺186.1)

[0522] 步骤2:嘧啶42



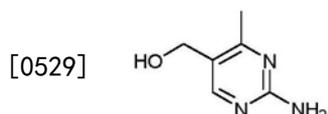
[0524] 向41 (3g, 16.2mmol) 和盐酸胍 (1.55g, 16.2mmol) 在正丁醇 (50mL) 中的溶液加入NaOH (648mg, 16.2mmol)。在120℃下搅拌2小时后,浓缩混合物,并将残余物溶解于EA (100mL),用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用正己烷 (50mL) 研磨。通过过滤收集固体,用己烷 (5mL×3) 洗涤,并干燥得到42,为白色固体 (800mg, 28%收率)。(MS: [M+H]⁺182.1)

[0525] 步骤3:酸43



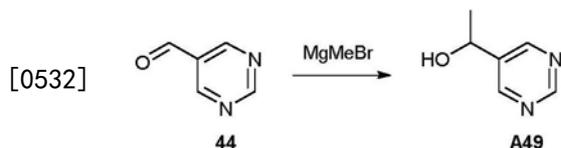
[0527] 向42 (500mg, 2.8mmol) 在MeOH (20mL) 和水 (20mL) 中的溶液加入NaOH (331mg, 8.3mmol)。在室温下搅拌过夜后,浓缩混合物,并将残余物溶解于水 (10mL),并用浓HCl水溶液酸化至pH 1。通过过滤收集沉淀物,并干燥,得到43 (330mg, 85%收率)。(MS: [M+H]⁺ 154.1)

[0528] 步骤4:A48



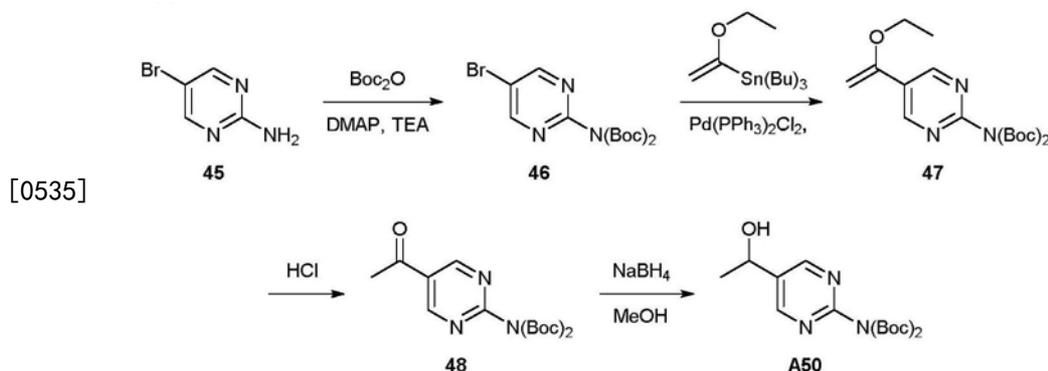
[0530] 在-10℃下向43 (100mg, 0.65mmol) 在THF (5mL) 中的溶液加入氯甲酸异丁酯 (89mg, 0.65mmol), 然后加入NMM (66mg, 0.65mmol)。搅拌10分钟后,通过过滤除去沉淀物。在0℃下向滤液中加入硼氢化钠 (37mg, 0.96mmol) 在水 (0.2mL) 中的溶液。在室温下搅拌20分钟后,浓缩混合物,并将残余物在EA (20mL) 和水 (10mL) 之间进行分配。有机层用盐水 (10mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:100) 纯化,得到A48,为无色油状物 (60mg, 67%收率)。(MS: [M+H]⁺140.1)

[0531] A49的制备

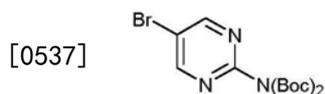


[0533] 在-70℃下向44 (100mg, 0.9mmol) 在THF (2mL) 中的溶液逐滴加入MgMeBr (1M, 1.1mL, 1.1mmol)。搅拌1小时后,在0℃下加入EtOH (1mL),然后将混合物用2M HCl酸化至pH 6。然后将混合物用EA (10mL×2) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化,得到A49,为无色油状物 (80mg, 70%收率)。(MS: [M+H]⁺125.1)

[0534] A50的制备

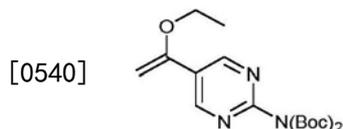


[0536] 步骤1:嘧啶46



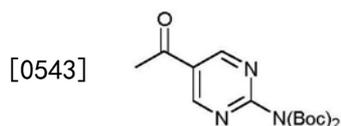
[0538] 向45 (5.0g, 28.7mmol) 在THF (50mL) 中的溶液加入二碳酸二叔丁酯 (13.8g, 63.2mmol)、TEA (12.0mL, 86mmol) 和DMAP (360mg, 2.87mmol)。在60℃下搅拌16小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5) 纯化, 得到46, 为白色固体 (9.0g, 84%收率)。(MS: [M+H]⁺374.1)

[0539] 步骤2: 烯醇醚47



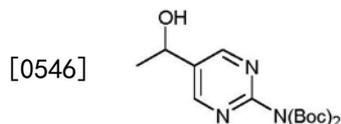
[0541] 按照用于31的程序, 使用46 (3.0g, 8.0mmol)、DMF (30mL)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷 (4.3g, 12.0mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (281mg, 0.4mmol) 在80℃下反应16小时, 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:8) 纯化, 得到47, 为油状物 (2.49g, 85%收率)。(MS: [M+H]⁺366.2)

[0542] 步骤3: 酮48



[0544] 在室温下向47 (2.49g, 6.82mmol) 在THF (5mL) 中的溶液加入HCl水溶液 (1M, 2mL, 2.0mmol)。搅拌3小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5) 纯化, 得到48, 为白色固体 (2.1g, 91%收率)。(MS: [M+H]⁺338.2)

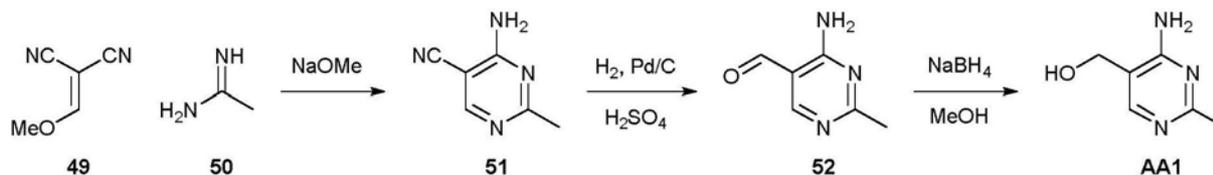
[0545] 步骤4: A50



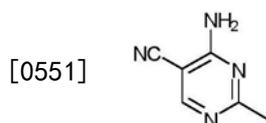
[0547] 按照程序C, 使用48 (1.0g, 2.97mmol)、THF (8mL)、MeOH (1mL) 和硼氢化钠 (26mg, 0.68mmol), 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:1) 纯化, 得到A50, 为白色固体 (819mg, 82%收率)。(MS: [M+H]⁺340.2)

[0548] AA1的制备

[0549]



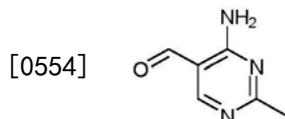
[0550] 步骤1: 嘧啶51



[0552] 向50 (3.87g, 40.9mmol) 在EtOH (10mL) 中的悬浮液加入甲醇钠 (2.2g, 40.9mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液。在室温下搅拌40分钟后, 过滤混合物, 并将固体用EtOH (1mL) 洗涤。然

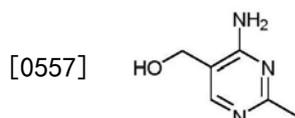
后将滤液用49 (2.5g, 20.5mmol) 处理, 并通过过滤收集得到的固体, 并干燥, 得到51 (700mg, 26%)。 (MS: $[M+H]^+109.0$)

[0553] 步骤2: 醛52



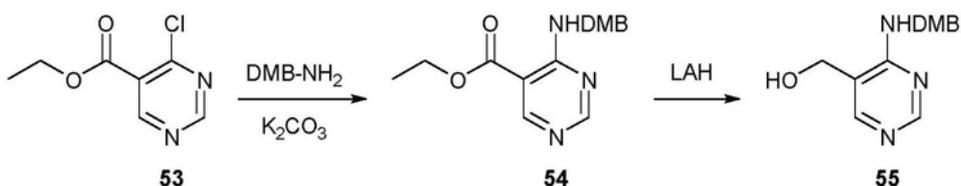
[0555] 向51 (700mg, 5.2mmol) 在水和 H_2SO_4 中的溶液加入Pd/C (10wt.%, 543mg)。在室温、氢气下搅拌16小时后, 通过硅藻土垫过滤混合物, 并用水洗涤。滤液用氢氧化铵处理, 并通过过滤收集固体, 并干燥, 得到52 (500mg, 70%)。 (MS: $[M+H]^+138.1$)

[0556] 步骤3: AA1

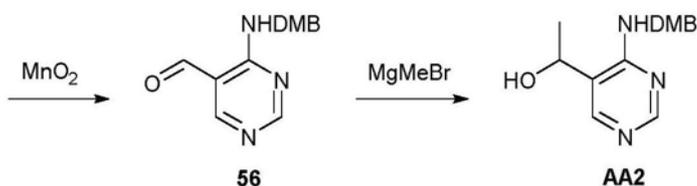


[0558] 按照程序C, 使用52 (500mg, 3.6mmol)、MeOH (2mL)、THF (2mL) 和硼氢化钠 (138mg, 3.6mmol), 然后用硅胶柱色谱法 (DCM) 纯化, 得到AA1, 为白色固体 (250mg, 50%)。 (MS: $[M+H]^+140.0$)

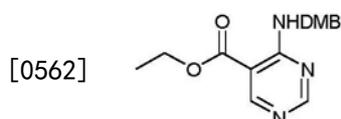
[0559] AA2的制备



[0560]

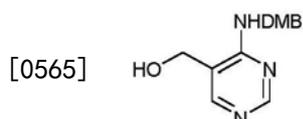


[0561] 步骤1: 嘧啶54



[0563] 向53 (500mg, 2.68mmol) 在DMF中的溶液加入碳酸钾 (555mg, 4.02mmol) 和2,4-二甲基苄胺 (500mg, 2.99mmol)。在50℃下搅拌3小时后, 将混合物冷却, 用EA稀释, 并用饱和氯化锂水溶液 (20mL×3) 洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化, 得到54, 为固体。 (617mg, 73%)。 (MS: $[M+H]^+318.1$)

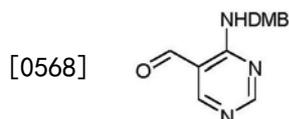
[0564] 步骤2: 醇55



[0566] 按照程序E, 使用54 (617mg, 1.95mmol)、THF、LAH (555mg, 4.02mmol), 并用水

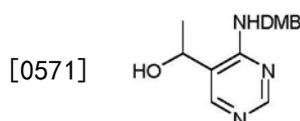
(0.2mL)、15%NaOH溶液(0.2mL)和水(0.6mL)淬灭,然后用硅胶柱色谱法纯化,得到55,为油状物。(200mg,37%)。(MS: $[M+H]^+$ 276.1)

[0567] 步骤3:醛56



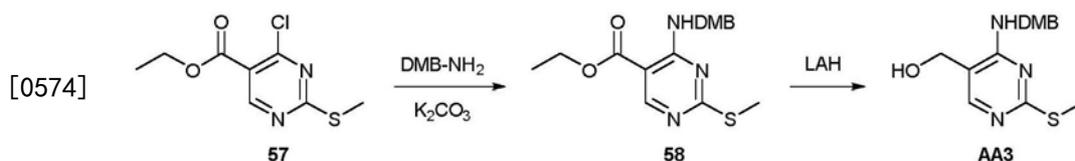
[0569] 向55(200mg,0.73mmol)在DCM(5mL)中的溶液加入活性二氧化锰(IV)(632mg,7.3mmol)。在室温下搅拌3小时后,将混合物过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,得到56,为白色固体(180mg,90%)。(MS: $[M+H]^+$ 274.1)

[0570] 步骤4:AA2

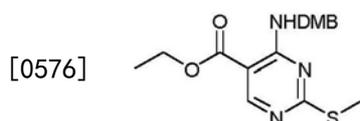


[0572] 在-78℃下向56(180mg,0.66mmol)在THF(3mL)中的溶液加入MeMgBr(3M于THF中,0.33mL)。搅拌2小时后,加入饱和氯化铵水溶液,并将混合物用EA(10mL×3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,得到AA2,为白色固体(88mg,46%)。(MS: $[M+H]^+$ 290.1)

[0573] AA3的制备

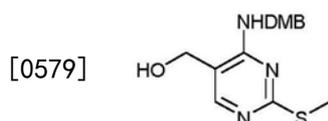


[0575] 步骤1:嘧啶58



[0577] 向57(2.0g,8.62mmol)在MeCN(20mL)中的溶液加入2,4-二甲基苄胺(1.43g,8.62mmol)和碳酸钾(2.37g,17.2mmol)。在50℃下搅拌3小时后,将混合物冷却并浓缩。然后加入乙醇(20mL),并将得到的悬浮液在室温下搅拌1小时。通过过滤收集固体,并用EtOH(1mL)洗涤,得到58,为黄色固体(2.3g,72%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 364.0)

[0578] 步骤2:AA3



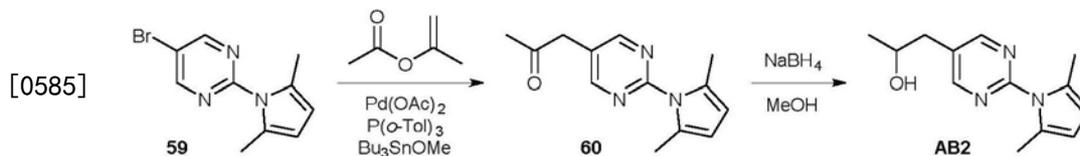
[0580] 按照程序E,使用58(500mg,1.37mmol)、THF(50mL)和LAH(104mg,2.74mmol),然后用饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭,用EA(50mL×3)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用硅胶柱色谱法(EA:PE=1:1)纯化,得到AA3,为白色固体(309mg,70%)。(MS: $[M+H]^+$ 322.2)

[0581] AB1的制备

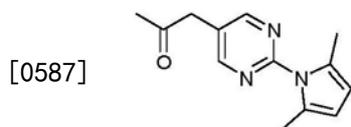


[0583] 通过与用于AA2的基本上相同的方法制备。(MS: $[M+H]^+$ 173.6)。

[0584] AB2的制备

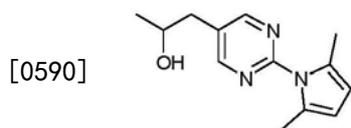


[0586] 步骤1: 酮60



[0588] 将59 (300mg, 1.19mmol)、乙酸异丙烯酯 (143mg, 1.43mmol)、三丁基甲氧基锡 (458.5mg, 1.43mmol) 和Pd(OAc)₂在甲苯 (20mL) 中的混合物在100°C下搅拌16小时。冷却至室温后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化, 得到60, 为白色固体 (110mg, 40.3%)。(MS: $[M+H]^+$ 230.1)

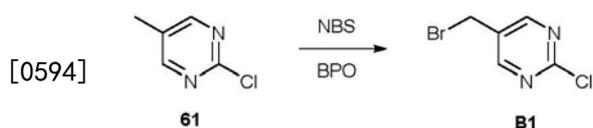
[0589] 步骤2: AB2



[0591] 通过与用于A42的基本上相同的方法制备。(MS: $[M+H]^+$ 232.1)

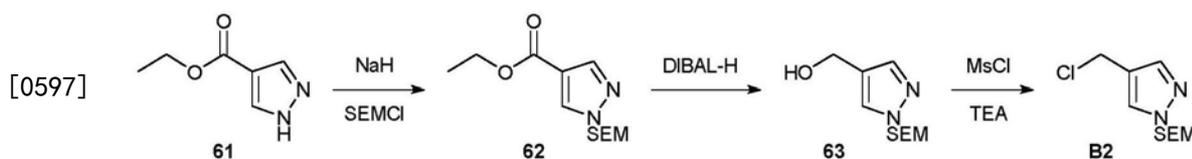
[0592] B的制备

[0593] B1的制备

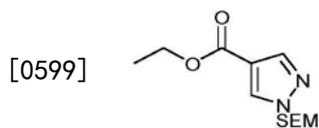


[0595] 向61 (1.5g, 11.7mmol) 和NBS (2.3g, 12.8mmol) 在四氯化碳 (30mL) 中的溶液加入BPO (28mg, 0.12mmol)。在80°C下搅拌6小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化, 得到B1, 为无色油状物 (850mg, 35%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 208.9)

[0596] B2的制备

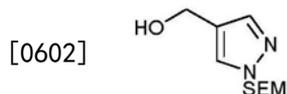


[0598] 步骤1: 吡啶62



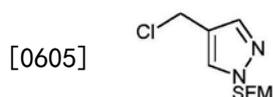
[0600] 在0℃下向61 (1.4g, 10.0mmol) 在THF (30mL) 中的溶液加入NaH (480mg, 12.0mmol), 随后加入2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基氯 (2.5g, 15.0mmol)。在室温下搅拌过夜后, 加入饱和氯化铵溶液, 并将混合物用EA (20mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:20至1:5) 纯化, 得到62, 为油状物 (2.60g, 96%收率)。(MS: [M+H]⁺271.1)

[0601] 步骤2: 醇63



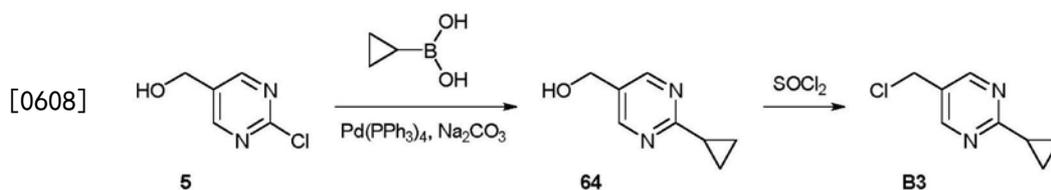
[0603] 按照程序D, 使用62 (2.00g, 7.41mmol)、THF (30mL) 和DIBAL-H (1.5M于甲苯中, 16.7mL, 25.0mmol), 并用水 (1mL)、15%NaOH溶液 (1mL)、水 (2.4mL) 和无水硫酸钠 (20g) 淬灭, 然后用硅胶柱色谱法纯化 (EA:PE=1:5至1:3), 得到63, 为油状物 (1.3g, 77%收率)。(MS: [M+H]⁺229.3)

[0604] 步骤3: B2

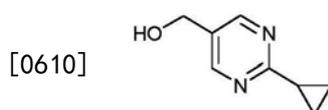


[0606] 在0℃下向63 (160mg, 0.70mmol) 在DCM (8mL) 中的溶液加入TEA (0.2mL) 和MsCl (0.065mL, 1.05mmol)。在室温下搅拌1小时后, 加入饱和氯化铵溶液, 并将混合物用EA (8mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:20至1:5) 纯化, 得到B2, 为油状物 (130mg, 76%收率)。(MS: [M+H]⁺247.2)

[0607] B3的制备

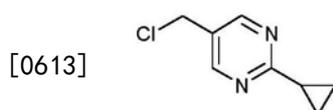


[0609] 步骤1: 嘧啶64



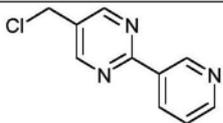
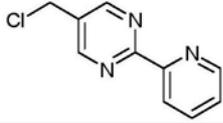
[0611] 按照程序B, 使用5 (200mg, 1.4mmol)、环丙基硼酸 (356mg, 4.15mmol)、碳酸钠 (440mg, 4.15mmol)、二氧六环 (10mL)、水 (1mL) 和Pd (PPh₃)₄ (80mg, 0.07mmol) 在100℃下反应3小时, 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10至10:1) 纯化, 得到64, 为白色固体 (19mg, 9%收率)。(MS: [M+H]⁺151.1)

[0612] 步骤2: B3

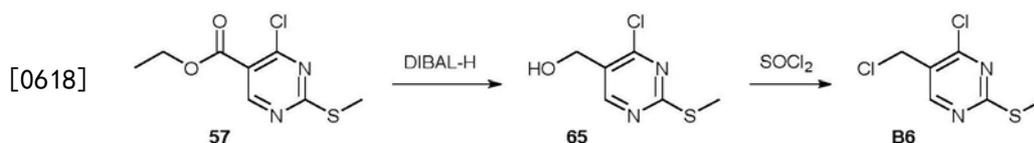


[0614] 按照程序F, 使用64 (19mg, 0.13mmol)、MeCN (2mL) 和亚硫酸氯 (0.1mL), 得到粗化合物B3, 为白色固体 (21.3mg, 100%收率)。(MS: [M+H]⁺169.1)

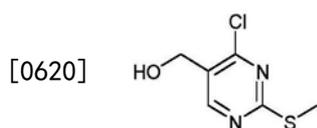
[0615] 以下化合物通过与用于B3的基本上相同的方法制备。

中间体	结构	MS
[0616] B4		$[M+H]^+$ 206.0
B5		$[M+H]^+$ 206.0

[0617] B6的制备

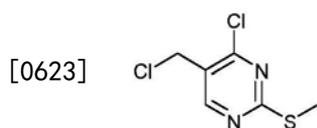


[0619] 步骤1:醇65



[0621] 按照程序D,使用57 (1.20g, 5.17mmol)、THF (30mL) 和DIBAL-H (1.5M于甲苯中, 9.0mL, 13.1mmol), 并用水 (0.6mL)、15%NaOH溶液 (0.6mL)、水 (1.5mL) 淬灭, 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5至1:3) 纯化, 得到65, 为油状物 (850mg, 87%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 190.1)

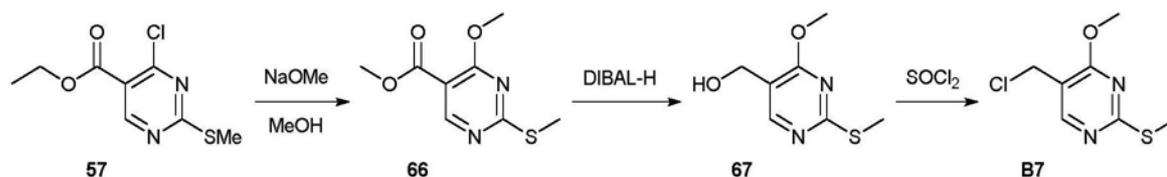
[0622] 步骤2:B6



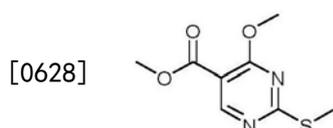
[0624] 按照程序F, 使用65 (100mg, 0.53mmol)、MeCN (5mL) 和亚硫酸氯 (0.20mL, 2.75mmol), 得到粗化合物B6, 为白色固体 (108mg, 100%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 208.9)

[0625] B7的制备

[0626]

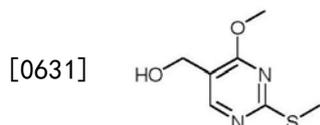


[0627] 步骤1:酯66



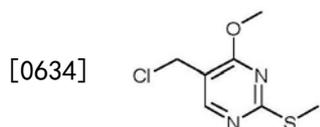
[0629] 向57 (1.20g, 5.1mmol) 在MeOH (40mL) 中的溶液加入NaOMe (330mg, 6.08mmol)。在50℃下搅拌过夜后, 将混合物过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:30至1:20) 纯化, 得到66, 为白色固体 (1.02g, 93%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 215.2)

[0630] 步骤2:醇67



[0632] 按照程序D,使用66 (428mg, 2.0mmol)、THF (30mL) 和DIBAL-H (1.5M于甲苯中, 3.3mL, 5.0mmol), 并用水 (0.2mL)、15%NaOH溶液 (0.2mL)、水 (0.5mL) 和无水硫酸钠 (4g) 淬灭, 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5至1:3) 纯化, 得到67, 为油状物 (260mg, 70%收率)。 (MS: [M+H]⁺187.1)

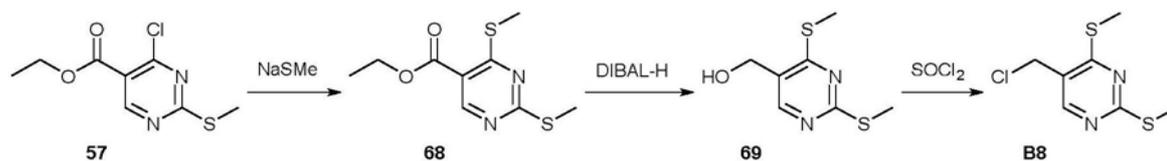
[0633] 步骤3:B7



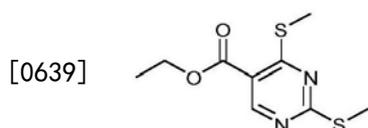
[0635] 按照程序F,使用67 (372mg, 2.0mmol)、MeCN (10mL) 和亚硫酸氯 (0.36mL, 5.0mmol), 得到粗化合物B7, 为白色固体 (380mg, 100%收率)。 (MS: [M+H]⁺205.1)

[0636] B8的制备

[0637]

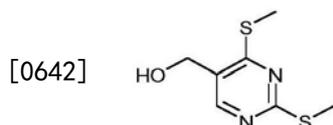


[0638] 步骤1: 酯68



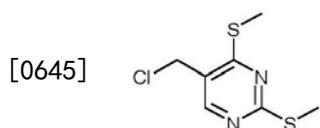
[0640] 向57 (1.16g, 5.00mmol) 在THF (20mL) 中的溶液加入甲硫醇钠 (20wt.%水溶液, 5.3g, 15.0mmol)。在50℃下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:30至1:20) 纯化, 得到68, 为白色固体 (400mg, 33%收率)。 (MS: [M+H]⁺245.1)

[0641] 步骤2: 醇69



[0643] 按照程序D,使用68 (400mg, 1.64mmol)、THF (15mL) 和DIBAL-H (1.5M于甲苯中, 2.7mL, 4.1mmol), 并用水 (0.2mL)、15%NaOH溶液 (0.2mL)、水 (0.5mL) 和无水硫酸钠 (4g) 淬灭, 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5至1:3) 纯化, 得到69, 为油状物 (180mg, 54%收率)。 (MS: [M+H]⁺203.1)

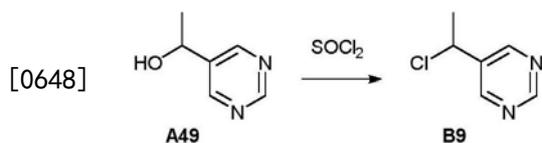
[0644] 步骤3:B8



[0646] 按照程序F,使用69 (180mg, 0.89mmol)、MeCN (8mL) 和亚硫酸氯 (0.20mL,

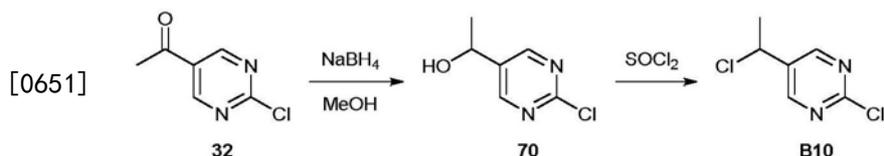
2.75mmol), 得到粗化合物B8, 为白色固体 (186mg, 100%收率)。 (MS: $[M+H]^+220.2$)

[0647] B9的制备

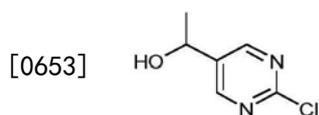


[0649] 按照程序F, 使用A49 (80mg, 0.65mmol)、MeCN (3mL) 和亚硫酰氯 (0.5mL), 得到B9, 为白色固体 (91.2mg, 100%收率)。 (MS: $[M+H]^+143.0$)

[0650] B10的制备

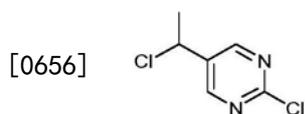


[0652] 步骤1: 醇70



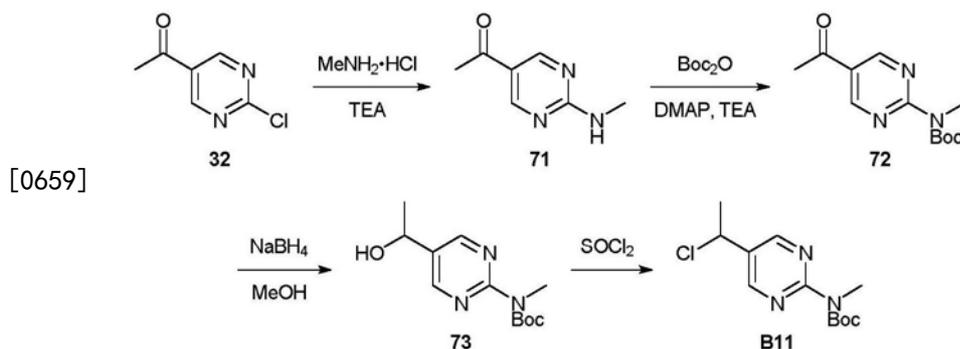
[0654] 按照程序C, 使用32 (75mg, 0.48mmol)、MeOH (5mL) 和硼氢化钠 (36.2mg, 0.96mmol), 并用硅胶柱色谱法 (EA) 纯化, 得到70, 为白色固体 (37mg, 49%收率)。 (MS: $[M+H]^+159.0$)

[0655] 步骤2: B10

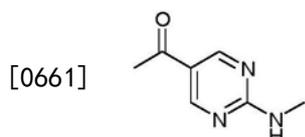


[0657] 按照程序F, 使用70 (37mg, 0.23mmol)、DCM (3mL) 和亚硫酰氯 (55mg, 0.47mmol), 得到B10, 为白色固体 (41mg, 100%收率)。 (MS: $[M+H]^+177.0$)

[0658] B11的制备

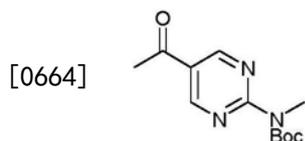


[0660] 步骤1: 嘧啶71



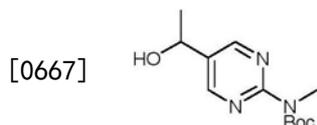
[0662] 向32 (117mg, 0.76mmol) 在THF (30mL) 中的溶液加入TEA (383mg, 3.78mmol) 和甲胺盐酸盐 (153mg, 2.27mmol)。在室温下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE = 1:4至1:1) 纯化, 得到71, 为淡黄色固体 (100mg, 89%收率)。 (MS: $[M+H]^+152.1$)

[0663] 步骤2: 嘧啶72



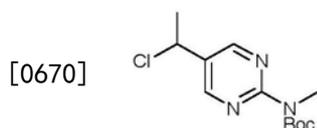
[0665] 向71 (100mg, 0.66mmol)、TEA (201mg, 1.98mmol) 和DMAP (81mg, 0.66mmol) 在THF (10mL) 中的溶液加入二碳酸二叔丁酯 (360mg, 1.65mmol)。在室温下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10至1:1) 纯化, 得到72, 为无色油状物 (137mg, 83%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 252.1)

[0666] 步骤3: 醇73



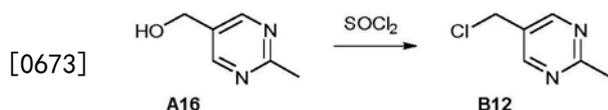
[0668] 按照程序C, 使用72 (200mg, 0.80mmol)、MeOH (10mL)、硼氢化钠 (60mg, 1.6mmol), 然后用硅胶柱色谱法 (EA) 纯化, 得到73, 为无色油状物 (127mg, 64%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 254.1)

[0669] 步骤4: B11



[0671] 按照程序F, 使用73 (60mg, 0.24mmol)、DCM (5mL) 和亚硫酸氯 (38.82mg, 0.28mmol), 得到粗化合物B11, 为白色固体 (64mg, 100%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 272.1)

[0672] B12的制备



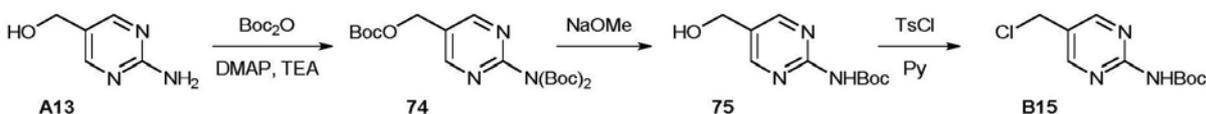
[0674] 按照程序F, 使用A16 (24.8mg, 0.20mmol)、MeCN (8mL) 和亚硫酸氯 (0.044mL, 0.60mmol), 得到粗化合物B12, 为白色固体 (26mg, 100%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 143.1)

[0675] 以下化合物通过与用于B12的基本上相同的方法制备。

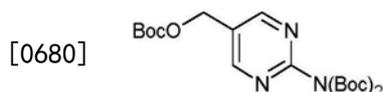
	中间体	结构	MS
[0676]	B13		$[M+H]^+$ 142.0
	B14		$[M+H]^+$ 157.0

[0677] B15的制备

[0678]

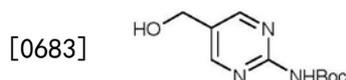


[0679] 步骤1: 嘧啶74



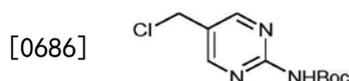
[0681] 向A13 (2.0g, 15.9mmol)、TEA (6.47g, 63.9mmol) 和DMAP (1.95mmol) 在THF (30mL) 中的溶液加入二碳酸二叔丁酯 (12.2g, 55.9mmol)。在室温下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并溶解于EA (100mL), 用HCl溶液 (0.5M, 30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5) 纯化, 得到74, 为白色固体 (680mg, 10%收率)。 (MS: [M+H]⁺426.2)

[0682] 步骤2: 醇75



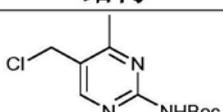
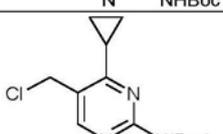
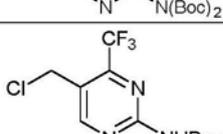
[0684] 向74 (680mg, 1.6mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液加入甲醇钠 (518mg, 9.6mmol)。在室温下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并在EA (50mL) 和水 (10mL) 之间分配。有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩, 得到粗化合物75, 为白色固体 (290mg, 81%收率)。 (MS: [M+H]⁺226.1)

[0685] 步骤3: B15

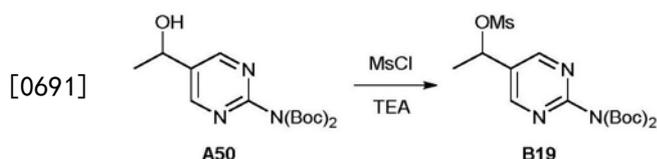


[0687] 向75 (290mg, 1.3mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液加入Py (306mg, 3.9mmol) 和TsCl (368mg, 1.9mmol)。在室温下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5) 纯化, 得到B15, 为白色固体 (240mg, 77%收率)。 (MS: [M+H]⁺244.1)

[0688] 以下化合物通过与用于B15的基本上相同的方法制备。

中间体	结构	MS
B16		[M+H] ⁺ 258.1
[0689] B17		[M+H] ⁺ 384.2
B18		[M+H] ⁺ 312.1

[0690] B19的制备

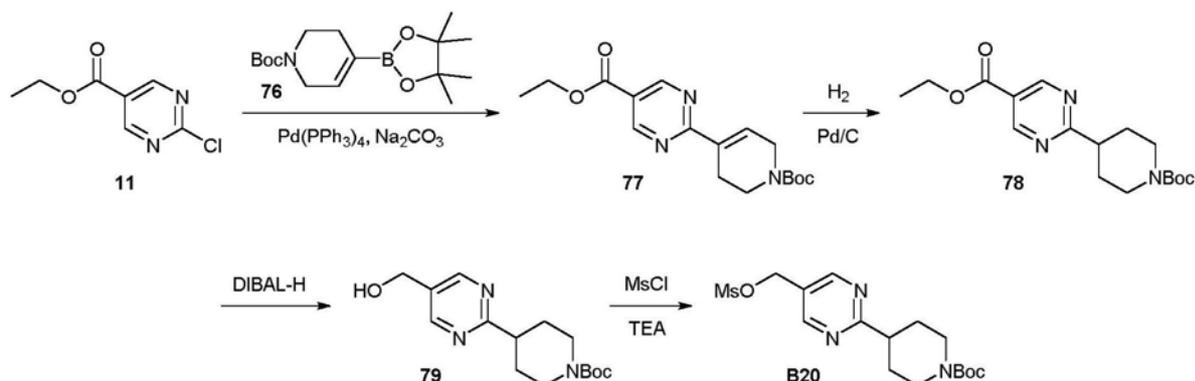


[0692] 在0℃下向A50 (100mg, 0.29mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液加入TEA (44mg, 0.44mmol) 和MsCl (40mg, 0.35mmol)。在室温下搅拌1小时后, 将混合物倒入到饱和氯化铵溶液 (10mL) 中, 并用DCM (20mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗化合物

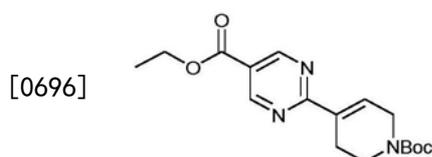
B19, 为灰白色固体 (120mg, 98% 收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 418.2)

[0693] B20的制备

[0694]

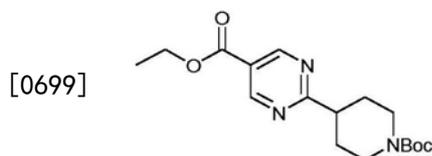


[0695] 步骤1: 嘧啶77



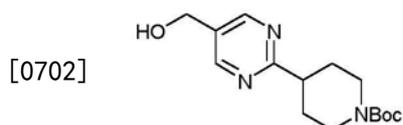
[0697] 按照程序B, 使用11 (1.0g, 5.36mmol)、76 (2.48g, 8.04mmol)、碳酸钠 (568mg, 5.36mmol)、二氧六环 (30mL)、水 (3mL) 和Pd (PPh₃)₄ (100mg, 0.087mmol) 在80℃下反应16小时, 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:1) 纯化, 得到77, 为白色固体 (890mg, 50% 收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 334.2)

[0698] 步骤2: 嘧啶78



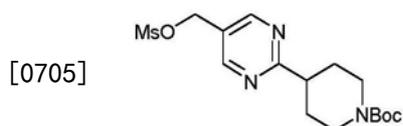
[0700] 向77 (890mg, 2.67mmol) 在EA (5mL) 和EtOH (20mL) 中的溶液加入Pd/C (5wt.%, 200mg)。在室温下搅拌2小时后, 将混合物通过硅藻土垫过滤, 并浓缩, 得到粗化合物78, 为白色固体 (840mg, 95% 收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 336.2)

[0701] 步骤3: 醇79



[0703] 按照程序D, 使用78 (110mg, 0.34mmol)、THF (10mL) 和DIBAL-H (1.5M于甲苯中, 0.68mL, 1.03mmol), 并用NaOH水溶液 (0.5mL, 15%) 和无水硫酸镁 (2g) 淬灭, 用硅胶柱色谱法 (EA) 纯化, 得到79, 为无色油状物 (50mg, 50% 收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 294.2)

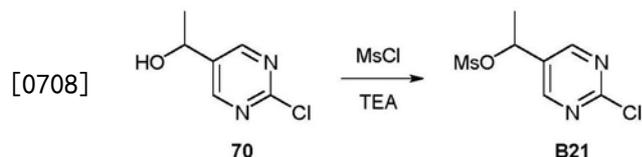
[0704] 步骤4: B20



[0706] 按照用于B19的程序, 使用79 (100mg, 0.34mmol)、TEA (0.2mL, 1.36mmol)、THF

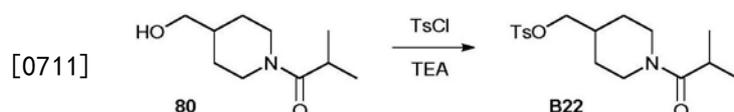
(10mL) 和MsCl (0.1mL, 1.36mmol), 用硅胶柱色谱法 (DCM:PE=1:2至1:1) 纯化, 得到B20, 为无色油状物 (80mg, 59%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 372.2)

[0707] B21的制备



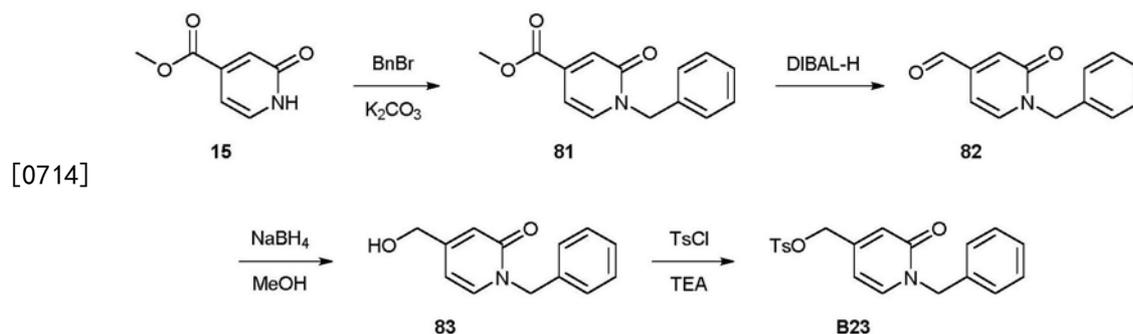
[0709] 向70 (140mg, 0.9mmol) 在THF (10mL) 中的溶液加入TEA (180mg, 1.8mmol), 然后加入MsCl (123mg, 1.1mmol)。在室温下搅拌1小时后, 浓缩混合物, 并将残余物在EA (50mL) 和水 (10mL) 之间进行分配。分离层, 并将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗化合物B21, 为白色固体 (200mg, 96%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 237.0)

[0710] B22的制备

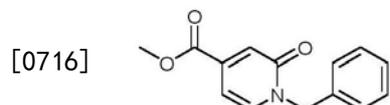


[0712] 在0℃下向80 (500mg, 2.70mmol) 和TEA (0.9mL, 6.75mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液加入p-TsCl (514mg, 2.70mmol)。在室温下搅拌过夜后, 加入盐水 (20mL), 并分离层。水层用DCM (20mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5) 纯化, 得到B22, 为浅黄色油状物 (400mg, 44%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 340.5)

[0713] B23的制备

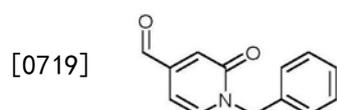


[0715] 步骤1: 酯81



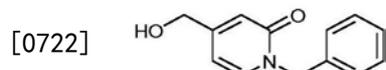
[0717] 在0℃下向15 (1.0g, 6.53mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液加入碳酸钾 (1.8g, 13.1mmol) 和苄基溴 (0.8mL, 13.1mmol)。在室温下搅拌过夜后, 将混合物用水 (20mL) 稀释, 并用EA (40mL×3) 萃取。合并的有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化, 得到81, 为白色固体 (1.3g, 82%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 244.3)

[0718] 步骤2: 醛82



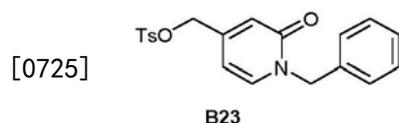
[0720] 在0℃下向81 (600mg, 2.47mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液逐滴加入DIBAL-H (1.5M 甲苯溶液, 6.5mL, 9.88mmol)。在室温下搅拌2h后, 在0℃下加入饱和氯化铵水溶液, 并将混合物在室温下搅拌30分钟, 过滤并浓缩, 得到粗化合物82, 为白色固体 (300mg, 57.0%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 214.2)

[0721] 步骤3: 醇83



[0723] 按照程序C, 使用82 (300mg, 1.41mmol)、MeOH (10mL) 和硼氢化钠 (106mg, 2.81mmol), 得到83, 为白色固体 (200mg, 66%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 216.2)

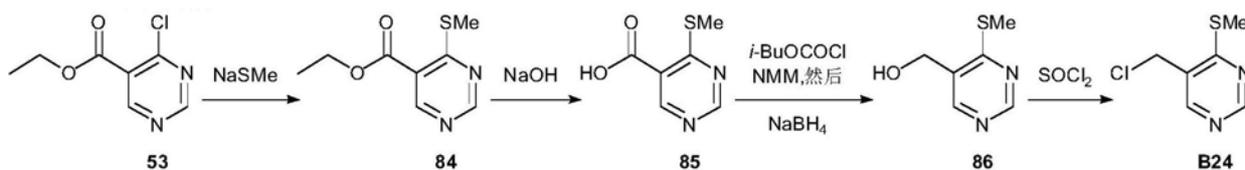
[0724] 步骤4: B23



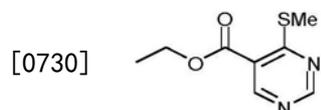
[0726] 按照用于B22的程序, 使用83 (100mg, 0.46mmol)、DCM (5mL)、TEA (0.2mL, 1.16mmol) 和TsCl (86mg, 0.46mmol), 得到B23, 为浅黄色油状物 (100mg, 58%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 370.4)

[0727] B24的制备

[0728]

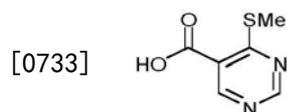


[0729] 步骤1: 嘧啶84



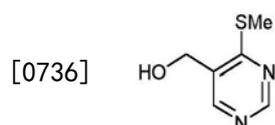
[0731] 按照用于68的程序, 使用53 (500mg, 2.68mmol)、THF (15mL) 和甲硫醇钠 (20wt.%, 1.2mL, 3.22mmol), 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:30至1:20) 纯化, 得到84, 为白色固体 (400mg, 75%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 199.1)

[0732] 步骤2: 酸85



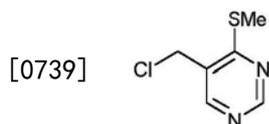
[0734] 在0℃下向84 (400mg, 2.0mmol) 在THF (4mL) 中的溶液逐滴加入NaOH (400mg, 10.0mmol) 在水 (4mL) 中的溶液。在室温下搅拌2小时后, 加入浓HCl以将混合物调节至pH 5。然后通过过滤收集固体, 得到粗化合物85, 为白色固体 (250mg, 74%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 171.1)

[0735] 步骤3: 醇86



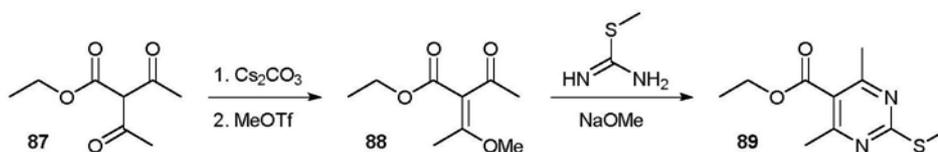
[0737] 向粗化合物85 (237mg, 1.39mmol) 在THF (20mL) 中的溶液加入氯甲酸异丁酯 (0.18mL, 1.39mmol) 和NMM (154mg, 1.52mmol)。在0℃下搅拌20min后。将混合物过滤并浓缩。残余物溶解于THF (10mL), 并在-15℃下逐滴加入在水 (3mL) 中的硼氢化钠 (43mg, 1.11mmol)。搅拌20分钟后, 加入饱和氯化铵溶液, 并将混合物用EA (10mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5至1:3) 纯化, 得到86, 为油状物 (100mg, 46%收率)。(MS: [M+H]⁺156.1)

[0738] 步骤5: B24

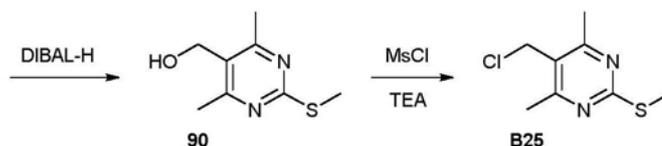


[0740] 按照程序F, 使用86 (95mg, 0.60mmol)、MeCN (8mL) 和亚硫酰氯 (0.10mL, 1.38mmol), 得到粗化合物B24, 为油状物 (97mg, 100%收率)。(MS: [M+H]⁺174.1)

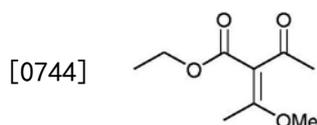
[0741] B25的制备



[0742]

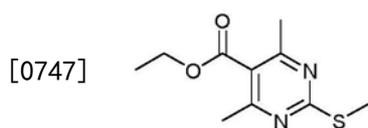


[0743] 步骤1: 酯88



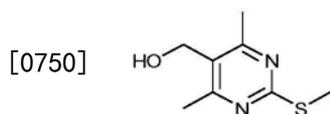
[0745] 将87 (2.0g, 11.6mmol)、碳酸铯 (6.2g, 19.0mmol) 在MeCN (20mL) 中的混合物在室温下搅拌3小时, 然后加入三氟甲磺酸甲酯 (1.4mL, 12.3mmol)。在70℃下搅拌过夜后, 将混合物用水 (20mL) 稀释, 并用EA (20mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到88, 为黄色油状物 (2g, 93%收率)。

[0746] 步骤2: 嘧啶89



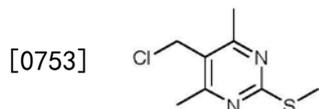
[0748] 向粗化合物88 (2.0g, 10.8mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液加入S-甲基异硫脲半硫酸盐 (5.99g, 21.6mmol) 和MeONa (1.16g, 21.6mmol)。在80℃下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并加入水 (10mL)。然后通过过滤收集固体, 得到89, 为白色固体 (1.0g, 41%收率)。(MS: [M+H]⁺227.2)

[0749] 步骤3: 醇90



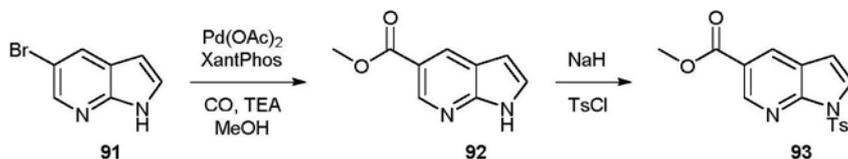
[0751] 按照程序D,使用89 (1.0g, 4.4mmol)、THF (10mL) 和DIBAL-H (1.5M甲苯溶液, 88mL, 13.2mmol), 并用15%NaOH水溶液 (1mL) 淬灭, 得到粗化合物90, 为白色固体 (0.7g, 87%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 185.1)

[0752] 步骤4: B25

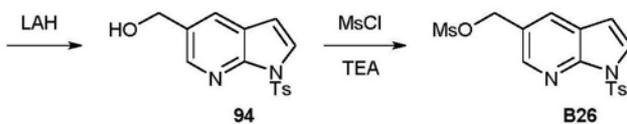


[0754] 按照用于B2的程序, 使用90 (235mg, 1.1mmol)、DCM (5mL)、TEA (0.34mL, 2.2mmol) 和MsCl (0.18mL, 2.2mmol), 并用水 (3mL) 淬灭, 得到粗化合物B25, 为黄色油状物 (258mg, 100%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 203.1)

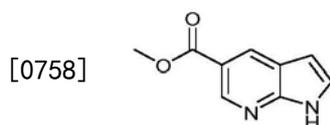
[0755] B26的制备



[0756]

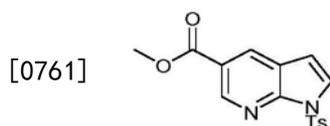


[0757] 步骤1: 酯92



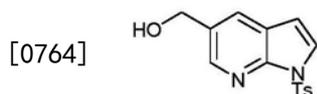
[0759] 将91 (3.0g, 15.2mmol)、Pd(OAc)₂ (342mg, 1.52mmol)、Xantphos (881mg, 1.52mmol) 和TEA (3.08g, 30.5mmol, 4.22mL) 在DMF (30mL) 和MeOH (15mL) 中的溶液在80°C、CO (50psi) 下搅拌10小时。过滤并除去MeOH后, 将混合物用EA (200mL) 稀释, 用水 (30mL × 3) 和盐水 (30mL × 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE = 1:5至1:2) 纯化, 得到92, 为黄色固体 (2.7g, 71%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 177.1)

[0760] 步骤2: 甲苯磺酸酯93



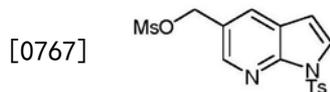
[0762] 在0°C下向92 (500mg, 2.84mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液分批加入NaH (81.8mg, 3.41mmol)。在15°C下搅拌10分钟后, 加入TsCl (650mg, 3.41mmol), 并将混合物在15°C下搅拌2小时, 然后加入冰。然后将混合物用EA (20mL × 2) 萃取, 并将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗化合物93, 为白色固体 (0.8g, 85%收率)。

[0763] 步骤3: 醇94



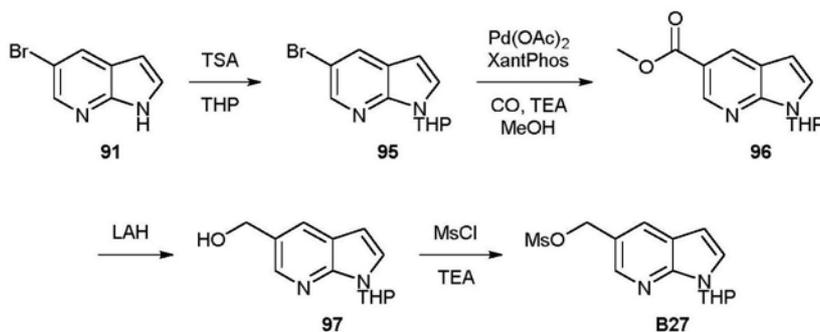
[0765] 按照程序E,使用93 (500mg, 1.51mmol)、THF (20mL) 和LAH (86mg, 2.27mmol), 并用水 (0.2mL) 淬灭, 得到粗化合物94, 为黄色油状物 (0.4g, 88%收率)。 (MS: [M+H]⁺303.1)

[0766] 步骤4: B26



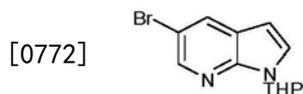
[0768] 按照用于B19的程序, 使用94 (800mg, 2.65mmol)、TEA (804mg, 7.95mmol, 1.10mL)、DCM (20mL) 和MsCl (364mg, 3.18mmol, 0.25mL), 然后将反应混合物用DCM (20mL) 稀释, 并用HCl (20mL) 和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗化合物B26, 为黄色油状物 (800mg, 80%收率)。

[0769] B27的制备



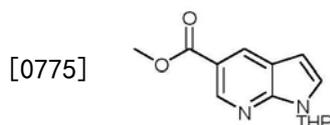
[0770]

[0771] 步骤1: 吡啉95



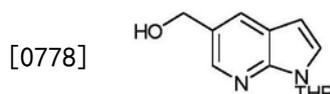
[0773] 将91 (900mg, 4.54mmol)、DHP (1.91g, 22.7mmol, 2.1mL) 和TSA (86mg, 0.45mmol) 在THF (5.00mL) 中的混合物在70℃下搅拌3小时。然后将混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5至1:1) 纯化, 得到95, 为黄色油状物 (900mg, 70%收率)。

[0774] 步骤2: 酯96



[0776] 按照用于92的程序, 使用95 (700mg, 2.48mmol)、Pd(OAc)₂ (83.5mg, 0.37mmol)、Xantphos (215mg, 0.37mmol)、TEA (753mg, 7.44mmol, 1.03mL)、DMF (10mL) 和MeOH (10mL) 在100℃下反应3小时, 并用硅胶柱色谱法纯化, 得到96, 为黄色油状物 (300mg, 46%收率)。 (MS: [M+H]⁺178.1)

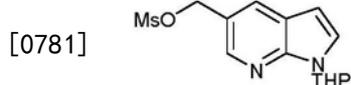
[0777] 步骤3: 醇97



[0779] 按照程序E, 使用96 (300mg, 1.15mmol)、THF (10mL) 和LAH (65mg, 1.72mmol), 并用水

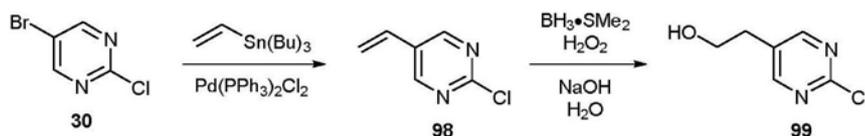
(0.2mL) 和固体硫酸钠淬灭, 得到粗化合物97, 为黄色油状物 (100mg, 37% 收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 150.1)

[0780] 步骤4: B27

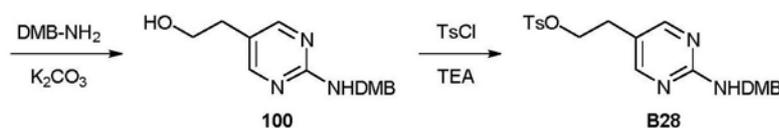


[0782] 按照用于B19的程序, 使用97 (90mg, 0.386mmol)、TEA (117mg, 1.16mmol, 0.16mL)、DCM (10mL) 和MsCl (53mg, 0.463mmol, 0.036mL), 得到粗化合物B27 (80mg, 66.6% 收率)。

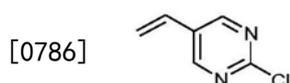
[0783] B28的制备



[0784]

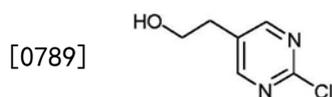


[0785] 步骤1: 嘧啶98



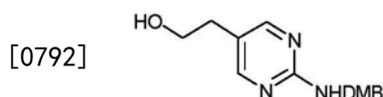
[0787] 按照用于31的程序, 使用30 (5.0g, 25.9mmol)、三丁基(乙烯基)锡 (9.02g, 28.4mmol, 8.3mL)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.81g, 2.58mmol) 和甲苯 (5mL) 在90℃下反应3小时, 用饱和氟化钾 (200mL) 淬灭, 并用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:100至1:20) 纯化, 得到98, 为浅黄色固体 (2.46g, 68% 收率)。

[0788] 步骤2: 醇99



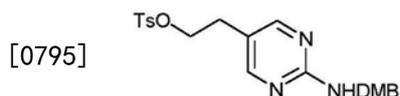
[0790] 在0℃下向98 (2.5g, 17.8mmol) 在THF (50mL) 中的溶液加入硼烷二甲基硫醚复合物 (10M, 1.78mL)。搅拌1小时后, 加入NaOH (2.10g, 52.5mmol), 并将混合物在16℃下搅拌16小时。然后加入饱和亚硫酸钠 (600mL), 并将混合物用EA (500mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1:10至1:5至1:2) 纯化, 得到99, 为白色固体 (1.00g)。

[0791] 步骤3: 嘧啶100



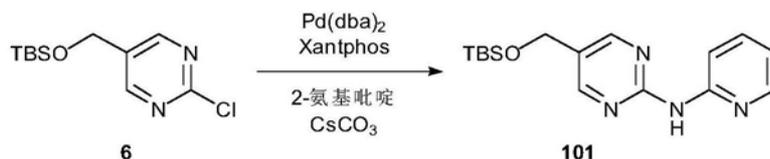
[0793] 向99 (1.0g, 6.31mmol) 在MeCN (10mL) 中的溶液加入碳酸钾 (1.05g, 7.57mmol) 和2,4-二甲基苄胺 (1.27g, 7.57mmol, 1.14mL)。在80℃下搅拌16小时后, 将混合物过滤并浓缩。然后将残余物溶解于EA (20mL), 并用5%柠檬酸水溶液洗涤。水层用EA (20mL) 萃取, 并将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗化合物100 (350mg)。 (MS: $[M+H]^+$ 290.1)

[0794] 步骤4: B28

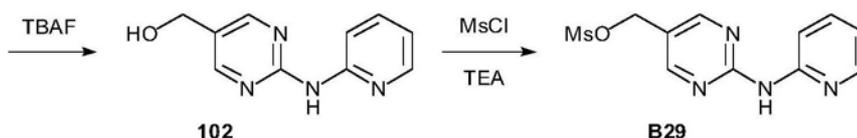


[0796] 按照用于B15的程序,使用100 (150mg, 0.52mmol)、DCM (5mL)、TsCl (297mg, 1.56mmol) 和TEA (157mg, 1.56mmol, 0.22mL),将反应混合物用DCM (50mL) 稀释,用水 (20mL) 和碳酸氢钠 (20mL×3) 洗涤,经碳酸氢钠干燥并浓缩,得到粗化合物B28 (300mg)。(MS: [M+H]⁺444.0)

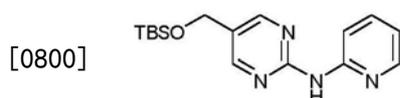
[0797] B29的制备



[0798]

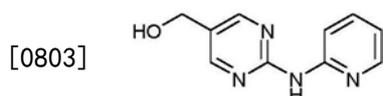


[0799] 步骤1: 嘧啶101



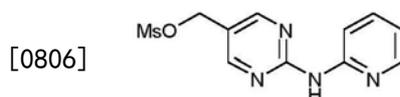
[0801] 将6 (300mg, 1.16mmol)、2-氨基吡啶 (142mg, 1.51mmol)、碳酸铯 (755mg, 2.32mmol)、Xantphos (268mg, 0.464mmol) 和Pd (dba)₂ (133mg, 0.232mmol) 在二氧六环 (6mL) 中的混合物在110℃下搅拌12小时。然后将混合物过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE = 1:20至1:10) 纯化,得到101,为黄色固体 (200mg, 55%收率)。(MS: [M+H]⁺316.9)

[0802] 步骤2: 醇102



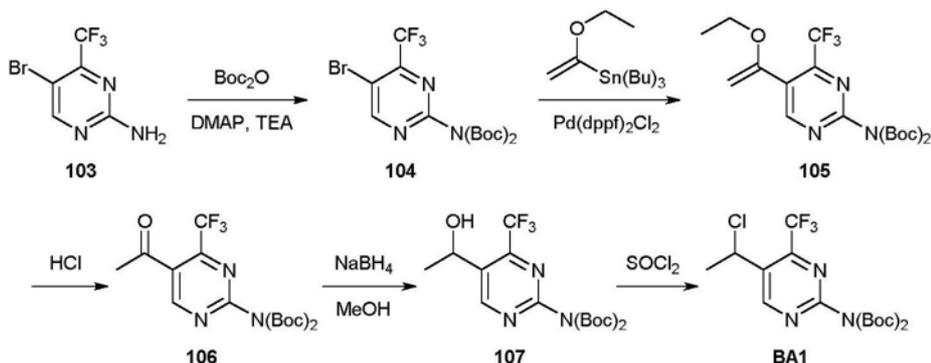
[0804] 向101 (200mg, 0.632mmol) 在THF (10mL) 中的溶液加入TBAF (1M, 1.26mL, 2.0eq)。在16℃下搅拌16小时后,浓缩混合物,并通过制备型HPLC纯化,得到102,为白色固体 (100mg, 78%收率)。(MS: [M+H]⁺203.0)

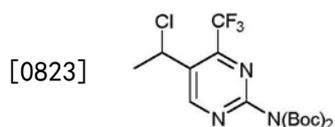
[0805] 步骤3: B29



[0807] 按照用于B19的程序,使用在THF (5mL) 中的102 (100mg, 0.495mmol)、TEA (150mg, 1.48mmol, 0.21mL) 和MsCl (113mg, 0.99mmol, 0.077mL),然后用DCM (100mL) 稀释,用水 (30mL) 和盐水 (50mL×2) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩得到粗化合物B29 (100mg)。

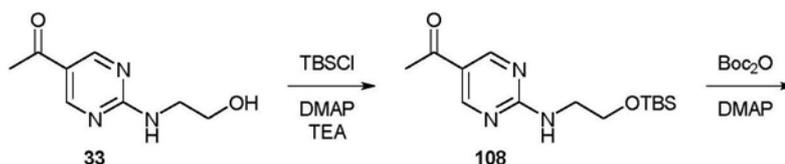
[0808] 制备BA1



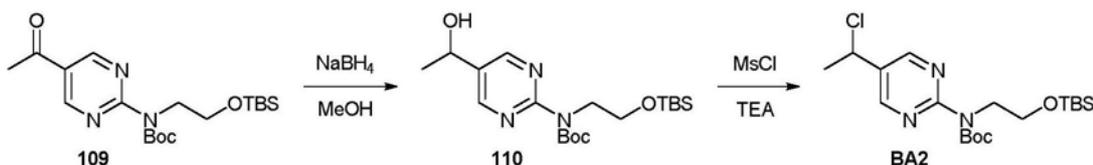


[0824] 按照程序F,使用107 (20mg, 0.049mmol)、MeCN (8mL) 和亚硫酸氯 (0.20mL, 2.75mmol),得到粗化合物BA1,为白色固体 (20mg, 100%)。(MS: [M+H]⁺426.1)

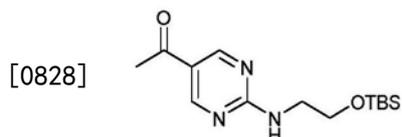
[0825] BA2的制备



[0826]

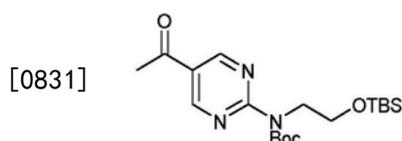


[0827] 步骤1: 甲硅烷基醚108



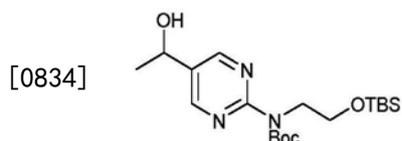
[0829] 向33 (220mg, 1.21mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液加入TEA (0.4mL, 2.78mmol)、DMAP (200mg, 1.64mmol) 和TBSCl (252mg, 1.67mmol)。在室温下搅拌16小时后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:3) 纯化,得到108,为黄色油状物 (287mg, 80%)。(MS: [M+H]⁺296.2)

[0830] 步骤2: 氨基甲酸酯109



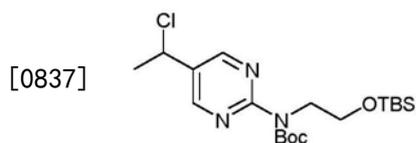
[0832] 向108 (220mg, 0.74mmol) 在THF (20mL) 中的溶液加入DMAP (59mg, 0.48mmol) 和二碳酸叔丁酯 (346mg, 1.58mmol)。在室温下搅拌16小时后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5) 纯化,得到109,为黄色油状物 (290mg, 99%)。(MS: [M+H]⁺396.2)

[0833] 步骤3: 醇110



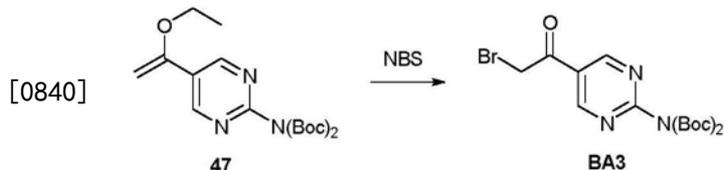
[0835] 向109 (280mg, 0.71mmol) 在THF (20mL) 和MeOH (2mL) 中的溶液加入硼氢化钠 (16mg, 0.42mmol)。在室温下搅拌3小时后,将混合物用EA (50mL) 稀释,用水 (20mL×3) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗化合物110,为黄色固体 (280mg, 100%)。(MS: [M+H]⁺398.2)

[0836] 步骤4: BA2



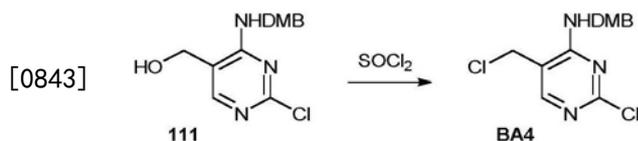
[0838] 按照用于B2的程序,使用110 (280mg, 0.70mmol)、DCM (10mL)、TEA (0.3mL, 2.1mmol) 和MsCl (0.08mL, 1.04mmol), 在室温下反应5小时,并用硅胶柱色谱法(EA:PE=1:5)纯化,得到BA2,为黄色固体(200mg, 68%)。(MS: [M+H]⁺416.2)

[0839] BA3的制备



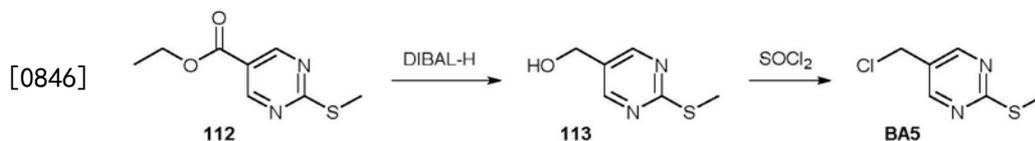
[0841] 在0℃下向47 (2.4g, 6.5mmol) 在THF (25mL) 和水 (9mL) 中的溶液加入NBS (1.17g, 6.5mmol)。搅拌1小时后,将混合物用水稀释,并用EA (20mL × 2) 萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,并浓缩,得到BA3,为黄色固体(2.69g, 100%)。(MS: [M+H]⁺416.1)

[0842] BA4的制备



[0844] 按照程序F,使用111 (70mg, 0.18mmol)、DCM (5mL) 和亚硫酰氯 (43mg, 0.36mmol), 得到粗化合物BA4,为白色固体(72mg, 100%)。(MS: [M+H]⁺328.1)

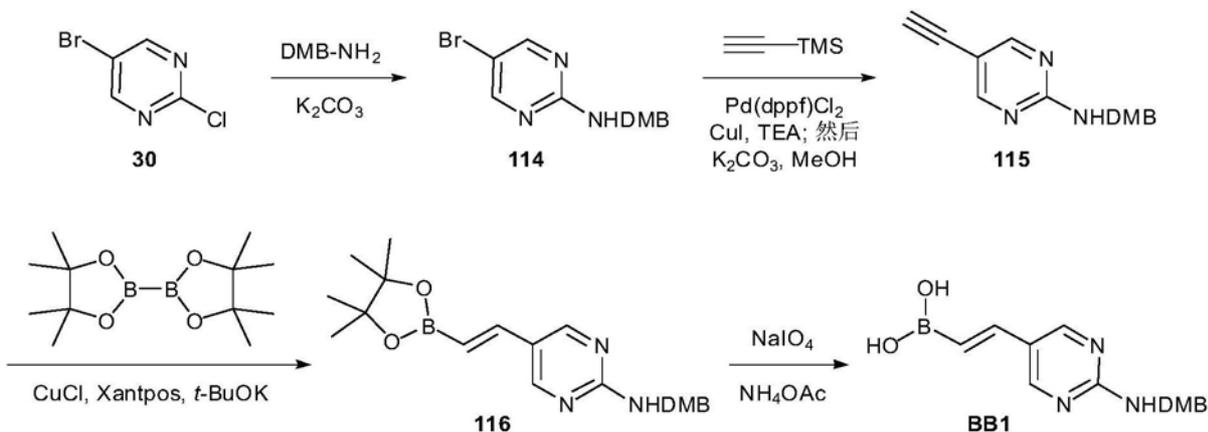
[0845] 制备BA5



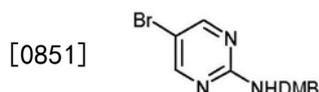
[0847] 通过与用于B6的基本上相同的方法制备。

[0848] BB1的制备

[0849]

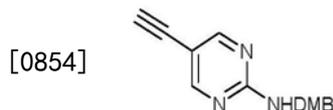


[0850] 步骤1: 嘧啶114



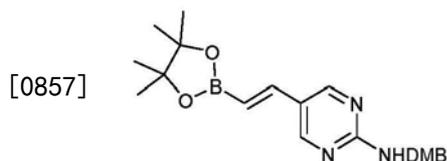
[0852] 将30 (5.5g, 33mmol)、2,4-二甲基苄胺 (5.5g, 33mmol) 和碳酸钾 (4.97g, 36mmol) 在 DMF (30mL) 中的混合物在 50°C 下搅拌 16 小时。然后将混合物冷却至室温, 并用水 (100mL) 稀释。通过过滤收集固体, 并从 EA/己烷 (1:4) 重结晶, 得到 114, 为白色固体 (9.4g, 88% 收率)。(MS: [M+H]⁺324.0)。

[0853] 步骤2: 炔烃 115



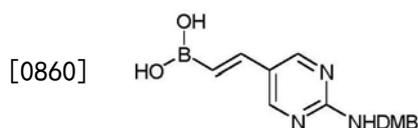
[0855] 将 114 (9.4g, 30mmol)、乙炔基三甲基硅烷 (3.5g, 36mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.1g, 1.5mmol)、CuI (285mg, 1.5mmol) 和 TEA (6.0g, 60mmol) 在 THF (30mL) 中的混合物在室温下搅拌 16 小时。然后过滤混合物, 用 EA (50mL) 稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物溶解于 MeOH (50mL), 并加入 K₂CO₃ (7.8g, 60mmol)。将混合物在室温下搅拌 5 小时, 然后过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5) 纯化, 得到 115, 为固体 (4.0g, 49% 收率)。(MS: [M+H]⁺270.1)。

[0856] 步骤3: 硼酸酯 116



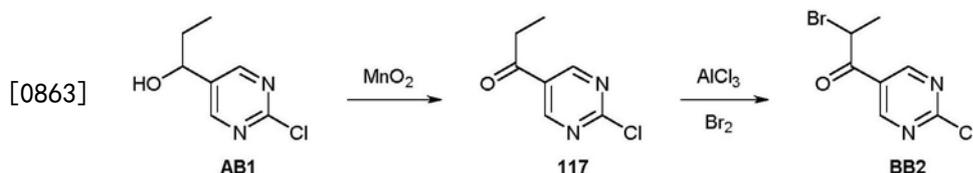
[0858] 向 115 在 THF (20mL) 中的溶液加入 CuCl (45mg, 0.45mmol)、双(频哪醇合)二硼 (4.5g, 18mmol)、Xantphos (1.3g, 2.25mmol)、叔丁醇钾 (100mg, 0.9mmol) 和 MeOH (960mg, 30.0mmol)。在室温下搅拌 2 小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:3) 纯化, 得到 116, 为白色固体 (3.5g, 29%)。(MS: [M+H]⁺398.2)。

[0859] 步骤4: BB1

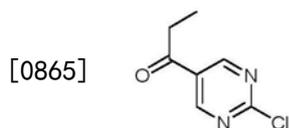


[0861] 将 116 (1.9g, 4.78mmol) 和过碘酸钠 (2.0g, 9.56mmol) 在丙酮 (10mL) 和水 (10mL) 中的混合物在室温下搅拌 16 小时。然后将混合物用 EA (100mL) 稀释, 用水 (50mL × 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:1) 纯化, 得到 BB1, 为白色固体 (600mg, 40%)。(MS: [M+H]⁺316.1)

[0862] BB2 的制备

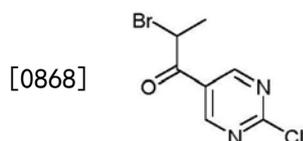


[0864] 步骤2: 酮 117



[0866] 向AB1 (280mg, 1.6mmol) 在丙酮(5mL)中的溶液加入活性二氧化锰(IV) (704mg, 8.0mmol)。在室温下搅拌3小时后,将混合物过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:5)纯化,得到117,为黄色固体(160mg, 59%)。(MS: [M+H]⁺171.0)

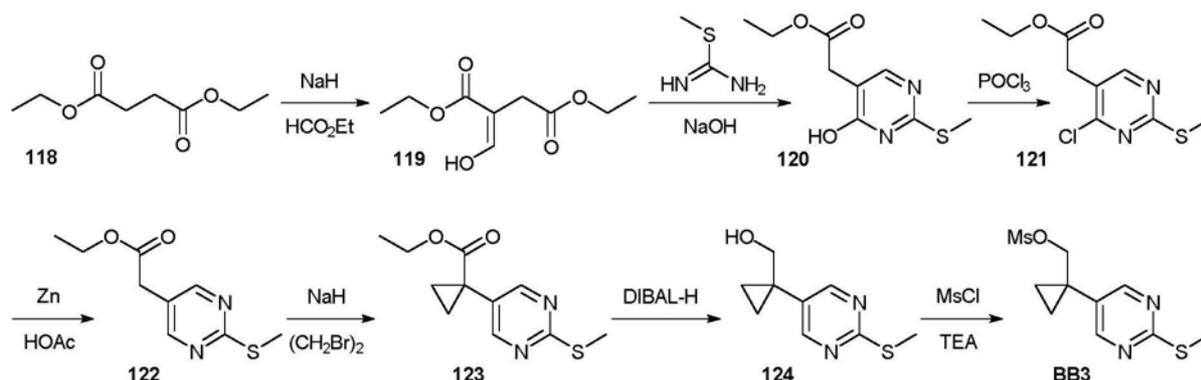
[0867] 步骤3:BB2



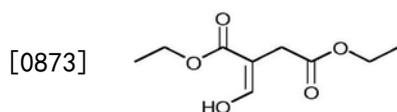
[0869] 向117 (120mg, 0.7mmol) 在四氯化碳(10mL)中的溶液加入溴(0.07mL, 1.4mmol)和氯化铝(19mg, 0.14mmol)。在室温下搅拌过夜后,将混合物用EA稀释,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:3)纯化,得到BB2,为黄色固体(110mg, 63%)。(MS: [M+H]⁺249.1)

[0870] BB3的制备

[0871]

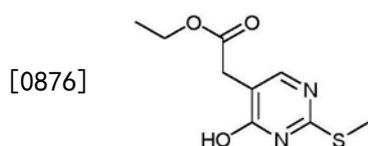


[0872] 步骤1:酯119



[0874] 向NaH(2.75g, 114mmol) 在Et₂O(75mL)中的混合物加入118(20g, 114mmol)和甲酸乙酯(10.2g, 138mmol)在EtOH(20mL)中的溶液。在室温下搅拌过夜后,加入水(50mL),并分离层。水层用2M HCl中和,并用醚(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,得到粗化合物119(12g, 52%)。(MS: [M+H]⁺203.1)

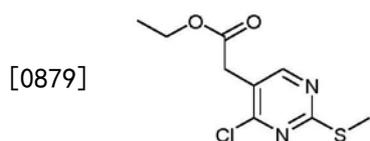
[0875] 步骤2:嘧啶120



[0877] 向粗化合物119(53.4g, 0.26mol)和S-甲基异硫脲半硫酸盐(36.8g, 0.264mol)在水(240mL)中的溶液加入在水(60mL)中的NaOH(15.8g, 0.40mol)。在100℃下搅拌1小时后,将混合物用乙酸中和。通过过滤收集固体,用水洗涤,并干燥,得到120(32.6g, 55%收率)。

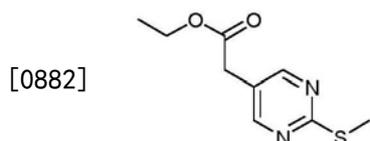
(MS: [M+H]⁺229.1)

[0878] 步骤3: 嘧啶121



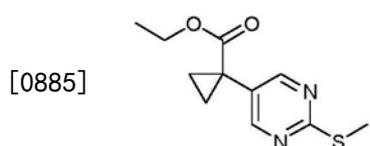
[0880] 将120 (28.8g, 0.128mol) 在磷酸氯 (240mL) 中的混合物在回流下搅拌4小时。冷却至室温后, 将混合物浓缩, 用苯共蒸发两次, 并通过硅胶柱色谱法 (EA: 己烷=1:3) 纯化, 得到121, 为黄色油状物 (29.7g, 94% 收率)。 (MS: [M+H]⁺247.1)

[0881] 步骤4: 嘧啶122



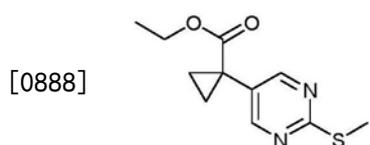
[0883] 向121 (2.6g, 10mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液加入锌粉 (2.6g, 40mmol) 和HOAc (2mL)。在室温下搅拌过夜后, 将混合物过滤并浓缩。残余物溶解于EA (30mL), 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到122, 为黄色油状物 (1.2g, 56% 收率)。 (MS: [M+H]⁺213.1)

[0884] 步骤5: 嘧啶123



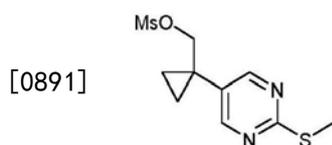
[0886] 向122 (500mg, 2.44mmol) 和NaH (142mg, 3.6mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物加入1,2-二溴乙烷 (900mg, 4.8mmol)。在室温下搅拌过夜后, 将混合物用EA (10mL) 稀释, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA: PE=1:5) 纯化, 得到123, 为黄色油状物 (240mg, 41%)。 (MS: [M+H]⁺239.1)

[0887] 步骤7: 醇124



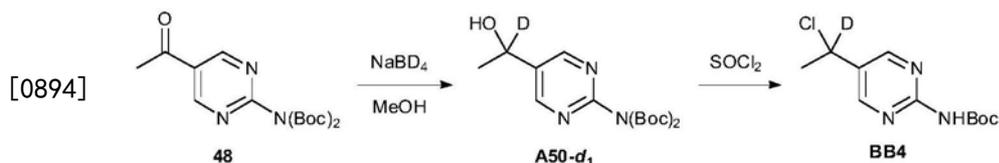
[0889] 通过使用程序D制备。

[0890] 步骤7: BB3

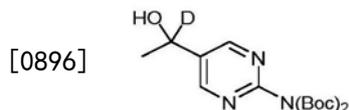


[0892] 通过与用于B20的基本上相同的方法制备。 (MS: [M+H]⁺275.1)

[0893] BB4的制备

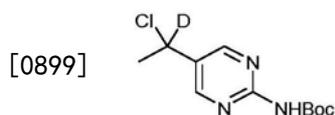


[0895] 步骤1:醇A50-d₁



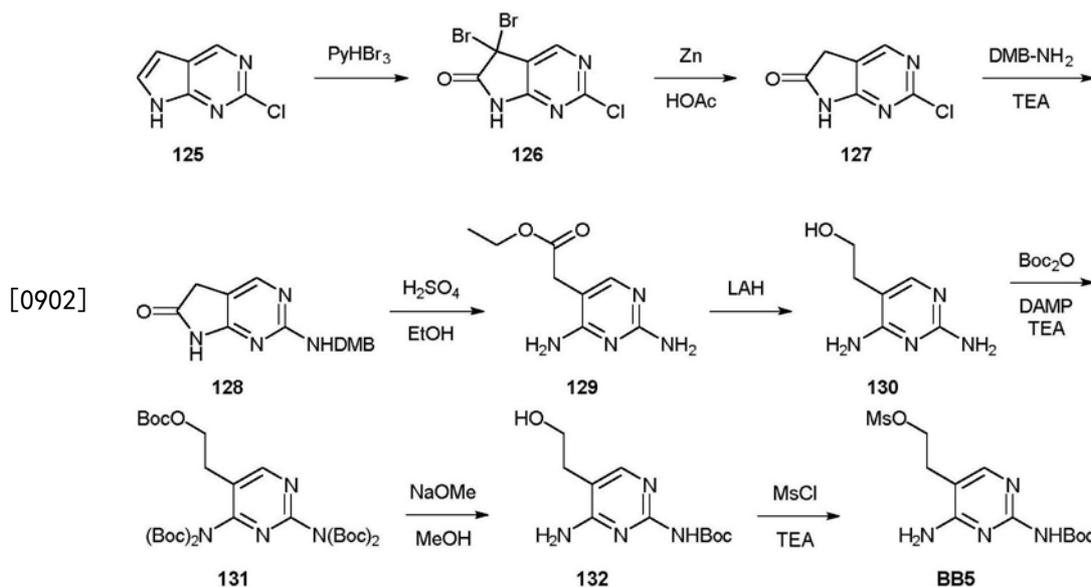
[0897] 通过与用于A50的基本上相同的方法使用48、硼氘化钠、THF和MeOD制备。(MS: [M+H]⁺341.2)

[0898] 步骤3:BB4

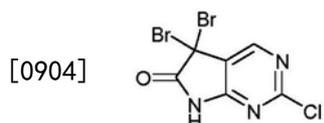


[0900] 按照程序G,使用A50-d₁ (80mg, 0.23mmol)、DCM (5mL) 和亚硫酰氯 (55mg, 0.47mmol),得到粗化合物BB4 (60mg, 100%)。(MS: [M+H]⁺259.1)

[0901] BB5的制备

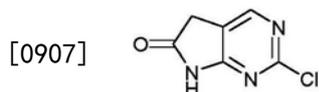


[0903] 步骤1:二溴化物126



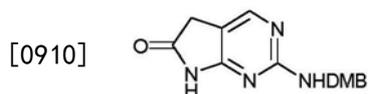
[0905] 向125 (2.0g, 13.02mmol) 在叔丁醇 (100mL) 中的混合物加入三溴化吡啶鎓 (25.0g, 78.1mmol)。在室温下搅拌16小时后,浓缩混合物,并将残余物溶解于EA (100mL),用盐水 (50mL×3) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=2:1) 纯化,得到126,为固体 (3.5g, 82%)。(MS: [M+H]⁺327.8)

[0906] 步骤2:氯化物127



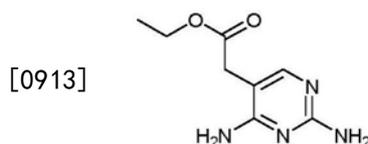
[0908] 向126 (3.5g, 10.7mmol) 在HOAc (50mL) 中的混合物加入Zn粉 (7.0g, 107mmol)。在室温下搅拌2小时后, 浓缩混合物, 并将残余物溶解于EA (100mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL×3)、盐水 (50mL×3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA: PE=1:2) 纯化, 得到127, 为固体 (1.3g, 72%)。 (MS: [M+H]⁺170.0)

[0909] 步骤3: 胺128



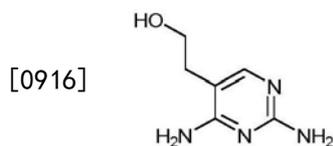
[0911] 向127 (600mg, 3.54mmol) 和2,4-二甲基苄胺 (887mg, 5.31mmol) 在正丁醇 (10mL) 中的混合物加入TEA (716mg, 7.08mmol)。在130℃、微波辐射下搅拌30分钟后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA: PE=1:1) 纯化, 得到128, 为白色固体 (700mg, 66%)。 (MS: [M+H]⁺301.1)

[0912] 步骤4: 酯129



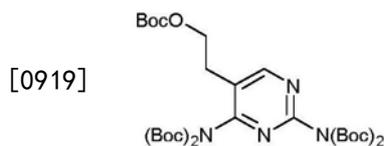
[0914] 向128 (700mg, 2.33mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液加入浓H₂SO₄ (0.5mL)。在80℃下搅拌30分钟后, 将混合物用EA (100mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 用盐水 (30mL×3) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗化合物129 (280mg, 61% 收率)。 (MS: [M+H]⁺301.1)

[0915] 步骤5: 醇130



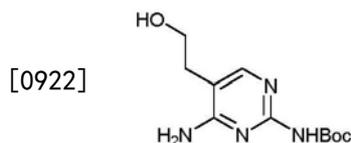
[0917] 通过使用程序E制备。

[0918] 步骤6: 氨基甲酸酯131



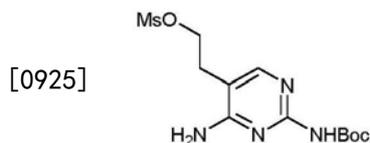
[0920] 通过与用于74的基本上相同的方法制备。

[0921] 步骤7: 醇132



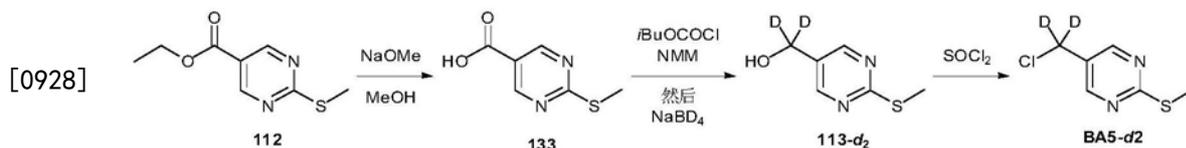
[0923] 通过与用于75的基本上相同的方法制备。

[0924] 步骤8: BB5

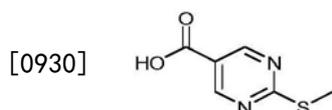


[0926] 通过使用与用于B20的基本上相同的方法制备。(MS: [M+H]⁺333.1)

[0927] BA5-d₂的制备

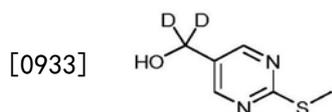


[0929] 步骤1:酸133



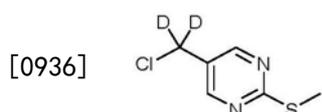
[0931] 向112 (1.0g, 5mmol) 在MeOH (15mL) 中的溶液加入1N NaOH溶液 (6mL)。在室温下搅拌1小时后, 浓缩混合物, 并加入浓HCl (0.5mL)。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并干燥, 得到133, 为黄色固体 (811mg, 95%)。 (MS: [M+H]⁺171.1)

[0932] 步骤2:醇113-d₂



[0934] 按照用于A38的程序, 使用133 (1.18g, 6.9mmol)、NMM (695mg, 6.9mmol)、THF (20mL)、氯甲酸异丁酯 (1.13g, 8.25mmol)、硼烷化钠 (289mg, 6.9mmol) 和氘水 (0.5mL), 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5) 纯化, 得到113-d₂, 为浅黄色固体 (290mg, 25%)。 (MS: [M+H]⁺159.1)

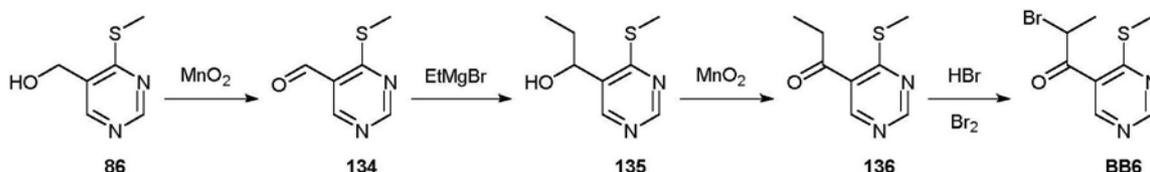
[0935] 步骤3:BA5-d₂



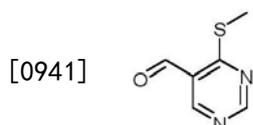
[0937] 通过与用于A50的基本上相同的方法制备。(MS: [M+H]⁺177.1)

[0938] BB6的制备

[0939]

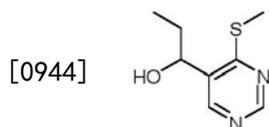


[0940] 步骤1:醛134



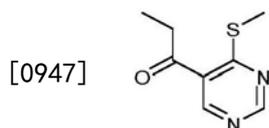
[0942] 通过与用于8的基本上相同的方法制备。(MS: [M+H]⁺155.0)。

[0943] 步骤1:醇135



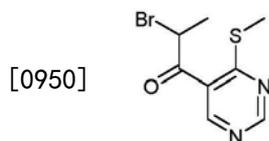
[0945] 通过与用于AA2的基本上相同的方法制备。

[0946] 步骤1: 酮136



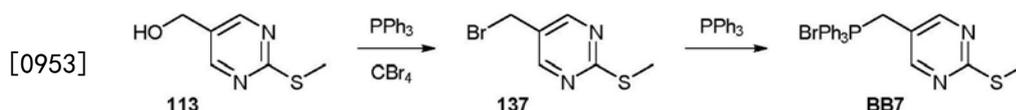
[0948] 通过与用于8的基本上相同的方法制备。

[0949] 步骤1: BB6

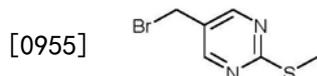


[0951] 通过与用于BB2的基本上相同的方法制备。(MS: $[M+H]^+$ 261.0)

[0952] BB7的制备

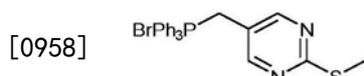


[0954] 步骤1: 溴化物137



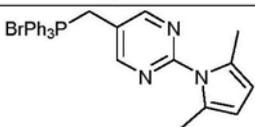
[0956] 向113 (1.02g, 6.53mmol) 和PPh₃ (3.4g, 13.1mmol) 在DCM (50mL) 中的混合物加入四溴化碳 (4.3g, 13.1mmol)。在室温下搅拌16小时后, 将混合物用DCM稀释, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:20) 纯化, 得到137, 为淡黄色油状物 (900mg, 63%)。 (MS: $[M+H]^+$ 219.0)

[0957] 步骤2: BB7



[0959] 将137 (255mg, 1.16mmol) 和PPh₃ (457mg, 1.75mmol) 在甲苯 (15mL) 中的混合物在110℃下搅拌16小时。然后将混合物冷却并过滤, 得到BB7, 为白色固体 (476mg, 44%)。 (MS: $[M-Br]^+$ 401.1)

[0960] 以下化合物通过与用于BB7的基本上相同的方法制备。

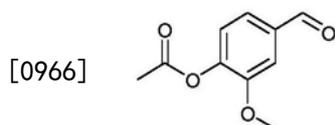
中间体	结构	MS
[0961] BB8		$[M+H]^+$ 528.1

[0962] C的制备

[0963] C1的制备

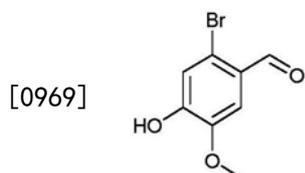


[0965] 步骤1: 乙酸酯139



[0967] 向138 (50.0g, 329mmol) 在DCM (250mL) 中的溶液加入乙酸酐 (37.5mL, 399mmol) 和 Py (32mL, 79mmol)。在室温下搅拌18小时后, 加入水 (100mL), 并将混合物用EA (100mL × 3) 萃取。合并的有机层用1N HCl溶液 (100mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩, 得到粗化合物139 (60.0g, 94% 收率)。 (MS: [M+H]⁺195.2)

[0968] 步骤2: 溴化物140

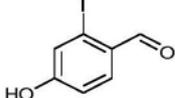


[0970] 在0℃下向139 (5.0g, 25.5mmol) 和溴化钾 (10.0g, 85mmol) 在水 (50mL) 中的悬浮液逐滴加入溴 (1.5mL, 28.5mmol)。在室温下搅拌15小时后, 通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并干燥, 得到粗化合物140, 为白色固体 (6.0g, 87% 收率)。 (MS: [M+H]⁺274.1)

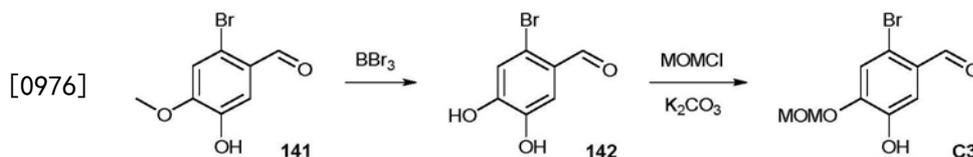
[0971] 步骤3: C1

[0972] 将140 (66g, 243mmol) 在6N HCl水溶液 (1.0L) 中的混合物在90℃下搅拌10小时, 然后冷却至室温。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并干燥, 得到C1, 为白色固体 (50g, 90% 收率)。 (MS: [M+H]⁺232.2)

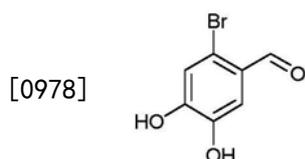
[0973] 以下化合物通过与用于C1的基本上相同的方法制备。

中间体	结构	MS
[0974] C2		[M+H] ⁺ 248.9

[0975] C3的制备



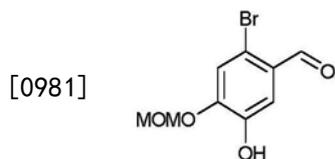
[0977] 步骤1: 邻苯二酚142



[0979] 在0℃下向141 (30g, 130mmol) 在DCM (500mL) 中的溶液逐滴加入三溴化硼 (65.3g,

261mmol)。在室温下搅拌16小时后,加入MeOH(100mL),并浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法(MeOH:DCM=1:15)纯化,得到142,为固体(12g,42%收率)。(MS: [M+H]⁺218.2)

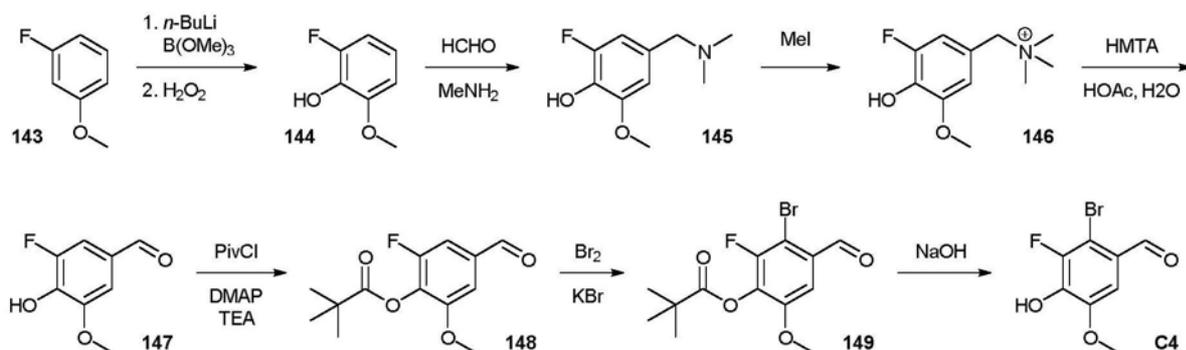
[0980] 步骤2C3



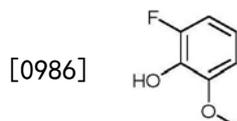
[0982] 在室温下向142(4.32g,20mmol)和碳酸钾(4.14g,30mmol)在丙酮(20mL)中的悬浮液逐滴加入MOMCl(1.7g,22mmol)。在室温下搅拌12小时后,加入饱和氯化铵水溶液(20mL),并将混合物用EA(50mL×3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:4)纯化,得到C3,为油状物(2.2g,42%收率)。(MS: [M+H]⁺262.2)

[0983] C4的制备

[0984]

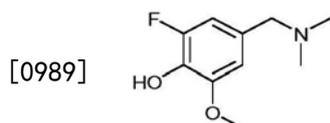


[0985] 步骤1:苯酚144



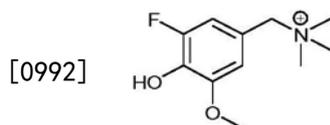
[0987] 在-78℃下在1小时内向143(100g,794mmol)在THF(800mL)中的溶液逐滴加入n-BuLi(2.5M于THF中,300mL,7.5mol)。搅拌2小时后,在1小时内逐滴加入在THF(200mL)中的硼酸三甲酯(90mL,807mmol),并将混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后在0℃下加入HCl溶液(2N,1.0L)和30%过氧化氢(100mL,880mmol)。在室温下搅拌过夜后,加入饱和硫代硫酸钠溶液(200mL),并将混合物用MTBE(800mL×2)萃取。合并的有机层用水(300mL×2)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩得到144(54.9g,49%收率)。(MS: [M+H]⁺143.1)

[0988] 步骤2:胺145



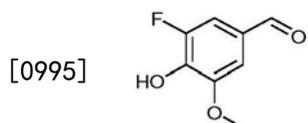
[0990] 向144(54.9g,387mmol)在EtOH(400mL)中的溶液加入甲胺水溶液(40wt.%,82.4g,767mmol)和甲醛水溶液(37wt.%,49mL,767mmol)。在回流下搅拌2小时后,将混合物冷却至室温并浓缩。残余物用乙醚(200mL)研磨,并通过过滤收集固体,得到145,为白色固体(73.0g,95%收率)。(MS: [M+H]⁺200.2)

[0991] 步骤3:铵盐146



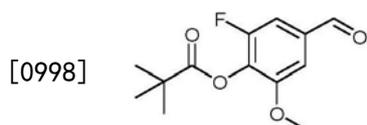
[0993] 向145 (73.0g, 380mmol) 在氯仿 (900mL) 中的溶液加入MeI (380mL)。在室温下搅拌过夜后,通过过滤收集固体,得到粗化合物146,为灰白色固体 (124g, 95%收率)。

[0994] 步骤4:醛147



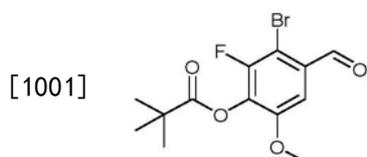
[0996] 在回流下向146 (124g, 362mmol) 在HOAc (300mL) 和水 (300mL) 中的溶液加入HMTA (196g, 1.4mol)。搅拌2小时后,加入浓HCl溶液 (80mL),并将混合物搅拌5分钟,冷却,并用MTBE (800mL×3) 萃取。合并的有机层用水 (800mL×2) 洗涤,经无水硫酸镁干燥,并浓缩,得到147,为白色固体 (46g, 75%收率)。

[0997] 步骤5:新戊酰酯148



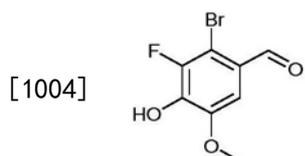
[0999] 在0°C下向147 (46g, 271mmol)、TEA (90mL, 649mmol) 和DMAP (1.65g, 13.5mmol) 在DCM (500mL) 中的溶液加入新戊酰氯 (39mL, 325mmol)。在室温下搅拌2小时后,将混合物用DCM (200mL) 稀释,用水 (100mL×3) 洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:20) 纯化,得到148,为黄色固体 (62g, 91%收率)。(MS: [M+H]⁺254.1)

[1000] 步骤6:溴化物149



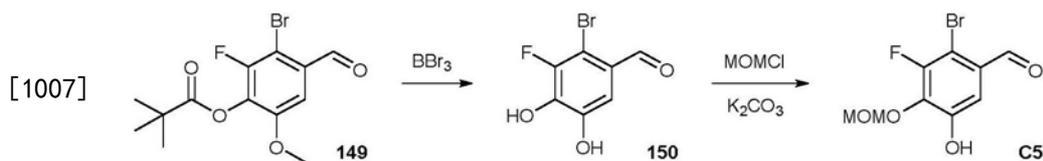
[1002] 按照用于140的程序,使用148 (10.0g, 39.4mmol)、溴化钾 (32.7g, 275mmol)、水 (100mL) 和溴 (12mL, 236mmol),得到粗化合物149,为黄色固体 (26.3g, 99%收率)。(MS: [M+H]⁺334.1)

[1003] 步骤7:C4



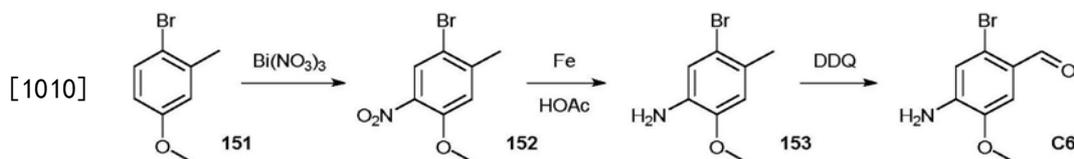
[1005] 向149 (333mg, 1mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液加入NaOH水溶液 (4N, 1mL, 4mmol)。在回流下搅拌过夜后,将混合物冷却至室温,用6N HCl水溶液酸化至pH 5,并用DCM (20mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩得到粗化合物C4,为黄色固体 (195mg, 78%收率)。(MS: [M+H]⁺249.0)

[1006] C5的制备

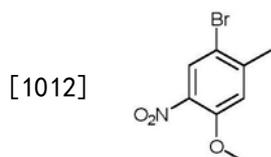


[1008] 通过与用于C3的基本上相同的方法制备得到C5 (MS: $[M+H]^+$ 280.2)

[1009] C6的制备

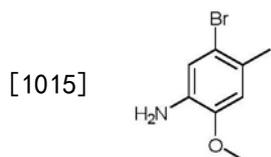


[1011] 步骤1:硝基芳烃152



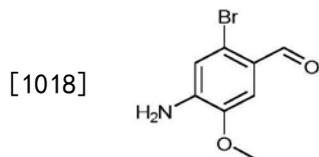
[1013] 在室温下向151 (2.5g, 12.5mmol) 在DCE (20mL) 中的悬浮液加入硝酸铋五水合物 (7.28g, 15mmol)。在80℃下搅拌过夜后,将混合物冷却至室温,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:10)纯化,得到152,为浅黄色固体 (1.19g, 39%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 246.0)

[1014] 步骤2:苯胺153



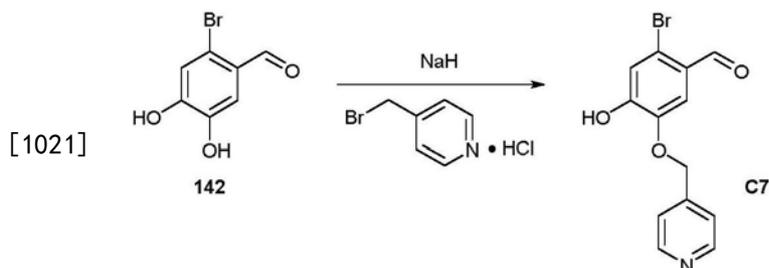
[1016] 在室温下向152 (1.19g, 4.86mmol) 和铁粉 (0.82g, 14.6mmol) 在水 (1.2mL) 中的悬浮液加入HOAc (2.8mL)。在100℃下搅拌4小时后,将混合物冷却至室温并浓缩。然后加入氢氧化钾水溶液 (10%, 20mL), 并过滤混合物,用EA (10mL×3) 萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:10)纯化,得到153,为白色固体 (0.63g, 60%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 216.0)

[1017] 步骤3:C6



[1019] 在0℃下向153 (0.63g, 2.92mmol) 在MeOH (24mL)、THF (1.5mL) 和水 (6.0mL) 中的溶液加入DDQ (1.99g, 8.77mmol)。在室温下搅拌15分钟后,将混合物用EA (20mL×3) 萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:5)纯化,得到C6,为棕色固体 (390mg, 58%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 230.0)

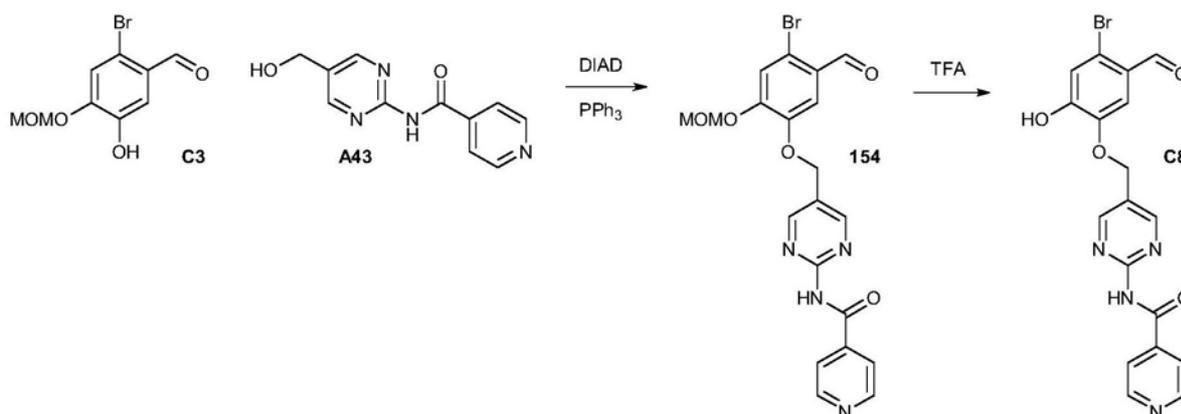
[1020] C7的制备



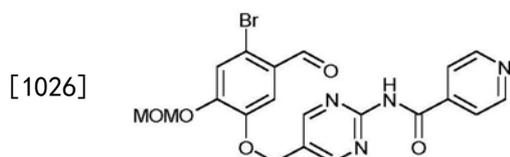
[1022] 在0℃下向142 (217mg, 1mmol) 在DMF (8mL) 中的溶液加入NaH (120mg, 3mmol), 并在25℃下搅拌30分钟, 然后在0℃下加入4-(溴甲基)吡啶盐酸盐 (252mg, 1mmol)。在25℃下搅拌过夜后, 在0℃下加入MeOH (1mL), 将混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化, 得到C7, 为黄色固体 (100mg, 35%收率)。 (MS: [M+H]⁺308.1)

[1023] C8的制备

[1024]

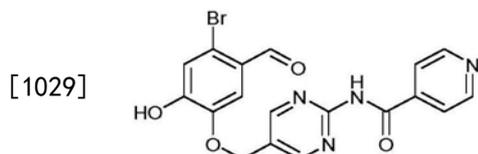


[1025] 步骤1: 醛154



[1027] 在室温下向A43 (200mg, 0.87mmol) 在THF (3mL) 中的溶液加入C3 (190mg, 0.73mmol)、PPh₃ (455mg, 1.74mmol) 和DIAD (351mg, 1.74mmol)。在30℃下搅拌过夜后, 将混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化, 得到154, 为黄色固体 (100mg, 29%收率)。 (MS: [M+H]⁺473.1)

[1028] 步骤2: C8

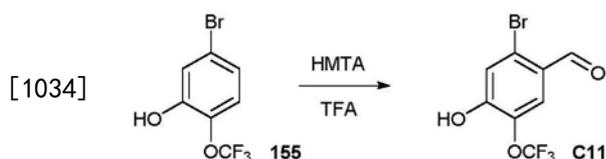


[1030] 在0℃下向154 (50mg, 0.11mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液逐滴加入TFA (0.4mL)。在室温下搅拌20分钟后, 将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化。通过过滤收集固体, 用水 (3mL) 洗涤, 并干燥得到粗化合物C8, 为黄色固体 (23mg, 50%收率)。 (MS: [M+H]⁺429.0)

[1031] 以下化合物通过与用于C8的基本上相同的方法制备。

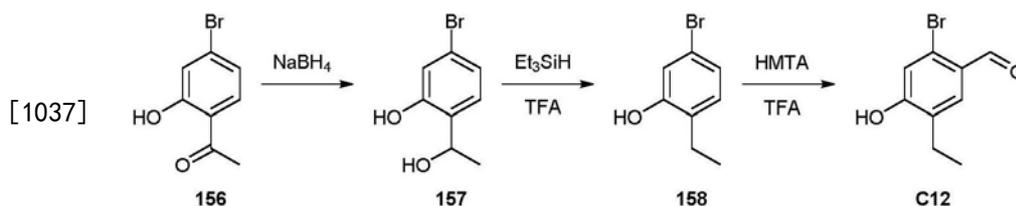
中间体	结构	MS
[1032] C9		$[M+H]^+$ 428.0
C10		$[M+H]^+$ 428.0

[1033] C11的制备

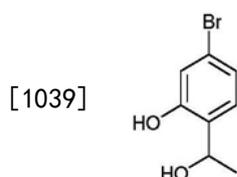


[1035] 将155 (52mg, 0.2mmol)、HMTA (56mg, 0.4mmol) 和TFA (1ml) 的溶液在70℃下搅拌3小时。然后浓缩混合物,并将残余物溶解于EA (10mL),用饱和碳酸钠水溶液 (10mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (DCM) 纯化,得到C11,为黄色固体 (10mg, 17%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 286.3)

[1036] C12的制备

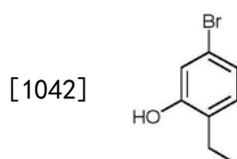


[1038] 步骤1:醇157



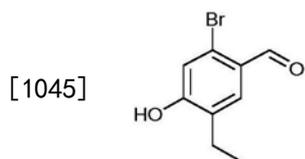
[1040] 按照程序C,使用156 (2.0g, 9.3mmol)、MeOH (10mL) 和硼氢化钠 (0.2g, 5.3mmol), 将反应混合物用EA (50mL) 稀释,用水 (50mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩得到157,为黄色固体 (2g, 100%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 215.1)

[1041] 步骤2:苯酚158



[1043] 将157 (0.5g, 2.3mmol)、DCM (5mL)、三乙基硅烷 (0.7mL, 4.6mmol) 和TFA (1mL) 的溶液在室温下搅拌过夜,然后浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化,得到158,为黄色油状物 (0.3g, 60%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 201.2)

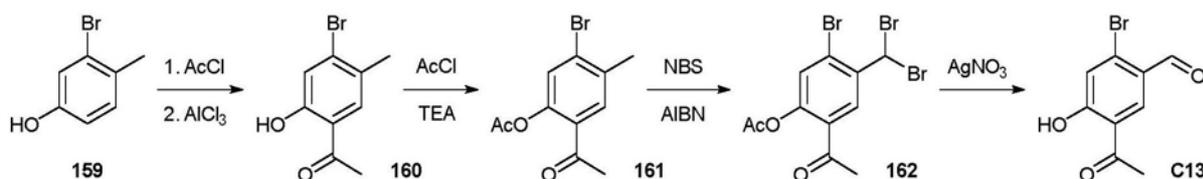
[1044] 步骤3:C12



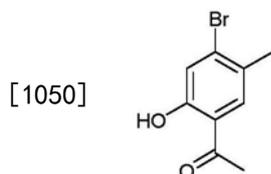
[1046] 将158 (0.1g, 0.5mmol)、TFA (3mL) 和HMTA (0.14g, 1.0mmol) 的溶液在105℃下搅拌30分钟, 然后用EA (100mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠 (20mL × 2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化, 得到C12, 为黄色油状物 (30mg, 30%收率)。(MS: [M+H]⁺229.2)

[1047] C13的制备

[1048]

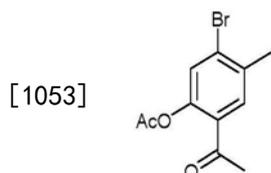


[1049] 步骤1: 酮160



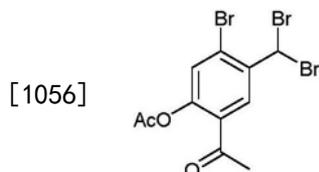
[1051] 将159 (5.0g, 26.7mmol) 和乙酰氯 (10.5g, 134mmol) 的混合物在60℃下搅拌1小时, 然后在室温下加入氯化铝 (5.4g, 40.1mmol)。在160℃下搅拌2小时后, 将混合物冷却至室温, 倒入到饱和氯化铵溶液 (50mL) 中, 并用EA (50mL × 5) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩得到粗化合物160, 为灰白色固体 (5.5g, 90%收率)。(MS: [M+H]⁺229.0)

[1052] 步骤2: 乙酸酯161



[1054] 在室温下向160 (3.0g, 13.1mmol) 和TEA (2.6g, 26.2mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液逐滴加入乙酰氯 (1.54g, 19.6mmol)。搅拌1小时后, 将混合物倒入到饱和氯化铵溶液 (20mL) 中, 并用EA (50mL × 5) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化, 得到161, 为灰白色固体 (3.3g, 93%收率)。

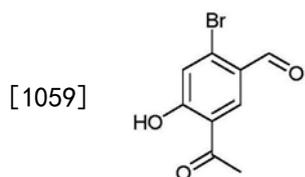
[1055] 步骤3: 溴化物162



[1057] 向161 (2.0g, 7.4mmol) 在四氯化碳 (15mL) 中的溶液加入NBS (2.6g, 14.7mmol) 和AIBN (200mg, 1.2mmol)。在90℃下搅拌16小时后, 将混合物冷却, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法

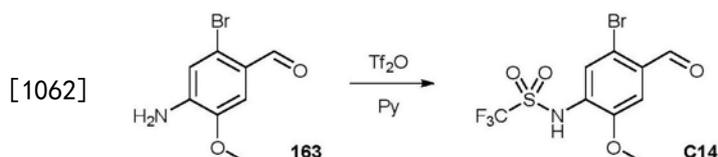
(EA:PE=1:10) 纯化,得到162,为灰白色固体(3.0g,94%收率)。

[1058] 步骤4:C13



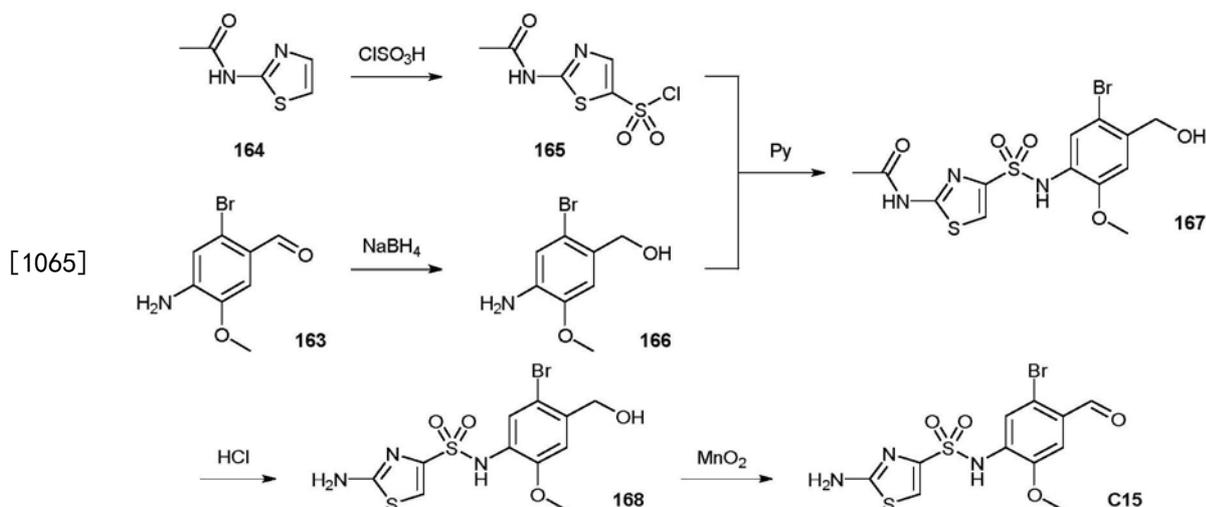
[1060] 向162(3.0g,6.9mmol)在EtOH(30mL)中的溶液逐滴加入硝酸银(5.9g,34.9mmol)在水(20mL)中的溶液。在75℃下搅拌16小时后,将混合物用EA(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:8)纯化,得到C13,为灰白色固体(1.6g,94%收率)。(MS:[M+H]⁺243.0)

[1061] C14的制备

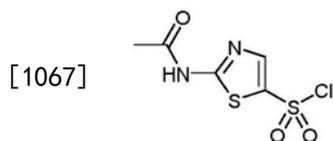


[1063] 在0℃下向163(230mg,1.0mmol)和Py(0.25ml,3.1mmol)在DCM(5mL)中的溶液逐滴加入三氟甲磺酸酐(338mg,1.2mmol)。在室温下搅拌过夜后,浓缩混合物,并通过制备型TLC(MeOH:DCM=1:20)纯化,得到C14,为黄色固体(303mg,84%收率)。(MS:[M+H]⁺362.0)

[1064] C15的制备



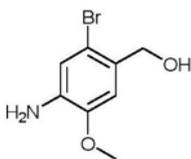
[1066] 步骤1:磺酰氯165



[1068] 向氯磺酸(4.1g,35.2mmol)分批加入164(1.0g,7.04mmol)。在100℃下搅拌16小时后,将混合物冷却至室温,倒入到冰水(100mL)中,并用EA(50mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:5)纯化,得到165,为黄色固体(100mg,6%收率)。(MS:[M+H]⁺241.0)

[1069] 步骤2:醇166

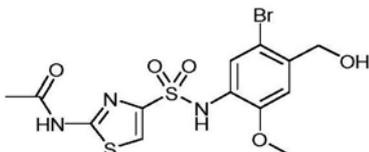
[1070]



[1071] 按照程序C,使用163 (671mg, 2.92mmol)、MeOH (3mL) 和硼氢化钠 (220mg, 5.84mmol),用饱和碳酸氢钠水溶液 (3mL) 和水 (5mL) 后处理,用EA (30mL×3) 萃取,合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:3 至1:2) 纯化,得到166,为淡黄色固体 (550mg, 81%收率)。(MS: [M+H]⁺232.0)

[1072] 步骤3:磺酰胺167

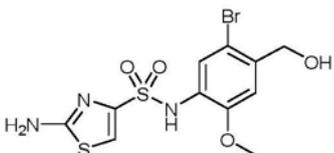
[1073]



[1074] 向165 (100mg, 0.41mmol) 在Py (2mL) 中的溶液加入166 (230mg, 1.0mmol)。在室温下搅拌16小时后,将混合物用1N HCl溶液酸化至pH 7,并用EA (30mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到167,为黄色固体 (130mg, 72%收率)。(MS: [M+H]⁺436.0)

[1075] 步骤4:醇168

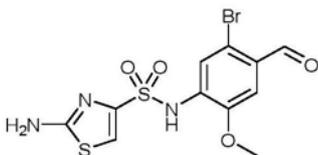
[1076]



[1077] 在室温下向167 (130mg, 0.30mmol) 在EtOH (2mL) 中的溶液加入HCl (4M于1,4-二氧六环中, 2mL, 8.0mmol)。在80℃下搅拌2小时后,将混合物冷却至室温,用1N NaOH水溶液碱化至pH 9,并用EA (50mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化,得到168,为淡黄色固体 (100mg, 85%收率)。(MS: [M+H]⁺394.0)

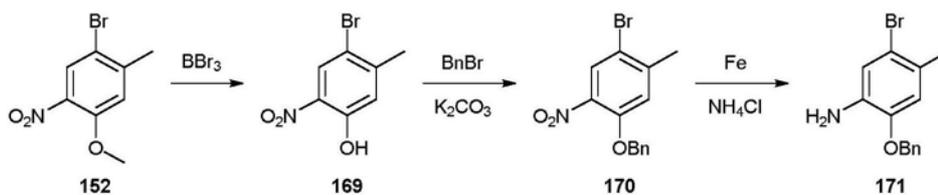
[1078] 步骤5:C15

[1079]

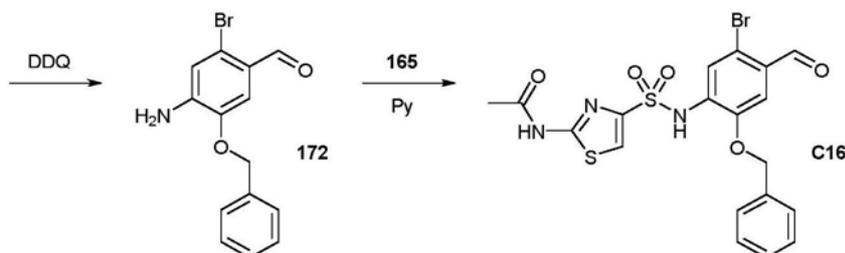


[1080] 向168 (100mg, 0.25mmol) 在DMF (2mL) 和DCM (5mL) 中的溶液加入活性二氧化锰 (IV) (376mg, 4.33mmol)。在室温下搅拌2小时后,通过硅藻土垫过滤混合物,并浓缩得到C15,为黄色固体 (80mg, 81%收率)。(MS: [M+H]⁺392.0)

[1081] C16的制备

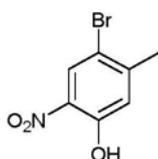


[1082]



[1083] 步骤1: 苯酚169

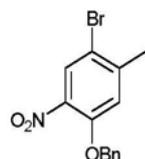
[1084]



[1085] 在 -78°C 下向152 (2.5g, 10.2mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液逐滴加入三溴化硼 (3.0mL, 30.5mmol)。在室温下搅拌过夜后,在 0°C 下加入MeOH (2mL), 并将混合物用DCM (20mL \times 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:100) 纯化, 得到169, 为黄色固体 (2.3g, 98% 收率)。 (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.0)

[1086] 步骤2: 苯醚170

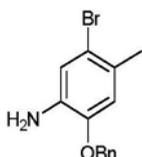
[1087]



[1088] 向169 (2.3g, 9.91mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液加入碳酸钾 (4.11g, 29.7mmol) 和苄基溴 (1.4mL, 11.9mmol)。在 80°C 下搅拌过夜后, 将混合物冷却至室温, 随后加入EA (40mL) 和水 (20mL)。分离层, 并将水层用EA (40mL \times 3) 萃取。合并的有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:100) 纯化, 得到170, 为黄色固体 (2.7g, 85% 收率)。 (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.2)

[1089] 步骤3: 苯胺171

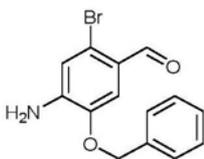
[1090]



[1091] 向170 (1.7g, 5.28mmol) 在饱和氯化铵水溶液 (4mL) 和EtOH (20mL) 中的混合物加入铁粉 (1.8g, 31.66mmol)。在 90°C 下搅拌过夜后, 过滤混合物, 并用EA (40mL \times 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:100) 纯化, 得到171, 为白色固体 (1.1g, 71% 收率)。 (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.2)

[1092] 步骤4: 醛172

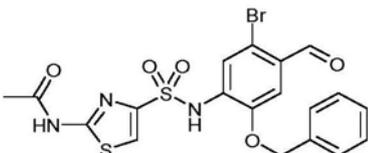
[1093]



[1094] 在0℃下向171 (1.1g, 3.76mmol) 在THF (25mL)、MeOH (5mL) 和水 (1mL) 中的溶液加入DDQ (2.6g, 11.3mmol)。在室温下搅拌30分钟后,将混合物用EA (30mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化,得到172,为棕色固体 (1.1g, 95%收率)。(MS: [M+H]⁺307.2)

[1095] 步骤5:C16

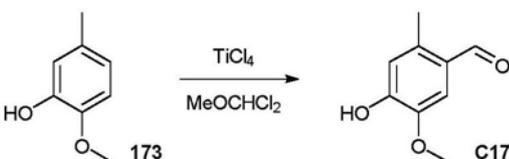
[1096]



[1097] 在0℃下向172 (700mg, 2.29mmol) 和Py (0.7mL, 9.15mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液加入165 (660mg, 2.74mmol)。在室温下搅拌过夜后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:100) 纯化,得到C16,为灰色固体 (430mg, 37%收率)。(MS: [M+H]⁺511.4)

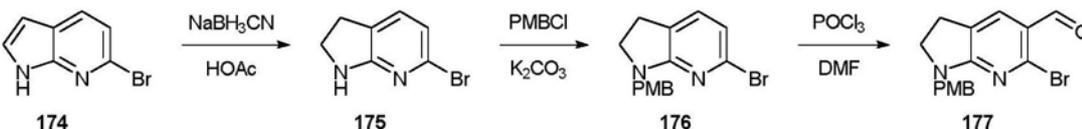
[1098] C17的制备

[1099]

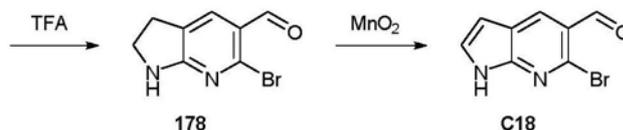


[1100] 在-78℃下向173 (1.0g, 7.2mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液加入TiCl₄溶液 (1M, 15mL, 15.0mmol)。搅拌10分钟后,加入二氯甲基甲基醚 (1.1mL, 12.2mmol),并将混合物在室温下搅拌4小时。然后将混合物倒入到冰中,并通过过滤收集固体,用EA和乙醚洗涤,并干燥,得到粗化合物C17,为棕色粉末 (131mg, 11%收率)。

[1101] C18的制备

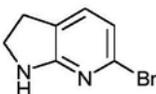


[1102]



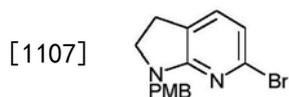
[1103] 步骤1:二氢吡啶175

[1104]



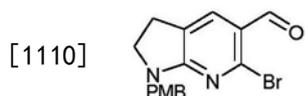
[1105] 在0℃下向174 (5.0g, 25.5mmol) 在HOAc (10mL) 中的混合物加入氰基硼氢化钠 (4.8g, 76.5mmol)。在室温下搅拌2小时后,将混合物缓慢倒入到饱和碳酸氢钠溶液 (100mL) 中,并用EA (50mL×6) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化,得到175,为白色固体 (3.5g, 69%收率)。(MS: [M+H]⁺198.0)

[1106] 步骤2:二氢吡啶176



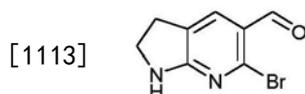
[1108] 向175 (880mg, 4.4mmol)、4-甲氧基苄基氯 (835mg, 5.3mmol) 在DMF (8mL) 中的混合物加入碳酸钾 (920mg, 6.6mmol) 和碘化钠 (88mg, 0.6mmol)。在50℃下搅拌16小时后,将混合物倒入到饱和氯化铵溶液 (20mL) 中,并用EA (50mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:30) 纯化,得到176,为无色油状物 (1.2g, 85%收率)。(MS: [M+H]⁺318.0)

[1109] 步骤3:醛177



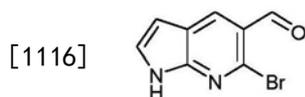
[1111] 在0℃下向176 (1.2g, 3.8mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物逐滴加入磷酰氯 (867mg, 5.7mmol)。在室温下搅拌1小时并在50℃下搅拌1小时后,将混合物倒入到饱和氯化铵溶液 (30mL) 中,并用EA (50mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化,得到177,为浅黄色油状物 (1.2g, 91%收率)。(MS: [M+H]⁺346.0)

[1112] 步骤4:二氢吡啶178



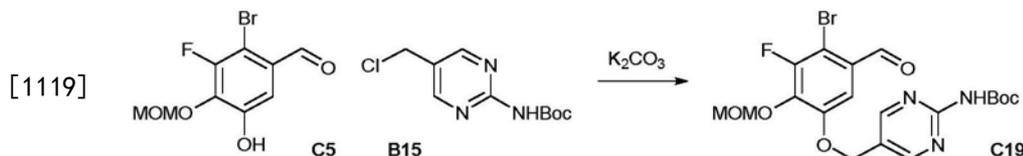
[1114] 向177 (1.0g, 2.9mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液加入TFA (10mL)。在室温下搅拌16小时后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化,得到178,为灰白色固体 (600mg, 92%收率)。(MS: [M+H]⁺226.0)

[1115] 步骤5:C18



[1117] 向178 (800mg, 3.5mmol) 在DCM (8mL) 中的溶液加入活性二氧化锰 (IV) (1.2g, 14.1mmol)。在室温下搅拌16小时后,过滤并浓缩混合物得到粗化合物C18,为白色固体 (700mg, 87%收率)。(MS: [M+H]⁺224.0)

[1118] C19的制备



[1120] 向C5 (100mg, 0.36mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液加入B15 (100mg, 0.43mmol) 和碳酸钾 (99.4mg, 0.72mmol)。在50℃下搅拌2小时后,将混合物用EA (10mL) 稀释,用氯化锂水溶液 (10mL×3) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化,得到C19,为白色固体 (120mg, 86%收率)。(MS: [M+H]⁺487.3)

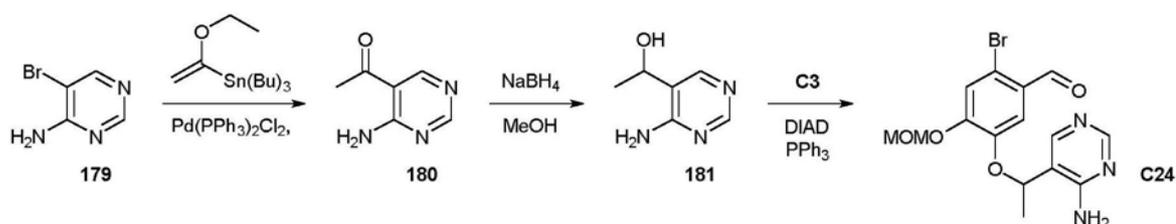
[1121] 以下化合物通过与用于C19的基本上相同的方法分别由B26、B27、B28和B29制备,

并使用与用于C8的基本上相同的方法选择除去MOMO基团。

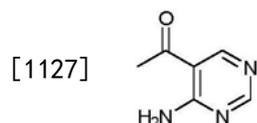
中间体	结构	MS
C20		$[M+H]^+$ 349.0
[1122] C21		$[M+H]^+$ 349.9
C22		$[M+H]^+$ 533.9
[1123] C23		$[M+H]^+$ 446.8

[1124] C24的制备

[1125]

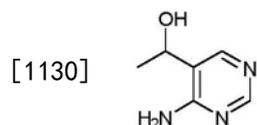


[1126] 步骤1: 酮180



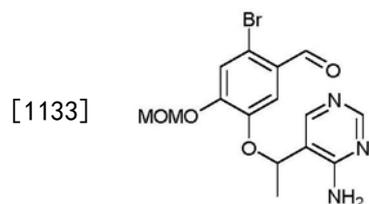
[1128] 向179 (260mg, 1.5mmol) 在DMF (4mL) 中的溶液加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡 (543mg, 1.5mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (110mg, 0.15mmol)。在100°C下搅拌16小时后,将混合物冷却至室温,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(MeOH:DCM=1:50)纯化,得到180,为棕色固体(30mg, 15%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 138.1)

[1129] 步骤2: 醇181



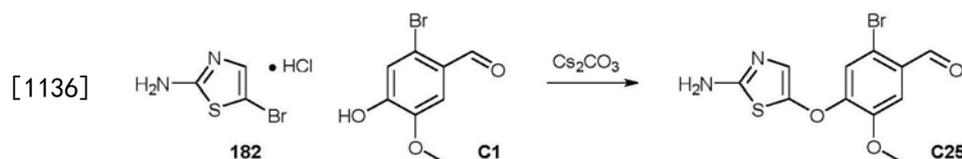
[1131] 按照程序C,使用180 (137mg, 1.0mmol)、MeOH和硼氢化钠 (19mg, 0.5mmol),用硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:30) 纯化,得到181,为白色固体 (100mg, 73% 收率)。(MS: [M+H]⁺ 140.2)

[1132] 步骤3:C24



[1134] 在室温下向C3 (130mg, 0.5mmol)、181 (70mg, 0.5mmol) 和PPh₃ (262mg, 1.0mmol) 在THF中的混合物加入DIAD (200mg, 1.0mmol)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:30) 纯化,得到C24,为白色固体 (60mg, 32% 收率)。(MS: [M+H]⁺ 383.3)

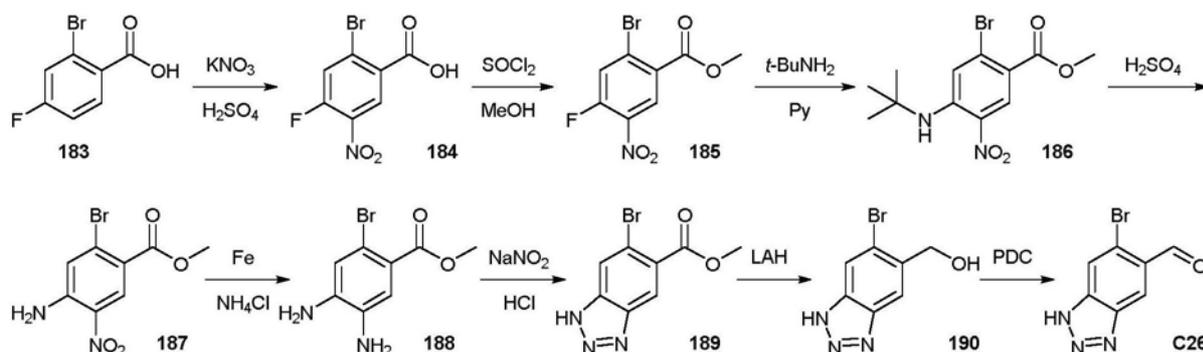
[1135] C25的制备



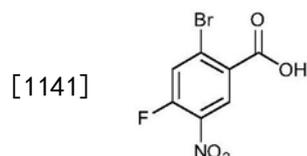
[1137] 将182 (113mg, 0.44mmol)、C1 (50mg, 0.22mmol) 和碳酸铯 (143mg, 0.44mmol) 在MeCN (2mL) 中的混合物在70°C下搅拌1.5小时。然后将混合物冷却至室温,用DCM (10mL) 稀释,用水 (10mL×3) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩得到粗化合物C25,为棕色固体 (80mg, 56% 收率)。(MS: [M+H]⁺330.1)

[1138] C26的制备

[1139]



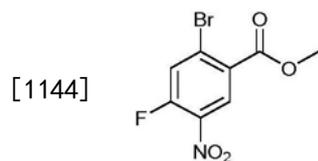
[1140] 步骤1:酸184



[1142] 在0°C下在10分钟内向183 (25g, 114mmol) 在硫酸 (228mL) 中的溶液加入硝酸钾 (11.5g, 114mmol)。在室温下搅拌3小时后,将混合物倒入到冰上,并通过过滤收集固体,用水洗涤,干燥,并通过制备型HPLC (水/含0.1% TFA的MeOH, 35%至60%) 纯化,得到184,为白

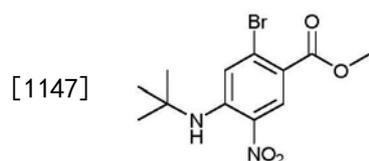
色固体 (5.6g, 52% 收率)。(MS: $[M+H]^+$ 265.2)

[1143] 步骤2: 酯185



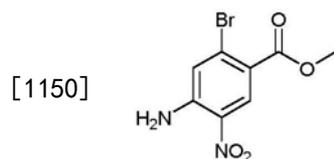
[1145] 在0℃下向184 (5.5g, 20.9mmol) 在MeOH (50mL) 中的溶液逐滴加入亚硫酸氯 (5g, 42mmol)。在120℃下搅拌4小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:4) 纯化, 得到185, 为白色固体 (4.0g, 70% 收率)。(MS: $[M+H]^+$ 279.1)

[1146] 步骤3: 苯胺186



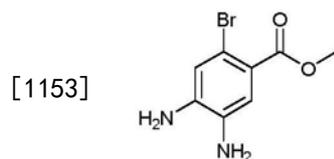
[1148] 将185 (55mg, 0.2mmol)、叔丁胺 (29.2mg, 0.4mmol) 和Py (1mL) 的混合物在室温下搅拌18小时。然后将混合物用EA (20mL) 稀释, 用1N HCl溶液 (5mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩得到粗化合物186, 为黄色固体 (30mg, 45% 收率)。(MS: $[M+H]^+$ 332.1)

[1149] 步骤4: 苯胺187



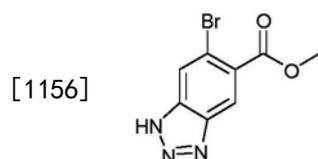
[1151] 在0℃下向粗化合物186 (4.0g, 12.1mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液加入浓硫酸 (1mL)。在100℃下搅拌16小时后, 将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 稀释, 并用EA (50mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩得到粗化合物187, 为棕色固体 (3.0g, 91% 收率)。(MS: $[M+H]^+$ 276.2)

[1152] 步骤5: 酯188



[1154] 将187 (3.0g, 11mmol)、铁粉 (3.0g, 55mmol)、饱和氯化铵水溶液 (10mL) 和EtOH (10mL) 的混合物在80℃下搅拌1.5小时。然后将混合物过滤, 用水稀释, 并用EA (50mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗化合物188, 为棕色固体 (2.4g, 92% 收率)。(MS: $[M+H]^+$ 246.1)

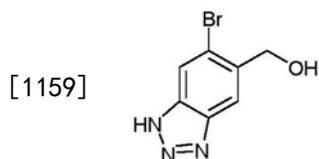
[1155] 步骤6: 苯并三唑189



[1157] 在0℃下向粗化合物188 (2.0g, 8.20mmol) 在MeOH中的溶液加入1N HCl (120mL) 和

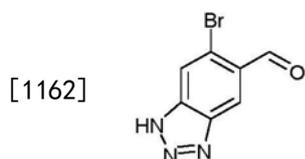
亚硝酸钠 (622mg, 9.0mmol)。在室温下搅拌1小时后,加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL),并将混合物用EA (100mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗化合物 189,为棕色固体 (1.5g, 83%收率)。(MS: [M+H]⁺256.2)

[1158] 步骤7:醇190



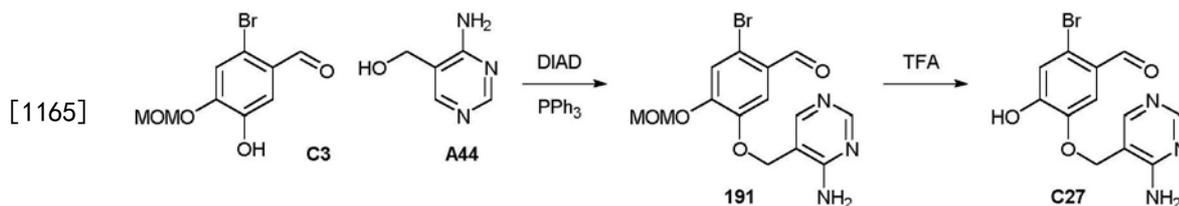
[1160] 按照程序E,使用189 (1.0g, 3.92mmol)、THF (10mL) 和LAH (300mg, 8.0mmol),用水 (10mL) 淬灭反应,将混合物用6N HCl溶液酸化至pH 3,用THF (30mL×3) 萃取,合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩得到粗化合物190,为棕色固体 (700mg, 79%收率)。(MS: [M+H]⁺229.1)

[1161] 步骤8:C26



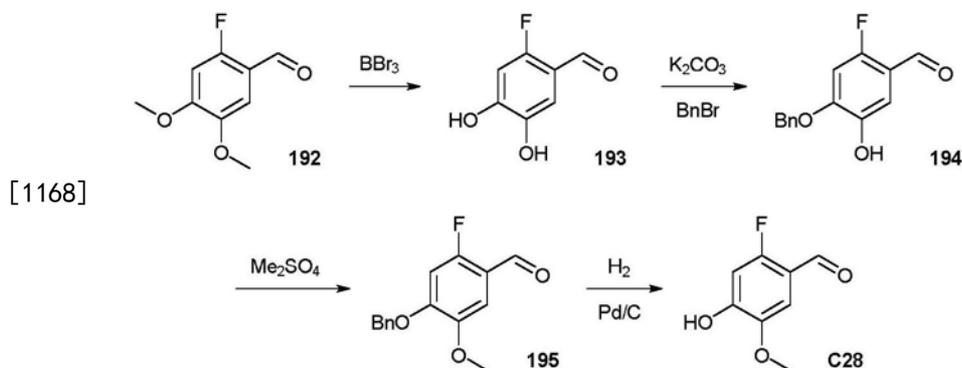
[1163] 将190 (700mg, 3.08mmol)、PDC (1.27g, 3.39mmol) 在丙酮 (20mL) 中的混合物在室温下搅拌4小时。然后将混合物浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:2) 纯化,得到C26,为灰色固体 (200mg, 29%收率)。(MS: [M+H]⁺227.2)

[1164] C27的制备



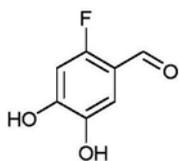
[1166] 通过与用于C8的基本上相同的方法制备得到C27,为灰白色固体。(MS: [M+H]⁺323.9)

[1167] C28的制备



[1169] 步骤1:邻苯二酚193

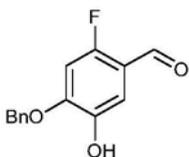
[1170]



[1171] 在0℃下向192 (322mg, 1.75mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液加入三溴化硼 (1M于DCM中, 4mL, 4mmol)。在室温下搅拌2小时后, 加入水 (0.5mL)。有机层用水 (2mL) 和盐水 (2mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩得到粗化合物193 (280mg, 99%收率)。

[1172] 步骤2: 苯酚194

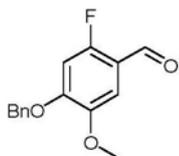
[1173]



[1174] 向粗化合物193 (34mg) 和碳酸钾 (45mg, 0.33mmol) 在丙酮 (2mL) 中的混合物加入苄基溴 (0.03mL, 0.24mmol)。搅拌过夜后, 加入水 (1mL) 和EA (10mL)。分离层, 并将有机层用水 (2mL) 和盐水 (2mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA: 己烷=1:3) 纯化, 得到194, 为白色固体 (30mg, 55%收率)。

[1175] 步骤3: 甲醚195

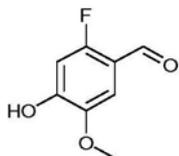
[1176]



[1177] 向194 (13mg, 0.05mmol) 和碳酸钾 (11mg, 0.08mmol) 在丙酮 (1.5mL) 中的混合物加入硫酸二甲酯 (0.015mL, 0.16mmol)。在回流下搅拌2小时后, 并冷却回到室温, 浓缩混合物, 然后加入EA (10mL)。有机层用5%氯化铵水溶液 (2mL)、水 (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩得到粗化合物195 (15mg, 99%收率)。

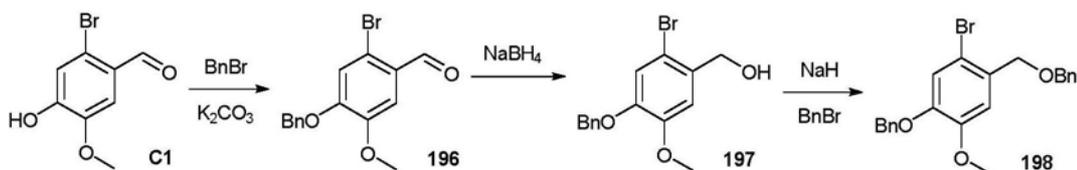
[1178] 步骤4: C28

[1179]

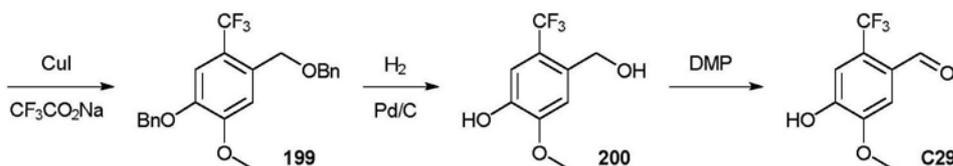


[1180] 向195 (15mg, 0.058mmol) 在MeOH (1.0mL) 中的溶液加入Pd/C (20wt.%, 3mg)。搅拌过夜后, 将混合物通过硅胶柱色谱法 (EA/己烷=1:3) 纯化, 得到C28, 为白色固体 (8mg, 81%收率)。(MS: [M+H]⁺171.2)。

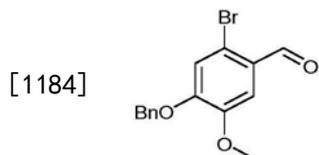
[1181] C29的制备



[1182]



[1183] 步骤1: 苯醚196



[1184]

[1185] 向C1 (230mg, 1.0mmol) 和碳酸钾 (180mg, 1.3mmol) 在DMF (1.0mL) 中的混合物加入苄基溴 (0.125mL, 1.15mmol)。在60℃下搅拌1.5小时后, 将混合物冷却至室温, 并加入水 (2mL) 和EA (10mL)。分离层, 并将有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩得到粗化合物196 (300mg, 94%收率)。

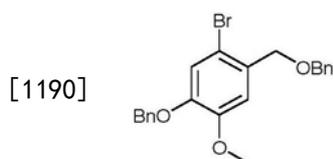
[1186] 步骤2: 醇197



[1187]

[1188] 按照程序C, 使用粗化合物196 (300mg, 0.94mmol)、THF (1.5mL)、水 (0.3mL) 和硼氢化钠 (20mg, 0.54mmol), 将反应混合物用EA (15mL) 稀释, 用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩得到粗化合物197 (286mg, 95%收率)。

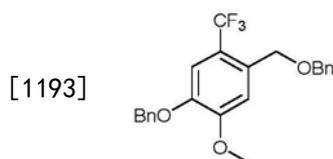
[1189] 步骤3: 苯醚198



[1190]

[1191] 在0℃下向NaH (53mg, 1.33mmol) 在THF (1mL) 中的混合物加入197 (286mg, 0.89mmol) 溶液。搅拌30min后, 加入苄基溴 (0.14mL, 1.15mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物冷却至0℃, 并加入饱和氯化铵溶液 (1mL)。然后将混合物用EA (10mL) 萃取, 有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶快速色谱法 (EA: 己烷=1:10) 纯化, 得到198, 为白色固体 (330mg, 91%收率)。

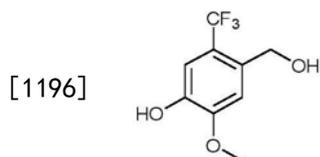
[1192] 步骤4: 三氟化物199



[1193]

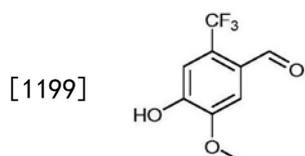
[1194] 将198 (52mg, 0.125mmol)、三氟乙酸钠 (51mg, 0.38mmol) 和CuI (48mg, 0.25mmol) 在DMF (1mL) 和二甲基乙酰胺 (0.5mL) 中的混合物在152℃下搅拌。冷却至室温后, 加入水 (2mL) 和EA (15mL)。有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩得到粗化合物199 (50mg)。

[1195] 步骤5: 醇200



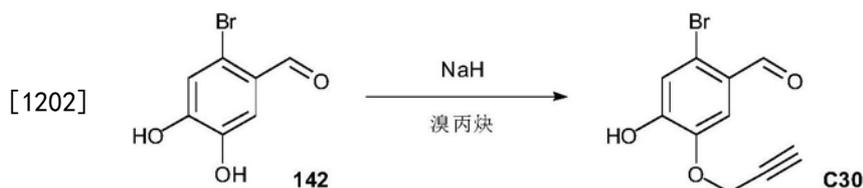
[1197] 将粗化合物199 (10mg) 和Pd/C (30wt.%, 1.5mg) 在MeOH (1.0mL) 和THF (0.2mL) 中的溶液在50℃、氢气下搅拌2小时。然后将混合物通过制备型TLC (EA: 己烷=1:2) 纯化, 得到200, 为白色固体 (5mg, 两步收率为89%)。 (MS: [M+H]⁺223.0)

[1198] 步骤6: C29



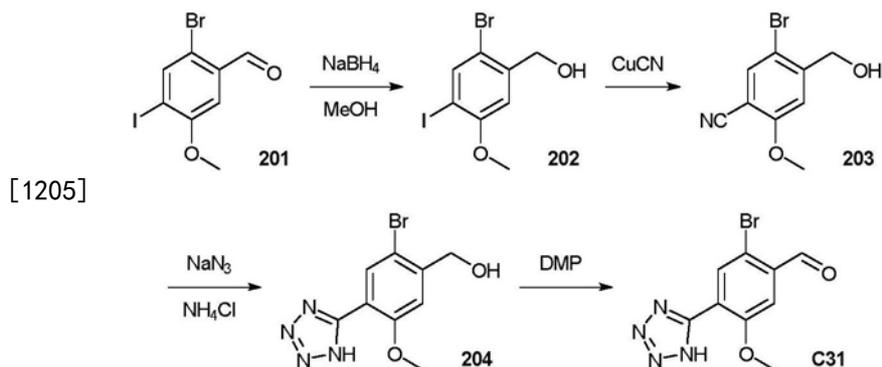
[1200] 按照程序G, 使用200 (5mg, 0.022mmol)、DCM (1.0mL)、DMP (15mg, 0.045mmol) 和水 (0.6μL, 0.045mmol) 反应30分钟, 然后加入EA (5mL), 用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩得到粗化合物C29 (1.2mg, 24%收率)。 (MS: [M+H]⁺221.1)

[1201] 制备C30

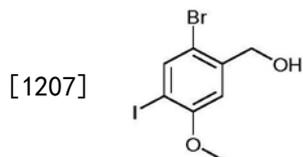


[1203] 将NaH (95mg, 2.4mmol) 在DMSO (1mL) 中的混合物搅拌10分钟, 然后加入142 (235mg, 1.1mmol) 在DMSO (1mL) 中的溶液。搅拌30分钟后, 逐滴加入溴丙炔 (0.13mL, 1.2mmol), 并将混合物搅拌过夜, 然后在0℃下加入冰水 (0.5mL)。然后将混合物用EA (5mL) 萃取, 有机层用水 (1mL) 和盐水 (1mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA: 己烷=1:3) 纯化, 得到C30, 为白色固体 (180mg, 65%收率)。 (MS: [M-1]⁻253.2)

[1204] C31的制备

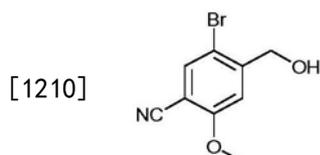


[1206] 步骤1:醇202



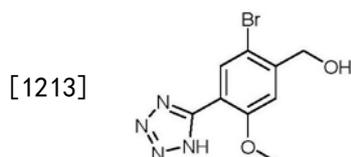
[1208] 按照程序C,使用201 (3.0g,8.8mmol)、MeOH (30mL) 和硼氢化钠 (0.57g,15mmol),用饱和氯化铵 (50mL) 淬灭,并用EA (200mL) 稀释,用水 (100mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩得到202 (2.9g,99%收率)。(MS: [M+H]⁺343.0)

[1209] 步骤2:氰化物203



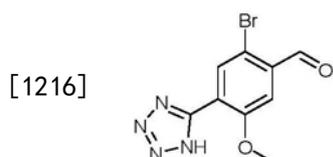
[1211] 将202 (1.37g,4.0mmol) 和CuCN (0.39g,4.4mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物在85℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物用EA (50mL) 稀释,过滤,用饱和碳酸氢钠 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶快速色谱法 (EA:己烷=1:3) 纯化,得到203,为白色固体 (0.57g,59%收率)。(MS: [M+H]⁺242.2)

[1212] 步骤3:四唑204



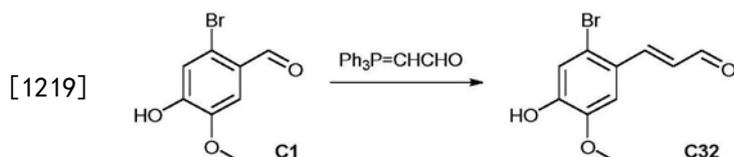
[1214] 将203 (0.12g,0.5mmol)、氯化铵 (0.11g,4mmol) 和叠氮化钠在DMF (2mL) 中的混合物在100℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物用EA (10mL) 和1N HCl (4mL) 稀释。分离层,并将有机层用水 (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩得到粗化合物204 (96mg,67%收率)。(MS: [M+H]⁺285.2)

[1215] 步骤4:C31



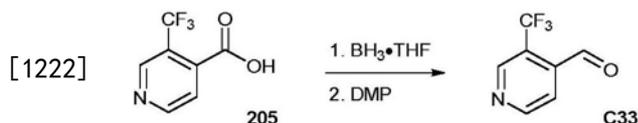
[1217] 按照程序G,使用204 (29mg,0.1mmol)、DCM (1.0mL) 和DMP (64mg,0.15mmol),得到C31 (30mg,99%收率)。(MS: [M+H]⁺283.2)

[1218] C32的制备



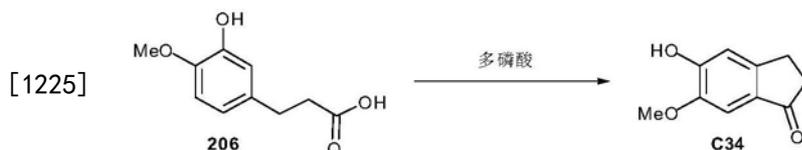
[1220] 将C1 (200mg,0.87mmol) 和(三苯基亚正膦基)乙醛 (264mg,0.87mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液在80℃下搅拌过夜。然后将混合物浓缩并通过制备型TLC (EA:己烷=7:10) 纯化,得到C32,为黄色固体 (5mg,2%收率)。

[1221] C33的制备



[1223] 在0℃下向205 (100mg, 0.52mmol) 在THF (2mL) 中的溶液加入硼烷四氢呋喃复合物 (1.0M, 1.57mL, 1.57mmol)。在室温下搅拌过夜后, 加入水 (1mL), 将混合物用EA (10mL) 稀释。有机层用1N HCl (5mL) 和盐水 (5mL × 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。接着按照程序G, 使用上面获得的残余物的一半、DCM (2.0mL) 和DMP (250mg, 0.6mmol), 得到C32, 为白色固体 (36mg, 两步收率为79%)。(MS: [M+H]⁺176.2)。

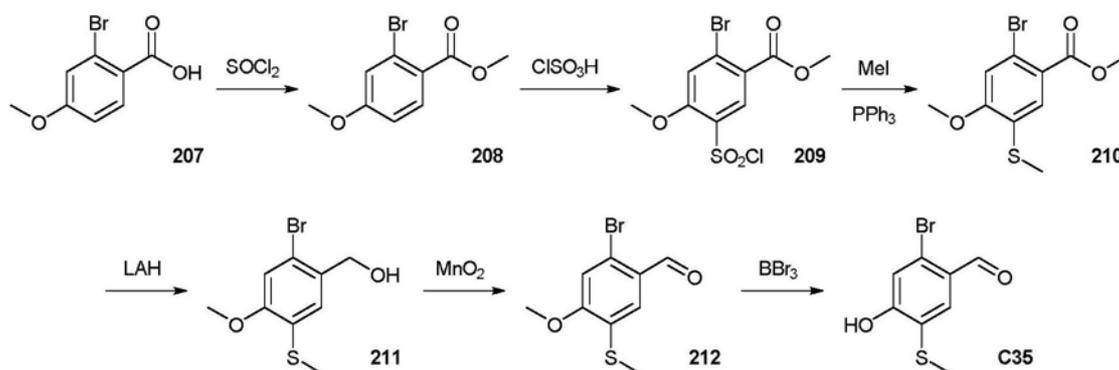
[1224] C34的制备



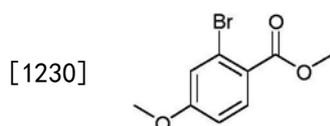
[1226] 将206 (147mg, 1mmol) 和多磷酸 (2.11g) 在氯仿 (0.1mL) 中的混合物在80℃下搅拌2小时。冷却至室温后, 缓慢加入饱和碳酸氢钠 (200mL), 并将混合物用EA (300mL × 4) 萃取。合并的有机层用盐水 (150mL × 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩得到C34, 为黄色固体 (75mg, 42%收率)。(MS: [M+H]⁺179.2)

[1227] C35的制备

[1228]



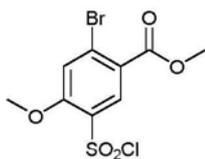
[1229] 步骤1: 酯208



[1231] 在0℃下向207 (5.0g, 21.6mmol) 在MeOH (50mL) 中的溶液加入亚硫酸氯 (7.7g, 64.9mmol, 4.7mL)。在80℃下搅拌2小时后, 浓缩混合物, 并将残余物溶解于DCM (200mL), 用饱和碳酸氢钠溶液 (50mL × 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩得到粗化合物208, 为黄色油状物 (4.80g, 91%收率)。

[1232] 步骤2: 磺酰氯209

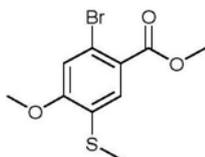
[1233]



[1234] 将208 (500mg, 2.04mmol) 和氯磺酸 (1.19g, 10.2mmol, 0.68mL) 的混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物用DCM (10mL) 稀释,用水 (3mL×3) 和盐水 (3mL×3) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过制备型TLC (EA:PE=1:3) 纯化,得到209,为白色固体 (500mg, 71%收率)。

[1235] 步骤3:甲硫醚210

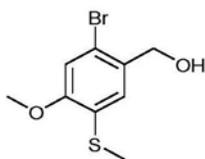
[1236]



[1237] 在0℃下向209 (2.0g, 5.82mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液加入在甲苯 (20mL) 中的PPh₃ (4.58g, 17.5mmol)。在15℃下搅拌2小时后,加入TEA (1.77g, 17.5mmol, 2.4mL) 和甲基碘 (2.48g, 17.5mmol, 1.1mL), 并将混合物在15℃下另搅拌30分钟,然后将其浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10至1:5) 纯化,得到210,为白色固体 (1.69g, 30%收率)。

[1238] 步骤4:醇211

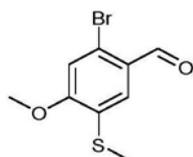
[1239]



[1240] 按照程序E,使用210 (500mg, 1.72mmol)、THF (10mL) 和LAH (98mg, 2.58mmol) 在-20℃下反应,得到211,为白色固体 (400mg, 88%收率)。

[1241] 步骤5:醛212

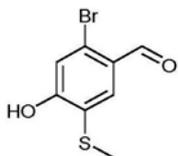
[1242]



[1243] 按照用于8的程序,使用211 (350mg, 1.33mmol)、DCM (5mL)、活性二氧化锰 (IV) (1.16g, 13.3mmol) 在15℃下反应12小时,得到粗化合物212,为黄色固体 (320mg, 92%收率)。

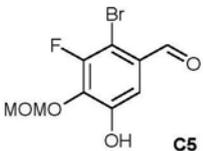
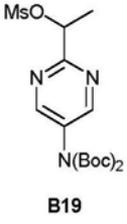
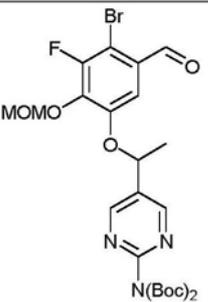
[1244] 步骤6:C35

[1245]

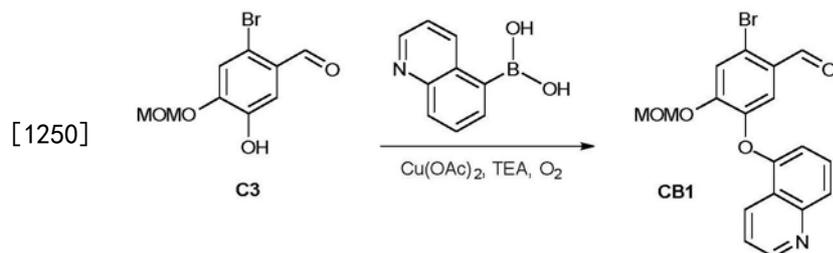


[1246] 在-40℃下向212 (320mg, 1.23mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液加入三溴化硼 (308mg, 1.23mmol, 0.12mL)。在15℃下搅拌12小时后,加入MeOH,并将混合物用饱和碳酸钠 (20mL×3) 洗涤。将水溶液用1N HCl调节至pH 4-5,然后用DCM (30mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并浓缩得到C35,为白色固体 (130mg, 43%收率)。

[1247] 以下化合物通过与用于C19的基本上相同的方法制备。

中间体	构建模块	结构	MS
[1248] CA1	 C5	 B19	 [M+H] ⁺ 600.1

[1249] CB1的制备



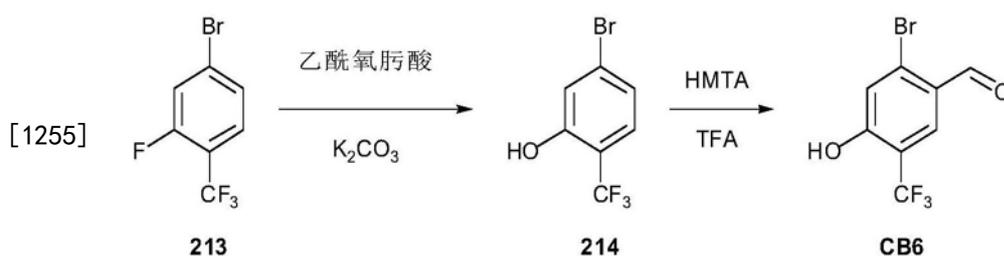
[1251] 向C3 (200mg, 1.2mmol) 和5-喹啉基硼酸 (200mg, 1.5mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液加入Cu(OAc)₂ (130mg, 1.03mmol) 和TEA (300mg, 3.11mmol)。在室温、氧气气氛下搅拌2小时后，浓缩混合物，并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10至1:3) 纯化，得到CB1 (85mg, 29%)，为无色油状物。(MS: [M+H]⁺388.0)

[1252] 以下化合物通过与用于C36的基本上相同的方法制备。

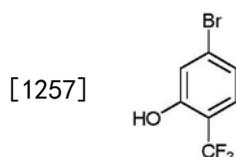
中间体	结构	MS
CB2		$[M+H]^+$ 388.0
CB3		$[M+H]^+$ 414.0
CB4		$[M+H]^+$ 393.0
CB5		$[M+H]^+$ 414.0

[1253]

[1254] CB6的制备

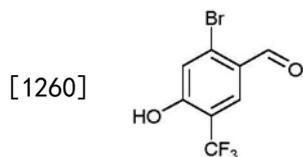


[1256] 步骤1: 苯酚214



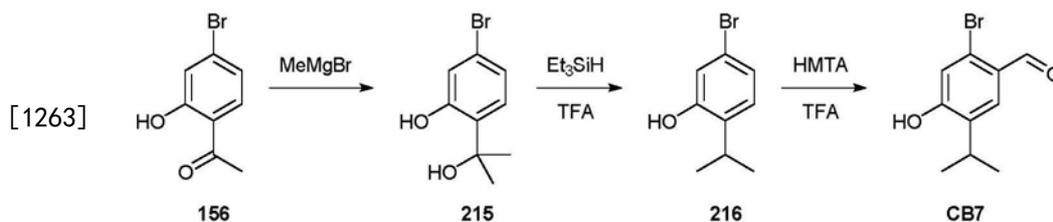
[1258] 向213 (2.0g, 8.23mmol) 和乙酰氧脞酸 (2.47g, 32.9mmol) 在DMSO (10mL) 中的混合物加入碳酸钾 (5.69g, 41.2mmol)。在80℃下搅拌16小时后, 将混合物用EA (150mL) 稀释, 用盐水 (50mL×3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5) 纯化, 得到214, 为白色固体 (1.3g, 66%)。 (MS: $[M+H]^+$ 240.9)

[1259] 步骤2:CB6

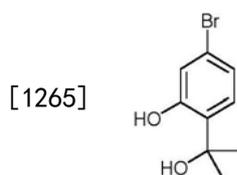


[1261] 将214 (1.3g, 5.39mmol)、TFA (20mL) 和HMTA (1.51g, 10.8mmol) 的混合物在70℃下搅拌30分钟。然后浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:3) 纯化,得到CB6,为白色固体 (1.1g, 76%收率)。(MS: [M+H]⁺268.9)

[1262] CB7的制备

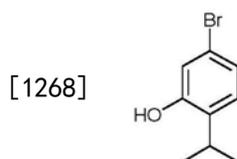


[1264] 步骤1:醇215



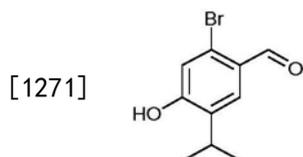
[1266] 在0℃下向156 (1.0g, 4.65mmol) 在THF (20mL) 中的溶液加入MeMgBr (1M于THF中, 14mL, 14.0mmol)。在室温下搅拌12小时后,加入水 (20mL), 并将混合物用EA (20mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:15) 纯化,得到215,为黄色固体。(1.0g, 93%)。(MS: [M+H]⁺232.8)

[1267] 步骤2:苯酚216



[1269] 向215 (1.0g, 4.32mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液加入三乙基硅烷 (1.5mL, 9.5mmol) 和TFA (2mL)。在室温下搅拌12小时后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化,得到216,为油状物 (0.9g, 97%)。(MS: [M+H]⁺216.7)

[1270] 步骤3:CB7

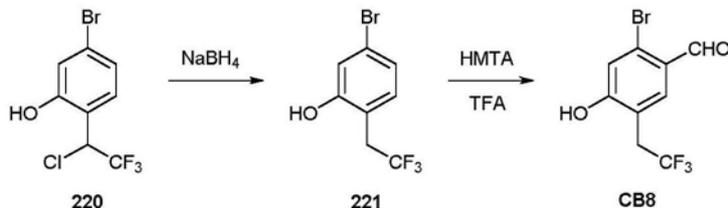


[1272] 向216 (900mg, 4.19mmol) 在TFA (30mL) 中的溶液加入HMTA (1.4g, 10.3mmol)。在70℃下搅拌2小时后,加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL), 并将混合物用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5) 纯化,得到CB7,为油状物。(150mg, 15%)。(MS: [M+H]⁺243.2)

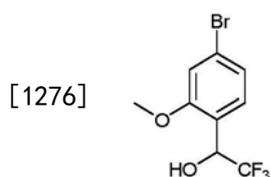
[1273] CB8的制备



[1274]



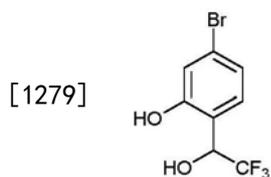
[1275] 步骤1:醇218



[1276]

[1277] 在0℃下向217 (214mg, 1.0mmol) 在THF中的溶液加入三甲基(三氟甲基)硅烷 (170mg, 1.2mmol), 随后加入TBAF (107mg, 0.41mmol)。在室温下搅拌1小时后, 加入水, 并将混合物用EA (20mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (PE 100%) 纯化, 得到218, 为油状物 (170mg, 62%)。 (MS: [M+H]⁺285.0)

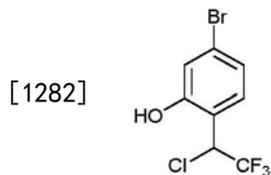
[1278] 步骤2: 苯酚219



[1279]

[1280] 在0℃下向218 (660mg, 2.32mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液缓慢加入三溴化硼 (580mg, 2.32mmol)。在室温下搅拌3小时后, 加入1N HCl, 并将混合物用DCM (10mL×3) 萃取。将合并的有机层干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:20) 纯化, 得到219, 为油状物。 (480mg, 77%)。 (MS: [M+H]⁺269.0)

[1281] 步骤3: 氯化物220

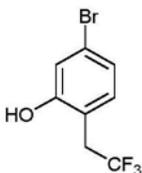


[1282]

[1283] 向219 (480mg, 1.77mmol)、Py (0.15mL, 1.77mmol) 在甲苯中的溶液加入亚硫酸氯 (0.25mL, 3.54mmol)。在室温下搅拌1小时后, 浓缩混合物, 并在DCM和1N HCl水溶液之间分配。有机层用水洗涤, 干燥, 过滤, 并浓缩得到220, 为油状物 (500mg, 98%)。 (MS: [M+H]⁺287.0)

[1284] 步骤4: 苯酚221

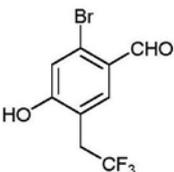
[1285]



[1286] 向220 (500mg, 1.736mmol) 在THF (20mL) 中的溶液加入硼氢化钠 (131mg, 3.47mmol)。在室温下搅拌3小时后,加入1N HCl,并将混合物用EA萃取,干燥,并浓缩得到221,为油状物 (360mg, 82%)。(MS: $[M+H]^+$ 255.1)

[1287] 步骤5:CB8

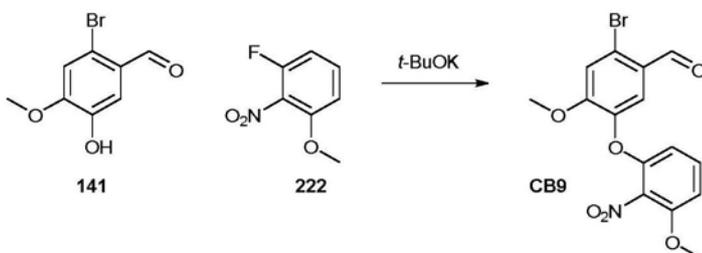
[1288]



[1289] 通过与用于C11的基本上相同的方法制备。(MS: $[M+H]^+$ 283.0)

[1290] CB9的制备

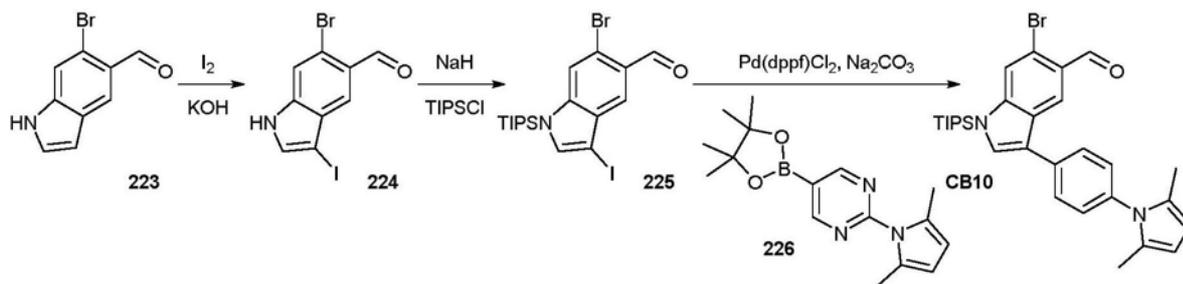
[1291]



[1292] 向141 (231mg, 1.0mmol) 和222 (200mg, 1.2mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液加入叔丁醇钾 (135mg, 1.2mmol)。在100℃下搅拌8小时后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE = 1:3) 纯化,得到CB9,为黄色固体 (175mg, 54%)。(MS: $[M+H]^+$ 383.2)

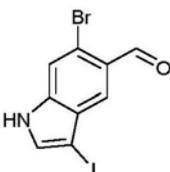
[1293] CB10的制备

[1294]



[1295] 步骤1:碘化物224

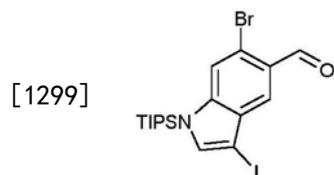
[1296]



[1297] 向223 (300mg, 1.34mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液加入氢氧化钾 (98mg, 1.74mmol), 随后加入碘 (408mg, 1.61mmol)。在室温下搅拌2小时后,将混合物用EA (100mL) 稀释,用盐水 (30mL × 3) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE = 1:3) 纯化,

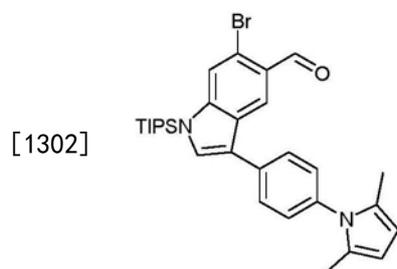
得到224,为白色固体(310mg,66%)。(MS: [M+H]⁺349.9)

[1298] 步骤2:碘化物225



[1300] 向224(300mg,0.85mmol)在THF(10mL)中的溶液加入NaH(51mg,1.29mmol),并搅拌10分钟,然后在0℃下加入三异丙基氯硅烷(198mg,1.03mmol)。在室温下搅拌2小时后,加入饱和氯化铵水溶液和EA(100mL)。有机层用盐水(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:5)纯化,得到225,为白色固体(400mg,92%)。(MS: [M+H]⁺506.0)

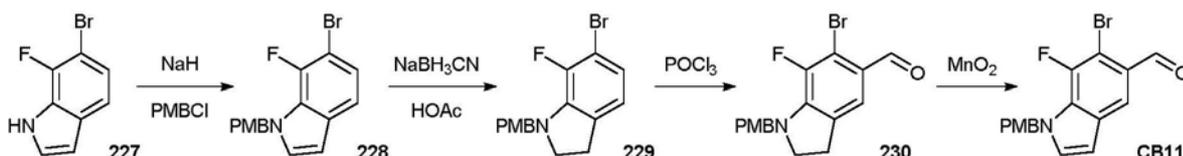
[1301] 步骤3:CB10



[1303] 向225(200mg,0.39mmol)、226(118mg,0.39mmol)和碳酸钠(83.7mg,0.79mmol)在二氧六环(5mL)和水(0.5mL)中的混合物加入Pd(dppf)Cl₂(50mg,0.07mmol)。在90℃下搅拌2小时后,将混合物用EA(50mL)稀释,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:3)纯化,得到CB10,为白色固体(87mg,40%)。(MS: [M+H]⁺553.2)

[1304] CB11的制备

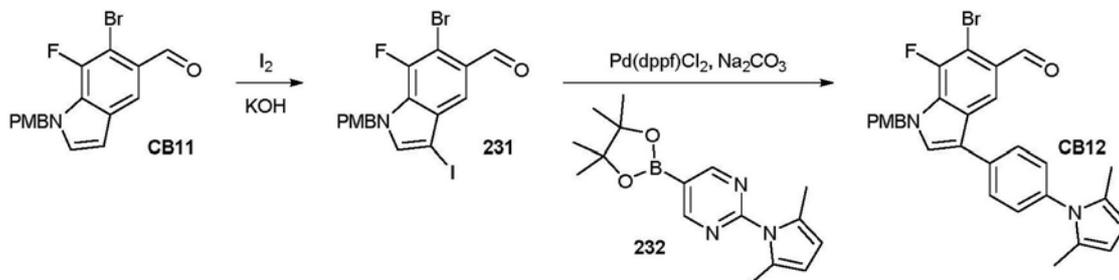
[1305]



[1306] 通过与用于C18的基本上相同的方法制备。(MS: [M+H]⁺362.0)

[1307] CB12的制备

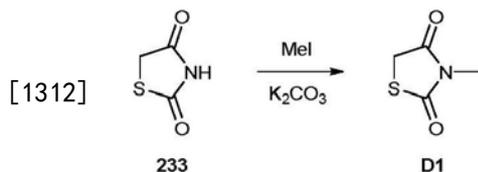
[1308]



[1309] 通过与用于CB10的基本上相同的方法制备。(MS: [M+H]⁺533.1)

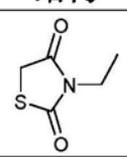
[1310] D的制备

[1311] D1的制备

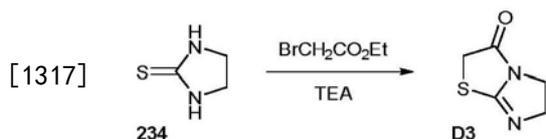


[1313] 在0℃下向233 (20g, 171mmol) 和碳酸钾 (47.3g, 342mmol) 在DMF (100mL) 中的混合物逐滴加入MeI (32mL, 513mmol)。在室温下搅拌12小时后, 浓缩混合物, 并将残余物在水 (100mL) 和DCM (100mL) 之间进行分配。水层用DCM (60mL × 4) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (DCM) 纯化, 得到D1, 为灰白色固体 (10g, 50% 收率)。 (MS: [M+H]⁺132.2)

[1314] 以下化合物通过与用于D1的基本上相同的方法制备。

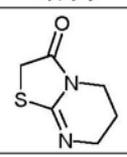
中间体	结构	MS
[1315] D2		[M+H] ⁺ 146.0

[1316] 制备D3

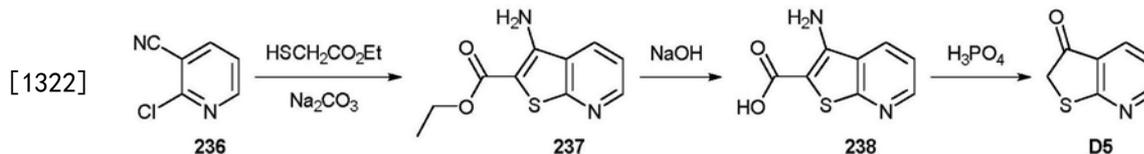


[1318] 向234 (500mg, 4.9mmol) 和TEA (1.1mL, 7.4mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液加入2-溴乙酸乙酯 (814mg, 4.9mmol)。在60℃下搅拌2小时后, 将混合物冷却至室温, 用水 (5mL) 和EA (100mL) 稀释。分离层, 并将有机层用水 (10mL × 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩得到D3, 为白色固体 (77mg, 7% 收率)

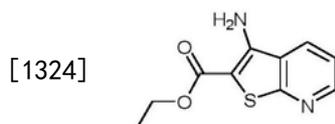
[1319] 以下化合物通过与用于D3的基本上相同的方法制备。

中间体	结构	MS
[1320] D4		—

[1321] D5的制备



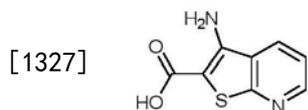
[1323] 步骤1: 酯237



[1325] 向236 (30g, 218mmol) 在EtOH (300mL) 中的溶液加入碳酸钠 (25g, 237mmol) 和2-硫

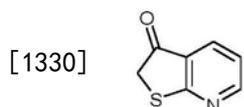
基乙酸乙酯 (31mL, 283mmol) . 在90℃下搅拌2.5小时后, 将混合物冷却至室温, 并加入水 (500mL) 。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并干燥, 得到237, 为黄色固体 (45g, 94% 收率) 。 (MS: $[M+H]^+$ 223.3)

[1326] 步骤2: 酸238



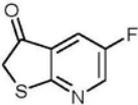
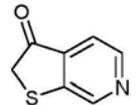
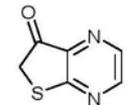
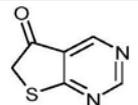
[1328] 向237 (20.0g, 90.1mmol) 在EtOH (500mL) 和水 (500mL) 中的溶液分批加入NaOH (7.2g, 180mmol) 。在70℃下搅拌45分钟后, 将混合物冷却至0℃, 并用浓HCl酸化至pH 5。然后通过过滤收集黄色固体, 并干燥, 得到238 (17g, 98% 收率) 。 (MS: $[M+H]^+$ 195.2)

[1329] 步骤3: D5

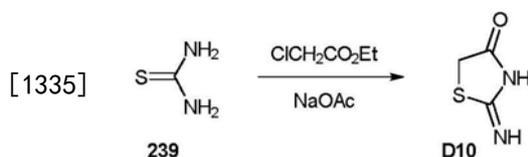


[1331] 将238 (17g, 87mmol) 在磷酸 (150mL, 85% 水溶液) 中的溶液在100℃下搅拌45分钟。然后在室温下加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH 8。通过过滤收集固体, 并用EtOH (100mL × 2) 洗涤, 得到D5, 为橙色固体 (9.0g, 54% 收率) 。 (MS: $[M+H]^+$ 152.1)

[1332] 以下化合物通过与用于D5的基本上相同的方法制备, 除了使用DMF作为第一步骤的溶剂。

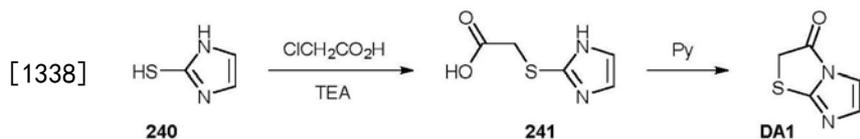
中间体	结构	MS
D6		$[M+H]^+$ 169.9
[1333] D7		$[M+H]^+$ 152.1
D8		$[M+H]^+$ 153.0
D9		-

[1334] 制备D10

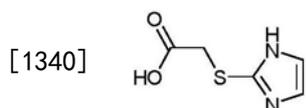


[1336] 将239 (0.76g, 10mmol) 、2-氯乙酸乙酯 (2.1mL, 20mmol) 和乙酸钠在EtOH (100mL) 中的溶液在60℃下搅拌过夜。冷却至室温后, 收集固体, 得到D10, 为白色固体 (0.65g, 55% 收率) 。 (MS: $[M+H]^+$ 117.2)

[1337] DA1的制备

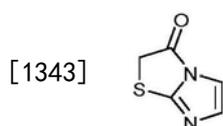


[1339] 步骤1: 酸241



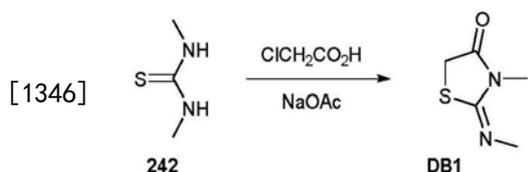
[1341] 将240 (1.0g, 10mmol) 和NaOH (0.8g, 2.0mmol) 在EtOH (20mL) 中的混合物在80℃下搅拌1小时, 然后加入氯乙酸 (1.03g, 1.1mmol)。在80℃下搅拌2小时后, 浓缩混合物, 并加入浓HCl (4mL)。然后将混合物在室温下搅拌10分钟, 然后浓缩得到241, 为黄色固体 (2.5g, 100%)。(MS: [M+H]⁺159.1)

[1342] 步骤2: DA1



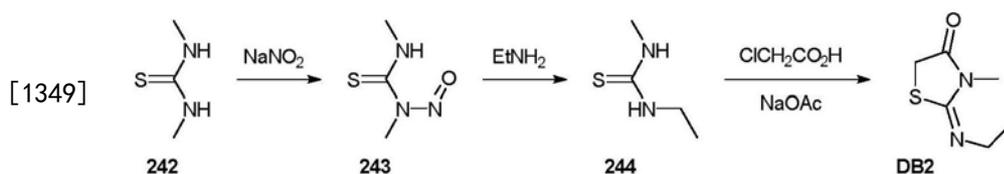
[1344] 向241 (1.0g, 6.3mmol) 在Py (10mL) 中的溶液加入乙酸酐 (3mL)。在55℃下搅拌40分钟后, 将混合物用EA (100mL) 稀释, 用水 (40mL × 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:2) 纯化, 得到DA1, 为黄色固体 (150mg, 17%)。(MS: [M+H]⁺141.1)

[1345] DB1的制备

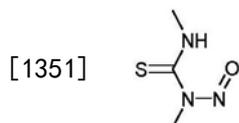


[1347] 向242 (500mg, 4.81mmol) 和乙酸钠 (1.97g, 24.1mmol) 在EtOH (20mL) 中的混合物加入2-氯乙酸乙酯 (1.17g, 9.62mmol)。在60℃下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化, 得到DB1, 为白色固体 (619mg, 90%)。(MS: [M+H]⁺145.0)

[1348] DB2的制备

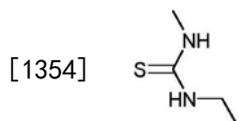


[1350] 步骤1: 硝基异硫脲242



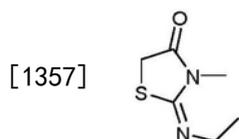
[1352] 向242 (1.04g, 10mmol) 和亚硝酸钠 (696mg, 10.1mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物加入0.1N HCl (20mL, 200mmol)。在-10℃至5℃下搅拌4小时后, 将混合物用DCM (100mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:30) 纯化, 得到243, 为黄色油状物 (224mg, 17%)。(MS: [M+H]⁺134.0)

[1353] 步骤2:硫脲244



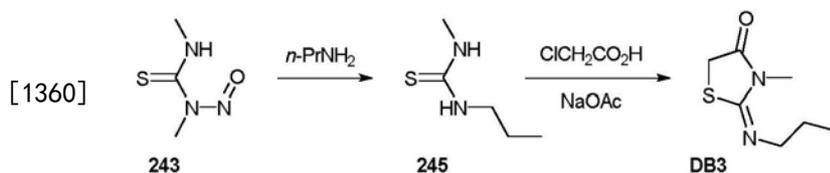
[1355] 向243 (224mg, 1.66mmol) 在MeCN (3mL) 中的混合物加入乙胺 (225mg, 5mmol)。在室温下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化, 得到244, 为固体 (90mg, 46%)。 (MS: [M+H]⁺119.0)

[1356] 步骤3:DB2



[1358] 通过与用于DB1的基本上相同的方法制备。(MS: [M+H]⁺159.2)

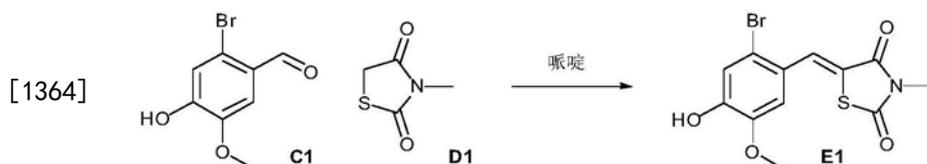
[1359] DB3的制备



[1361] 通过与用于DB2的基本上相同的方法制备。(MS: [M+H]⁺173.2)

[1362] E的制备

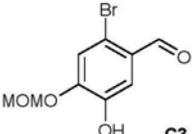
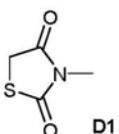
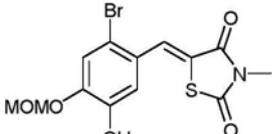
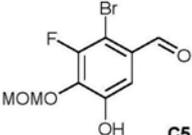
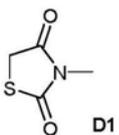
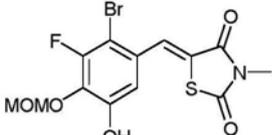
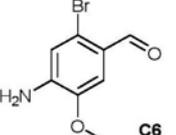
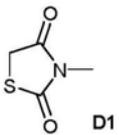
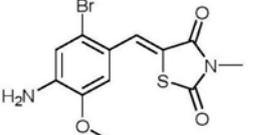
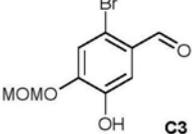
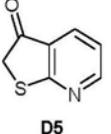
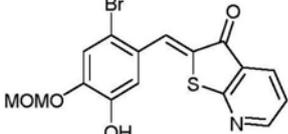
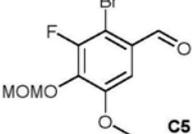
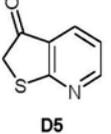
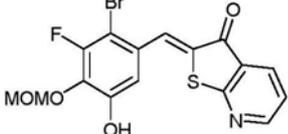
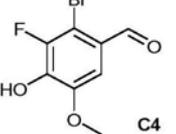
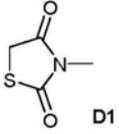
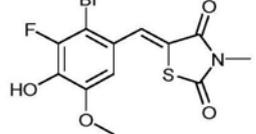
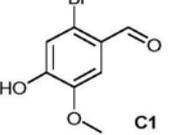
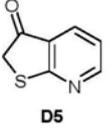
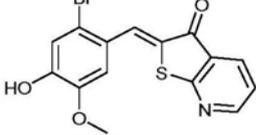
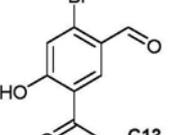
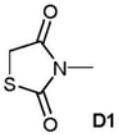
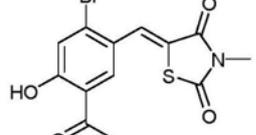
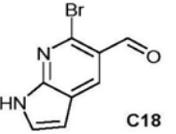
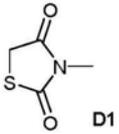
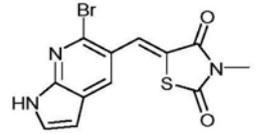
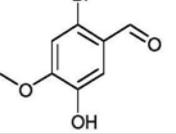
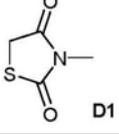
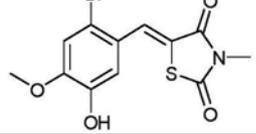
[1363] E1的制备



[1365] 向C1 (100mg, 0.43mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液加入D1 (57mg, 0.43mmol) 和哌啶 (37mg, 0.43mmol)。在80℃下搅拌4小时后, 通过过滤收集固体, 并用EtOH洗涤。从EtOH重结晶得到E1 (32mg, 21%收率), 为黄色固体。(MS: [M+H]⁺344.2)

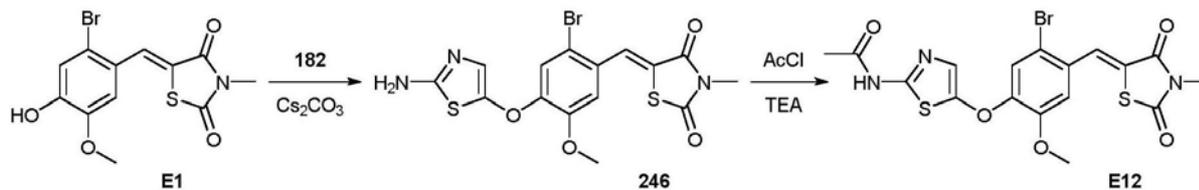
[1366] 以下化合物通过与用于E1的基本上相同的方法制备。

[1367]

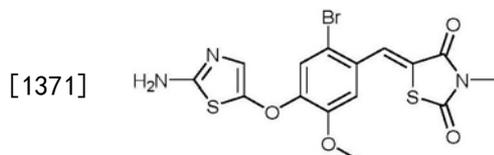
中间体	构建模块	结构	MS	
E2	 C3	 D1		$[M+H]^+$ 374.0
E3	 C5	 D1		$[M+H]^+$ 392.0
E4	 C6	 D1		$[M+H]^+$ 343.0
E5	 C3	 D5		$[M+H]^+$ 394.0
E6	 C5	 D5		$[M+H]^+$ 412.0
E7	 C4	 D1		$[M+H]^+$ 361.9
E8	 C1	 D5		$[M+H]^+$ 364.0
E9	 C13	 D1		$[M+H]^+$ 354
E10	 C18	 D1		$[M+H]^+$ 338
E11	 C13	 D1		$[M+H]^+$ 343.9

[1368] E12的制备

[1369]

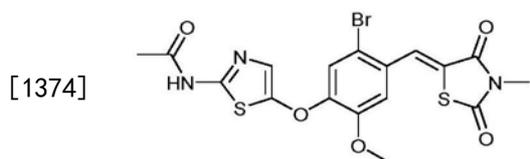


[1370] 步骤1: 醚246



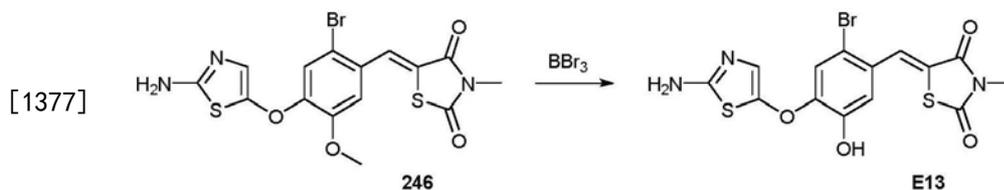
[1372] 向E1 (200mg, 0.58mmol) 在MeCN (5mL) 中的溶液加入182 (104mg, 0.58mmol) 和碳酸铯 (474mg, 1.46mmol)。在70℃下搅拌3小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM = 0:100至1:200) 纯化, 得到246, 为黄色固体 (100mg, 39%收率)。 (MS: [M+H]⁺442.1)

[1373] 步骤2: E12



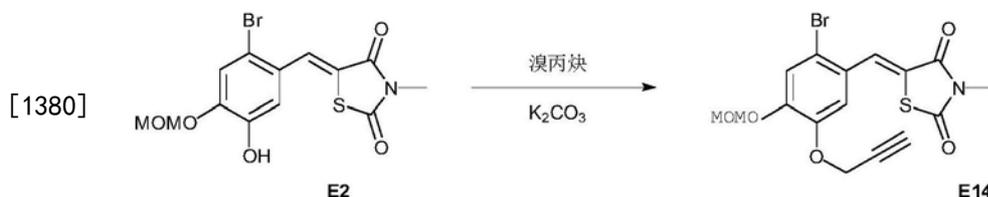
[1375] 在室温下向246 (200mg, 0.45mmol) 和TEA (0.3mL, 2.26mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液逐滴加入乙酰氯 (0.06mL, 0.9mmol)。搅拌3小时后, 加入水, 并通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并干燥, 得到粗化合物E12, 为黄色固体 (170mg, 78%收率)。 (MS: [M+H]⁺484.2)

[1376] E13的制备



[1378] 在0℃下向246 (100mg, 0.23mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液逐滴加入三溴化硼 (180mg, 0.7mmol)。在室温下搅拌3小时后, 在0℃下加入水 (2mL)。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩得到粗化合物E13, 为黄色固体 (80mg, 52%收率)。 (MS: [M+H]⁺428.1)

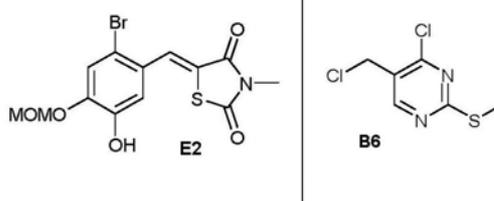
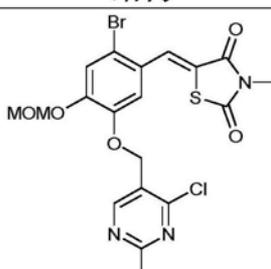
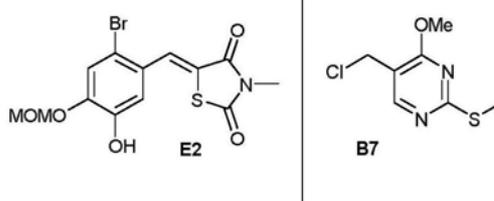
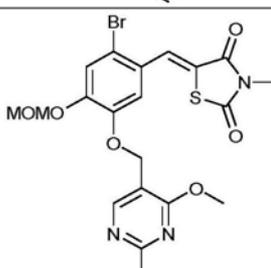
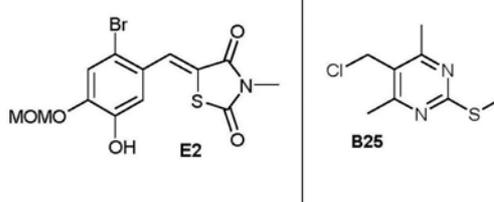
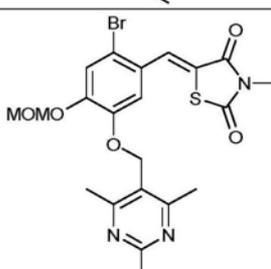
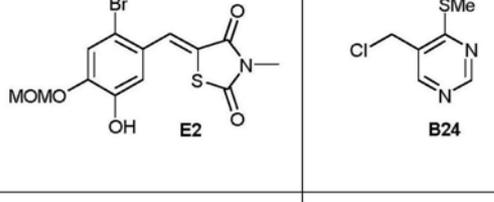
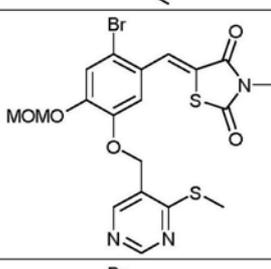
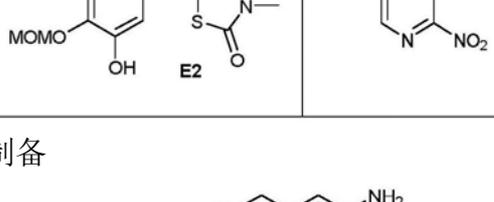
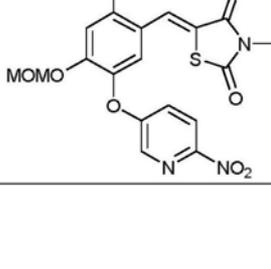
[1379] E14的制备



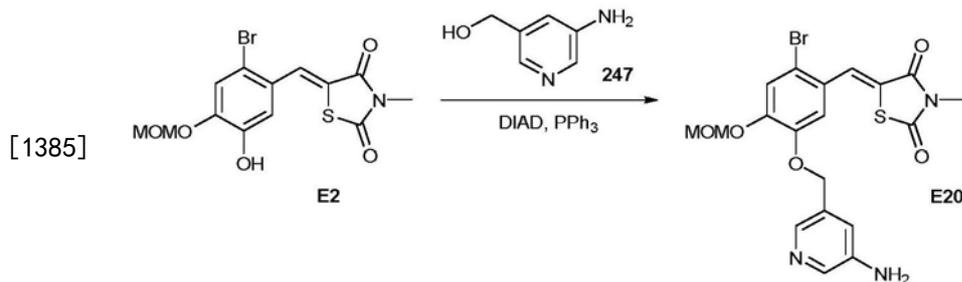
[1381] 将E2 (200mg, 0.53mmol)、DMF (3mL)、碳酸钾 (148mg, 1.07mmol) 和溴丙炔 (0.1mL, 1.04mmol) 的混合物在室温下搅拌3小时。然后将混合物用水 (10mL) 稀释, 并用EA (10mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩得到粗化合物E14, 为黄色固体 (228mg, 100%收率)。 (MS: [M+H]⁺412.1)

[1382] 以下化合物通过与用于E14的基本上相同的方法制备。

[1383]

中间体	构建模块	结构	MS
E15			[M+H] ⁺ 545.9
E16			[M-MOM +2H] ⁺ 498
E17			[M-MOM +2H] ⁺ 496
E18			[M-MOM +2H] ⁺ 470
E19			[M-MOM +2H] ⁺ 454

[1384] E20的制备

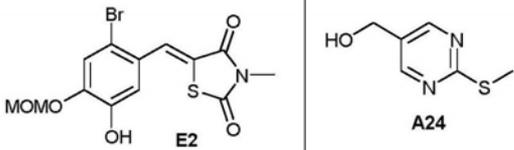
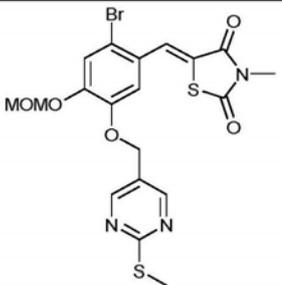
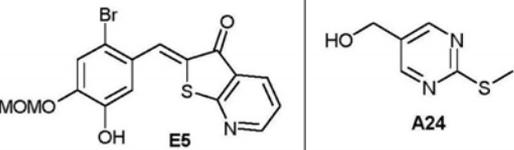
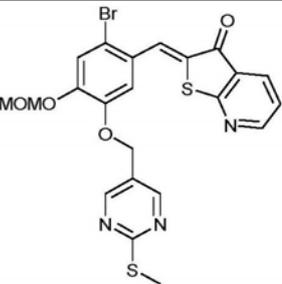


[1386] 将E2 (55mg, 0.1mmol)、247 (22mg, 0.1mmol) 和三苯基膦 (58mg, 0.2mmol) 在THF

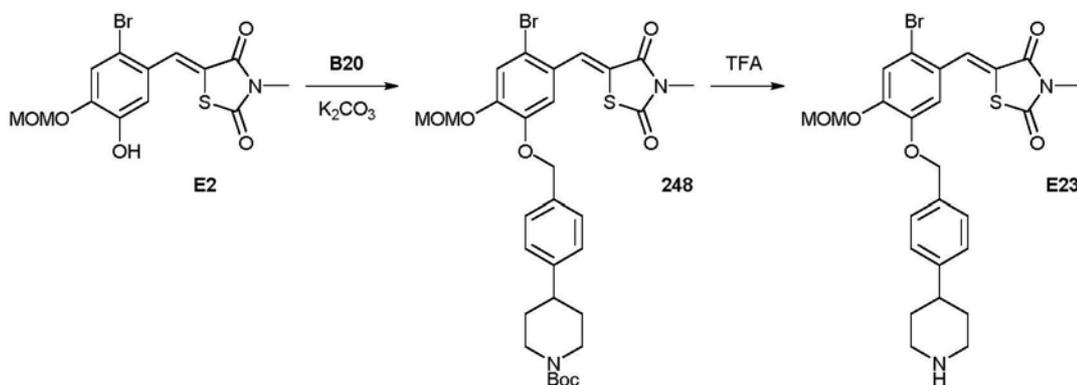
(3mL) 中在室温下搅拌10分钟。然后在-5℃下加入DIAD (44mg, 0.2mmol)。在室温下搅拌16小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:100) 纯化, 得到E20, 为黄色固体 (35mg, 45% 收率)。 (MS: [M+H]⁺480.0)

[1387] 以下化合物通过与用于E20的基本上相同的方法制备。

[1388]

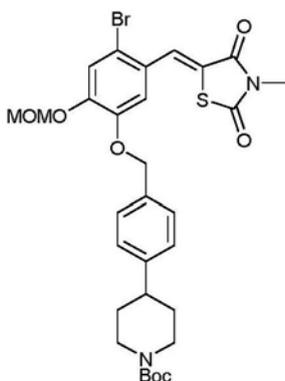
中间体	构建模块	结构	MS
E21			[M+H] ⁺ 512.0
E22			[M+H] ⁺ 532.0

[1389] E23的制备



[1390]

[1391] 步骤1: 醚248

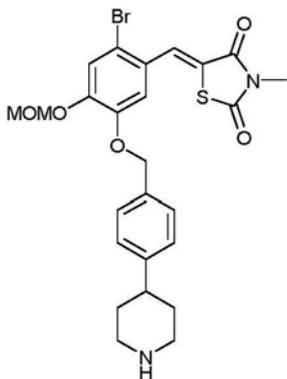


[1392]

[1393] 在室温下向B20 (100mg, 0.27mmol) 和E2 (100mg, 0.27mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液加

入碳酸钾 (74.4mg, 0.54mmol)。在室温下搅拌1小时后,将混合物过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:1) 纯化,得到248,为黄色固体 (150mg, 86%收率)。 (MS: [M+H]⁺651.1)

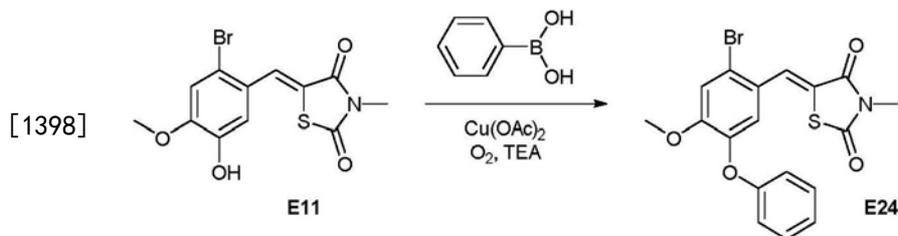
[1394] 步骤2:E23



[1395]

[1396] 在0℃下向248 (150mg, 0.23mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液逐滴加入TFA (2mL)。在室温下搅拌2小时后,浓缩混合物,并用MeOH (5mL) 研磨。通过过滤收集固体,并干燥得到E23,为浅黄色固体 (78mg, 67%收率)。 (MS: [M+H]⁺507.0)

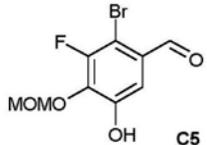
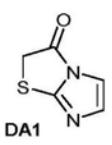
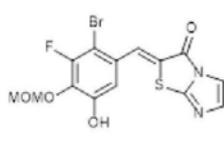
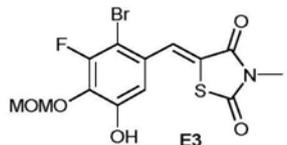
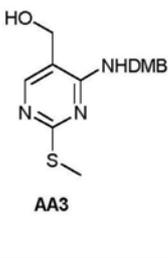
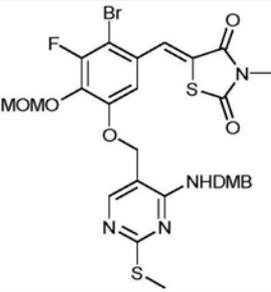
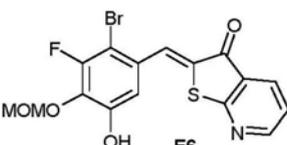
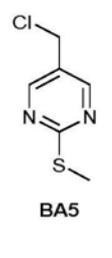
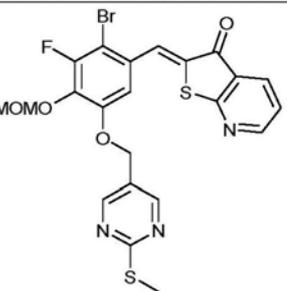
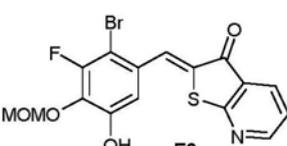
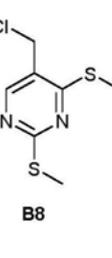
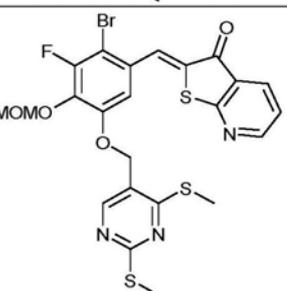
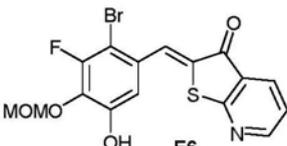
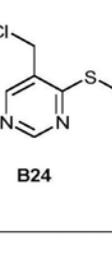
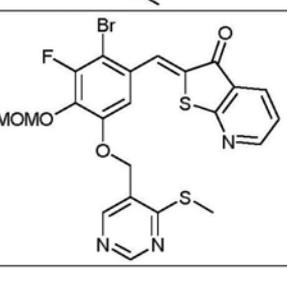
[1397] E24的制备



[1399] 向E11 (400mg, 1.16mmol) 和苯基硼酸 (425mg, 3.49mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物加入Cu(OAc)₂ (253mg, 1.39mmol) 和TEA (588mg, 5.81mmol)。在室温下搅拌过夜后,将混合物过滤,浓缩,并用EtOH (5mL) 研磨。通过过滤收集固体,得到E24,为黄色固体 (208mg, 43%收率)。 (MS: [M+H]⁺420.1)

[1400] 以下化合物通过与上面所述的基本上相同的方法制备。

[1401]

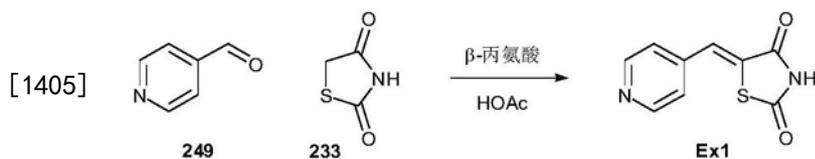
中间体	构建模块	结构	MS	制备参考	
EA1	 C5	 DA1		[M-H] ⁻ 398.0	E1
EA2	 E3	 AA3		[M+H] ⁺ 695.1	E20
EA3	 E6	 BA5		[M+H] ⁺ 550.0	E14
EA4	 E6	 B8		[M+H] ⁺ 596.0	E14
EA5	 E6	 B24		-	E14

实施例

[1402] 根据本文描述的程序和方法制备和测试以下本发明化合物实施例。

[1403] 化学

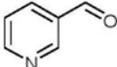
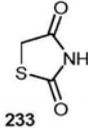
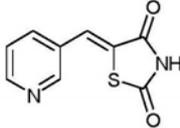
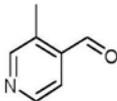
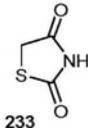
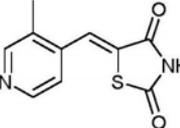
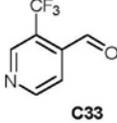
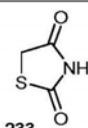
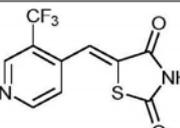
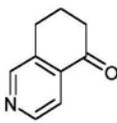
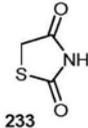
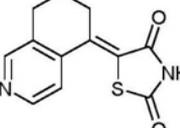
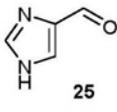
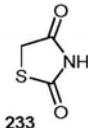
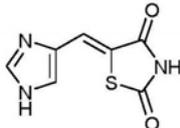
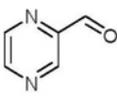
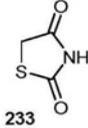
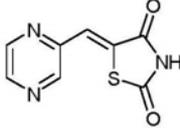
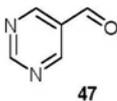
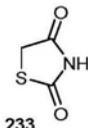
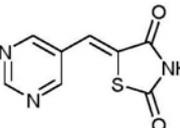
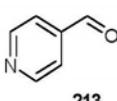
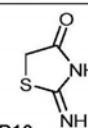
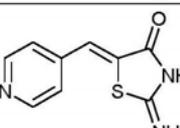
[1404] 实施例1



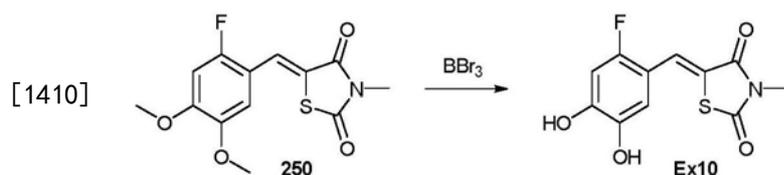
[1406] 将249 (11mg, 0.1mmol)、233 (12mg, 0.1mmol) 和β-丙氨酸 (11mg, 0.12mmol) 在乙酸 (0.5mL) 中的溶液在回流下搅拌3小时。收集固体,并用乙酸 (0.5mL) 洗涤,得到Ex1,为白色固体 (20mg, 97%收率)。(MS: [M+H]⁺207.2)

[1407] 以下化合物通过与用于Ex1的基本上相同的方法制备。

[1408]

实施例	构建模块	结构	MS
Ex2		 233	 [M+H] ⁺ 207.2
Ex3		 233	 [M+H] ⁺ 221.2
Ex4	 C33	 233	 [M+H] ⁺ 275.2
Ex5		 233	 [M+H] ⁺ 247.2
Ex6	 25	 233	 [M+Na] ⁺ 218.0
Ex7		 233	 [M+H] ⁺ 208.2
Ex8	 47	 233	 [M-H] ⁻ 206.2
Ex9	 213	 D10	 [M+H] ⁺ 206.2

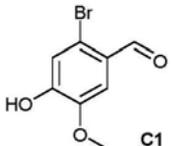
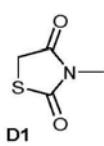
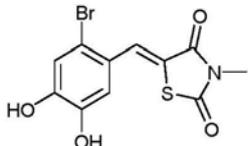
[1409] 实施例10



[1411] 在0℃下向250 (79mg, 0.27mmol) 在DCM (0.6mL) 中的溶液加入三溴化硼 (1M于DCM中, 0.4mL, 0.4mmol)。在室温下搅拌3小时后,浓缩混合物,并通过硅胶快速色谱法(EA:己烷=1:1)纯化,得到Ex10,为棕色固体 (40mg, 56%收率)。(MS: [M-H]⁻268.2)

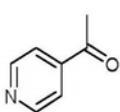
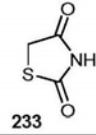
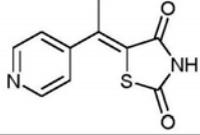
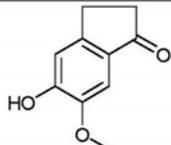
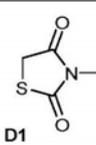
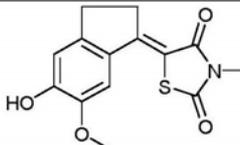
[1412] 以下化合物通过与用于Ex10的基本上相同的方法制备。

[1413]

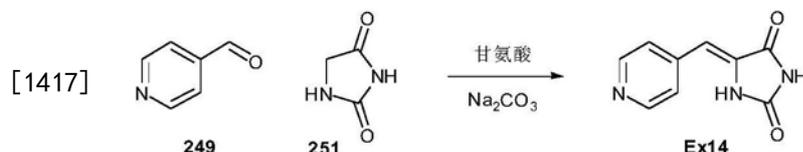
实施例	构建模块	结构	MS
Ex11	 C1	 D1	 [M+H] ⁺ 330.2

[1414] 以下化合物通过与用于Ex1的基本上相同的方法制备。

[1415]

实施例	构建模块	结构	MS
Ex12		 233	 [M+H] ⁺ 221.0
Ex13		 D1	 [M+H] ⁺ 292.2

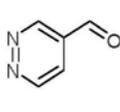
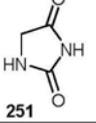
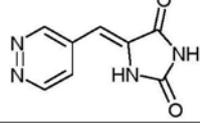
[1416] 实施例14



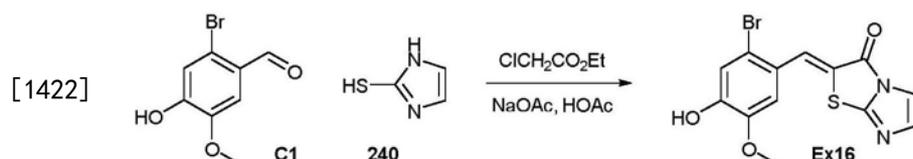
[1418] 将249 (200mg, 1.87mmol)、251 (187mg, 1.87mmol)、甘氨酸 (140mg, 1.87mmol) 和碳酸钠 (98mg, 0.94mmol) 在水 (2mL) 中的混合物在回流下搅拌3小时。冷却至室温后, 收集固体, 并用水 (0.5mL) 洗涤, 得到Ex14, 为粉色固体 (28mg, 8%收率)。 (MS: [M+H]⁺190.2)

[1419] 以下化合物通过与用于Ex14的基本上相同的方法制备。

[1420]

实施例	构建模块	结构	MS
Ex15		 251	 [M+H] ⁺ 191.2

[1421] 实施例16

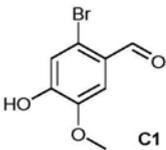
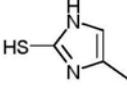
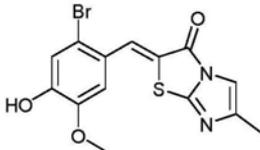


[1423] 将C1 (200mg, 0.87mmol)、240 (87mg, 0.87mmol)、2-氯乙酸乙酯 (0.082mL, 0.87mmol) 和乙酸钠在HOAc (5mL) 中的混合物在回流下搅拌过夜。冷却至室温后, 收集固体, 用水 (0.5mL) 洗涤, 并通过制备型TLC (EA: 己烷=1:1) 纯化, 得到Ex16, 为黄色固体 (0.8mg,

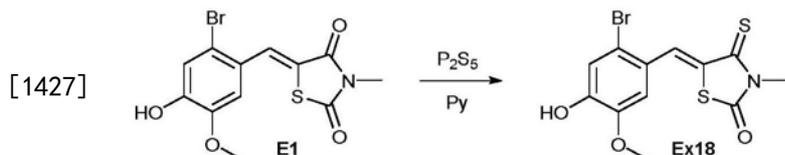
0.3%收率)。(MS: [M+H]⁺354.9)

[1424] 以下化合物通过与用于Ex16的基本上相同的方法制备。

[1425]

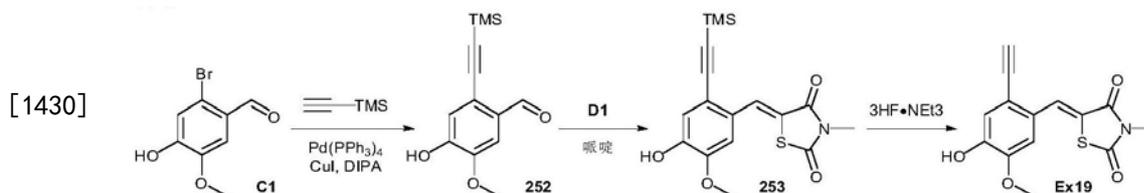
实施例	构建模块	结构	MS	
Ex17				[M+H] ⁺ 367.0

[1426] 实施例18

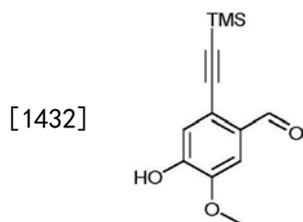


[1428] 将E1 (17mg, 0.05mmol) 和五硫化磷 (33mg, 0.075mmol) 在Py (1.0mL) 中的溶液在120℃下搅拌3小时。冷却至室温后,将五分之一的混合物通过HPLC (MeCN: 含0.1% TFA的水=1:1至1:0) 纯化,得到Ex18,为黄色固体 (1.5mg, 42%收率)。(MS: [M+H]⁺360.2)

[1429] 实施例19

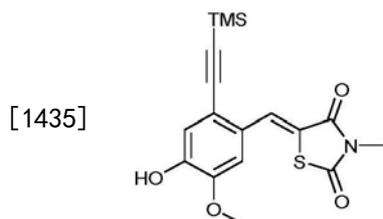


[1431] 步骤1: 炔烃252



[1433] 在室温下向C1 (115mg, 0.5mmol)、CuI (10mg, 0.05mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔 (0.083mL, 0.55mmol) 和DIPA (0.5mL) 在DMF (1.0mL) 和THF (5.0mL) 中的溶液加入Pd (PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol)。在88℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温,过滤,用EA (10mL) 稀释,用水 (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,并通过制备型TLC (EA: 己烷=1:2) 纯化,得到252,为白色固体 (50mg, 40%收率)。(MS: [M+H]⁺249.0)

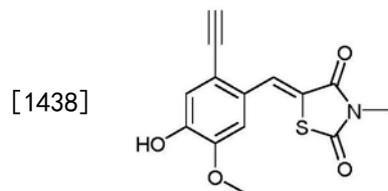
[1434] 步骤2: 噻唑烷二酮253



[1436] 将252 (10mg, 0.04mmol)、D1 (7mg, 0.05mmol) 和哌啶 (0.002mL, 0.02mmol) 在EtOH

(0.4mL)中的溶液在回流下搅拌2小时,然后冷却至室温。将混合物在制备型TLC(EA:己烷=1:1)上纯化,得到253,为白色固体(10mg,69%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 362.2)

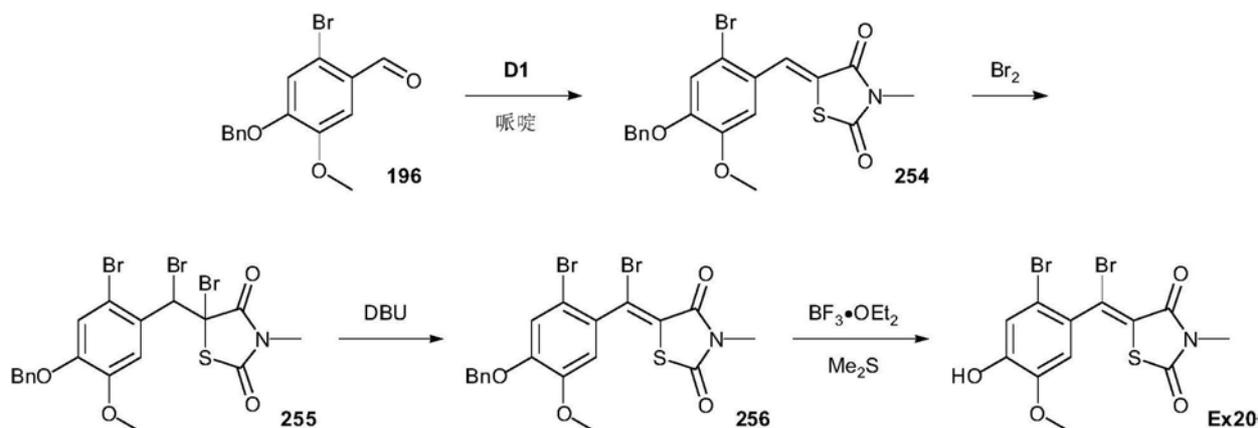
[1437] 步骤3:Ex19



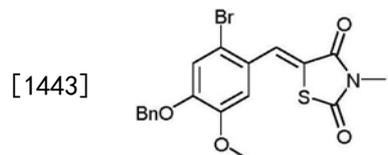
[1439] 向253(3.5mg,0.01mmol)在THF(0.5mL)中的溶液加入三乙胺三氢氟酸盐(0.005mL,0.03mmol)。搅拌2小时后,将混合物通过HPLC(MeCN:含0.1%TFA的水=2:3至1:0)纯化,得到Ex19,为白色固体(2.0mg,71%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 290.2)

[1440] 实施例20

[1441]

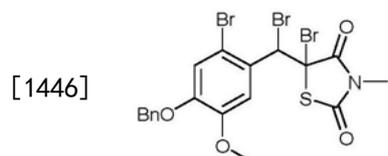


[1442] 步骤1:噻唑烷二酮254



[1444] 将粗化合物196(394mg)、D1(161mg,1.23mmol)和哌啶(0.03mL,0.25mmol)在EtOH(2mL)中的溶液在回流下搅拌2小时,然后冷却至室温。收集固体,得到254,为白色固体(256mg,两步收率为68%)。(MS: $[M+H]^+$ 434.2)

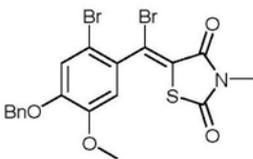
[1445] 步骤2:溴化物255



[1447] 在0℃下向254(256mg,0.46mmol)在DCM(4mL)中的溶液加入溴(0.03mL,0.58mmol)。在室温下搅拌1.5小时后,加入饱和硫代硫酸钠(0.5mL),并将混合物用EA(10mL×3)萃取。合并的有机层用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:己烷=1:1)纯化,得到255,为白色固体(37mg,14%收率)。

[1448] 步骤3:溴化物256

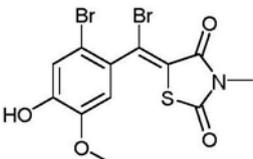
[1449]



[1450] 在0℃下向255 (37mg, 0.062mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液加入DBU (0.02mL, 0.124mmol)。在室温下搅拌4小时后, 加入1N HCl (0.5mL), 并将混合物用EA (5mL×3) 萃取。合并的有机层用水 (3mL) 和盐水 (3mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过制备型TLC (EA: 己烷=1:1) 纯化, 得到256, 为无色油状物 (5mg, 16%收率)。 (MS: [M+H]⁺512.0)

[1451] 步骤4: Ex20

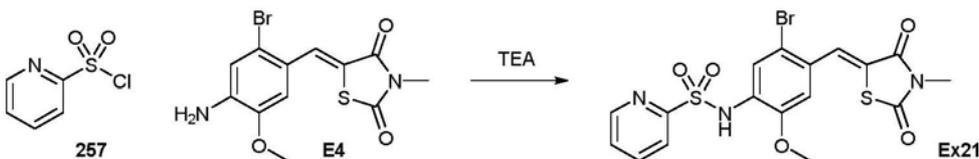
[1452]



[1453] 在0℃下向256 (77mg, 0.15mmol) 和二甲基硫醚 (0.03mL, 0.45mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液加入三氟化硼乙醚 (0.06mL, 0.45mmol)。在室温下搅拌5小时后, 加入饱和碳酸氢钠 (1mL), 并将混合物用EA (10mL×3) 萃取。合并的有机层用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过制备型TLC (EA: 己烷=1:2) 纯化, 得到Ex20, 为黄色油状物 (24mg, 38%收率)。 (MS: [M+H]⁺422.0)

[1454] 实施例21

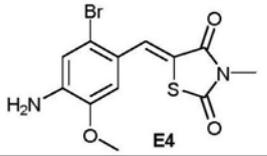
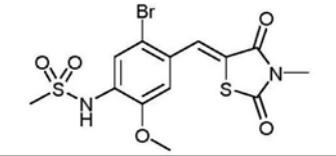
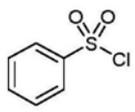
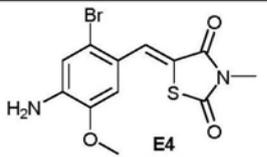
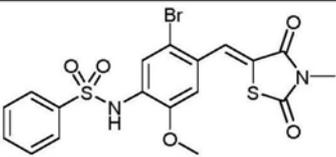
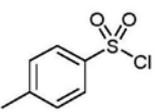
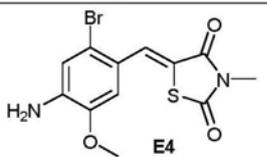
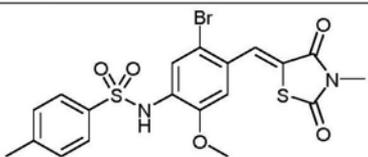
[1455]



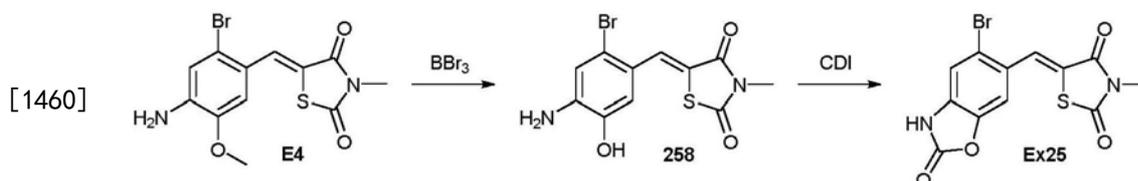
[1456] 在0℃下向E4 (100mg, 0.29mmol) 和TEA (88mg, 0.87mmol) 在DCM (2.5mL) 和DCE (2.5mL) 中的溶液加入257 (100mg, 0.58mmol)。在60℃下搅拌过夜后, 将混合物过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH: DCM=1:30) 纯化, 得到Ex21, 为黄色固体 (7mg, 5%收率)。 (MS: [M+H]⁺486)

[1457] 以下化合物通过与用于Ex21的基本上相同的方法制备。

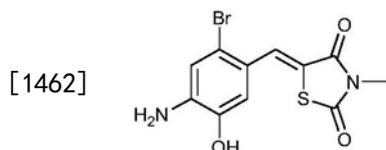
[1458]

实施例	构建模块	结构	MS	
Ex22				$[M+Na]^+$ 443.0
Ex23				$[M+Na]^+$ 504.8
Ex24				$[M+H]^+$ 497.2

[1459] 实施例25

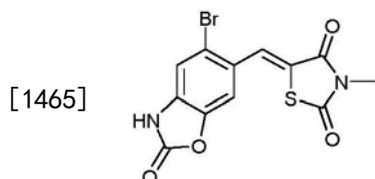


[1461] 步骤1: 苯酚258



[1463] 在 -78°C 下向E4 (250mg, 0.73mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液缓慢加入三溴化硼 (547mg, 2.19mmol)。在 -78°C 下搅拌1小时然后在室温下搅拌1.5小时后, 在 -30°C 下加入水 (2mL)。通过过滤收集固体, 并干燥提供258, 为黄色固体 (230mg, 96%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 329.1)

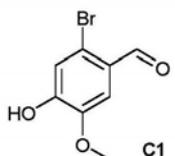
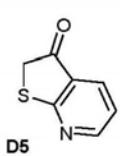
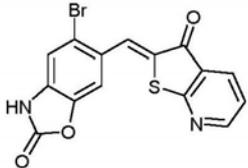
[1464] 步骤2: Ex25



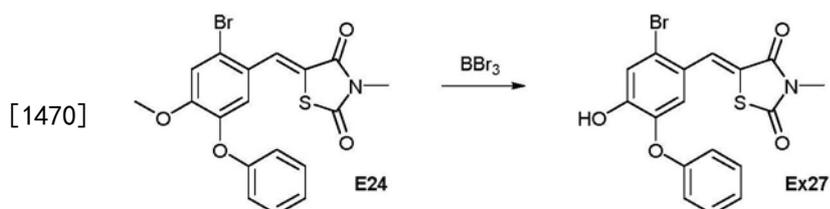
[1466] 将258 (50mg, 0.15mmol) 和CDI (49mg, 0.30mmol) 在THF (2mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物过滤, 并用MeOH (5mL) 研磨, 得到Ex25, 为黄色固体 (20mg, 37%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 355.1)

[1467] 以下化合物通过与用于Ex25的基本上相同的方法制备。

[1468]

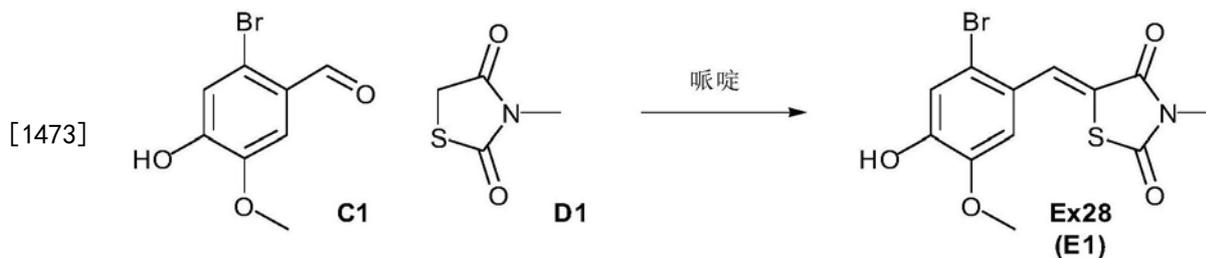
实施例	构建模块	结构	MS
Ex26	 C1	 D5	 [M+H] ⁺ 374.9

[1469] 实施例27



[1471] 在-78℃下向E24 (50mg, 0.12mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液缓慢加入三溴化硼 (89.4mg, 0.36mmol)。在-78℃下搅拌1小时然后在室温下搅拌过夜后, 在-30℃下加入水 (2mL), 将混合物浓缩, 并通过制备型HPLC纯化, 得到Ex27, 为白色固体 (15mg, 31% 收率)。(MS: [M+H]⁺406.1)

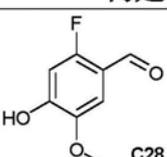
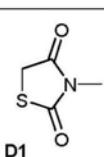
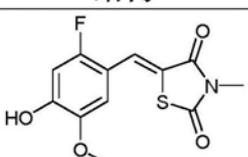
[1472] 实施例28



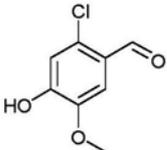
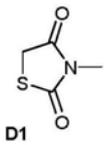
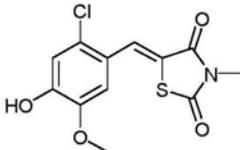
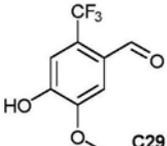
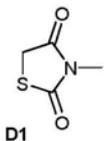
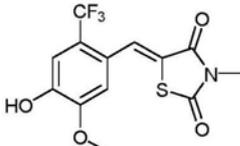
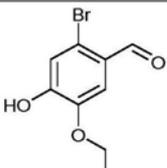
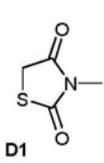
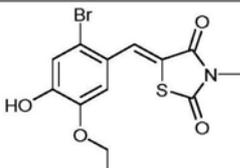
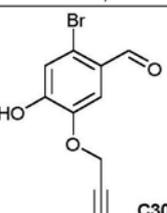
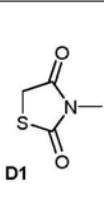
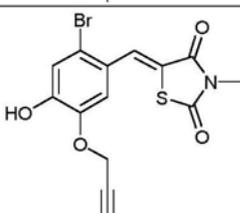
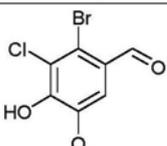
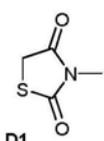
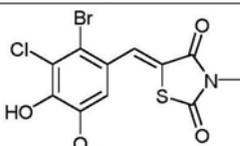
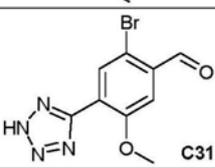
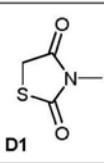
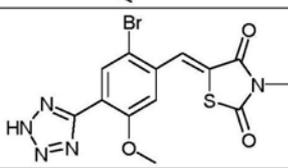
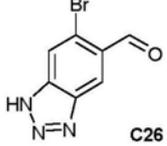
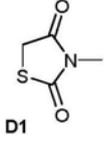
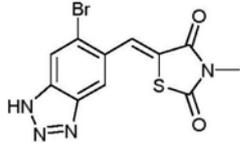
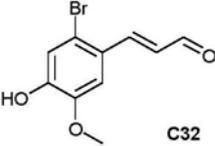
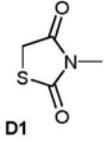
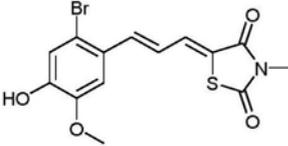
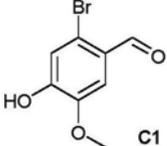
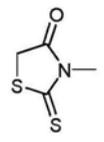
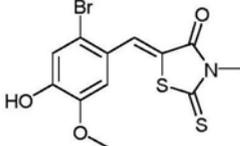
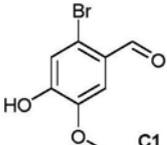
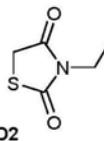
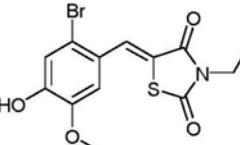
[1474] 如上文对E1所述的那样制备。

[1475] 以下化合物通过与用于Ex28的基本上相同的方法制备。

[1476]

实施例	构建模块	结构	MS
Ex29	 C28	 D1	 [M+H] ⁺ 284.0

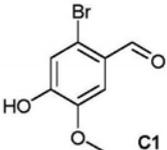
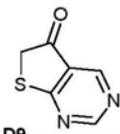
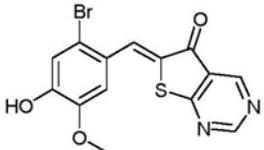
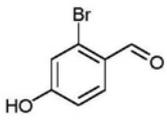
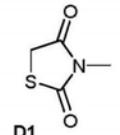
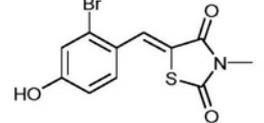
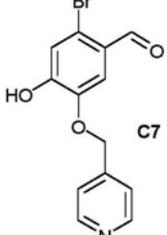
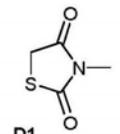
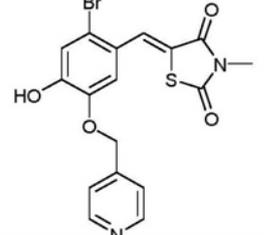
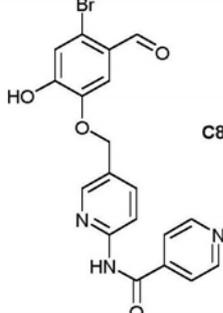
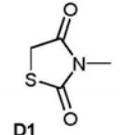
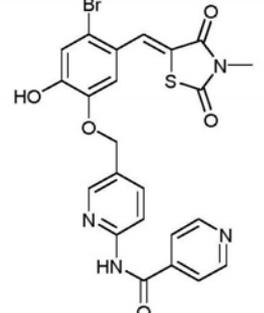
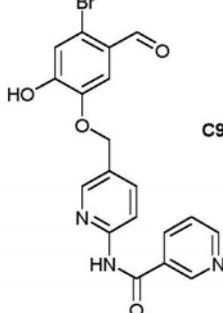
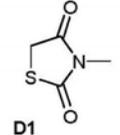
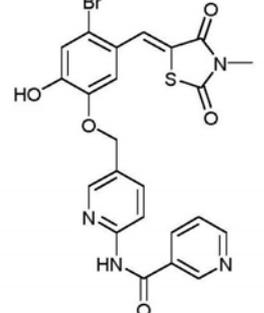
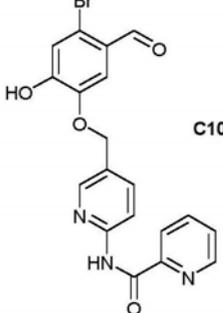
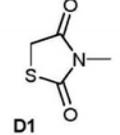
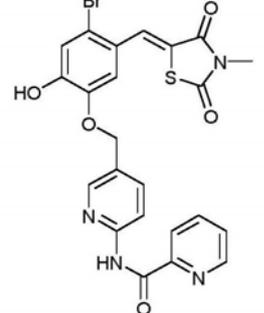
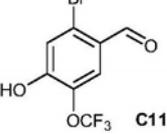
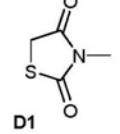
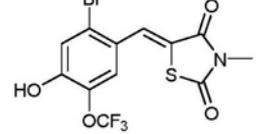
[1477]

Ex30				[M+H] ⁺ 300.2
Ex31				[M+H] ⁺ 334.1
Ex32				[M+Na] ⁺ 380.0
Ex33				[M+Na] ⁺ 390.0
Ex34				[M+Na] ⁺ 399.8
Ex35				[M+H] ⁺ 396.2
Ex36				[M+H] ⁺ 339.2
Ex37				[M+Na] ⁺ 392.0
Ex38				[M+Na] ⁺ 381.8
Ex39				[M+H] ⁺ 358.1

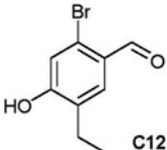
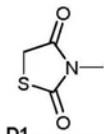
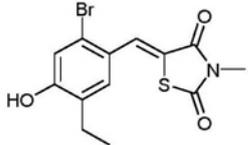
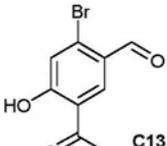
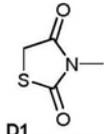
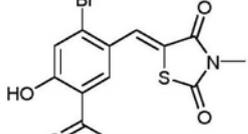
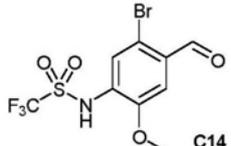
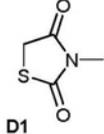
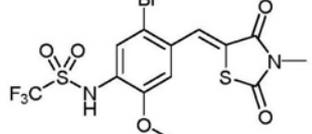
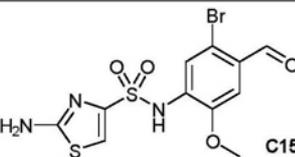
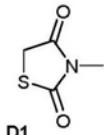
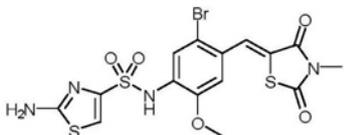
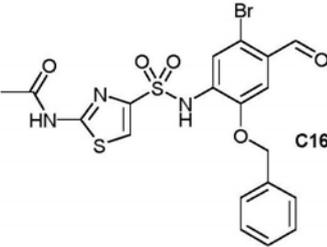
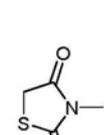
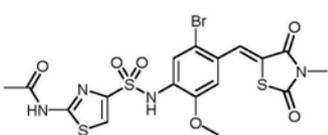
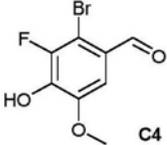
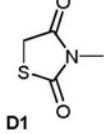
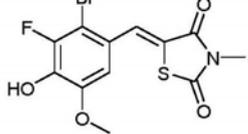
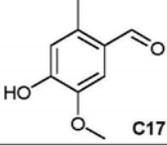
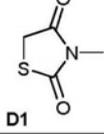
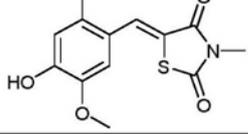
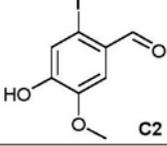
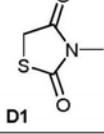
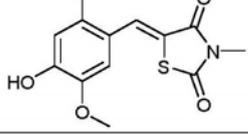
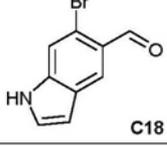
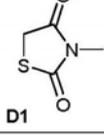
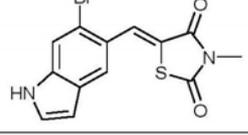
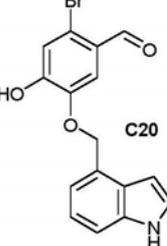
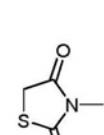
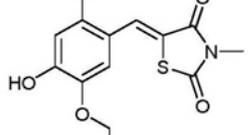
[1478]

Ex40				[M+H] ⁺ 355.0
Ex41				[M+H] ⁺ 311.0
Ex42				[M+H] ⁺ 369.0
Ex43				[M+H] ⁺ 325.0
Ex44				[M+H] ⁺ 362.9
Ex45				[M+H] ⁺ 364.0
Ex46				[M+H] ⁺ 398.2
Ex47				[M+H] ⁺ 441.8
Ex48				[M+H] ⁺ 382.0
Ex49				[M+H] ⁺ 364.0
Ex50				[M+H] ⁺ 365.0

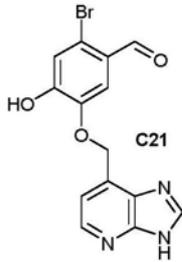
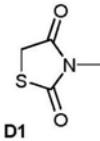
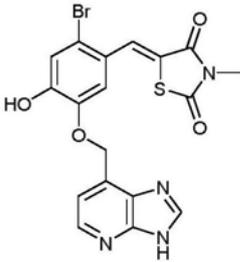
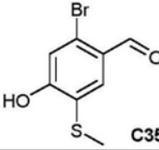
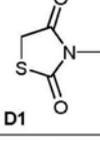
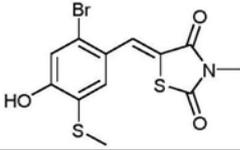
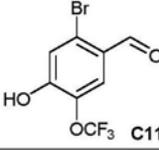
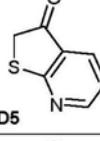
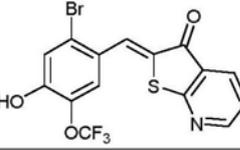
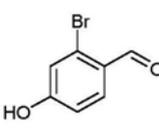
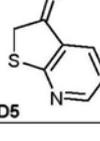
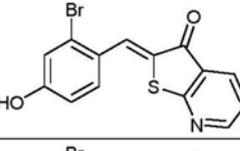
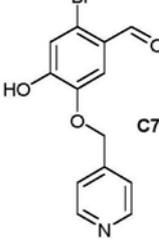
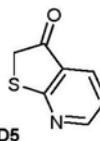
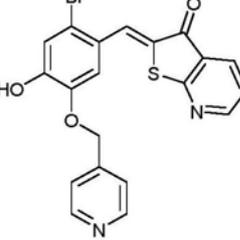
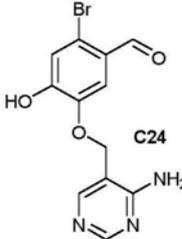
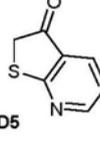
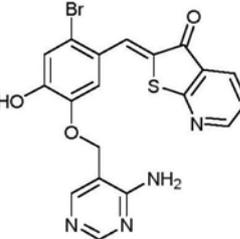
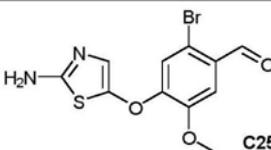
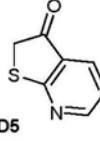
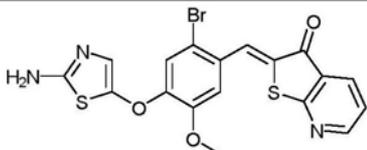
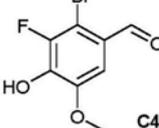
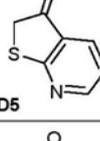
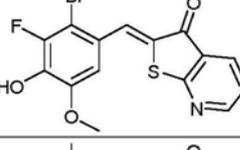
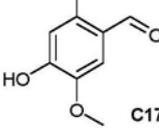
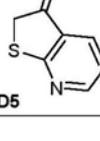
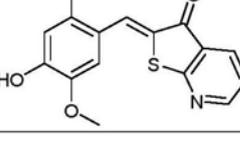
[1479]

Ex51	 C1	 D9		[M+H] ⁺ 365.2
Ex52	 C2	 D1		[M+H] ⁺ 313.9
Ex53	 C7	 D1		[M+H] ⁺ 420.9
Ex54	 C8	 D1		[M+H] ⁺ 541.0
Ex55	 C9	 D1		[M+H] ⁺ 541.0
Ex56	 C10	 D1		[M+H] ⁺ 541.0
Ex57	 C11	 D1		[M+H] ⁺ 397.9

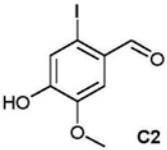
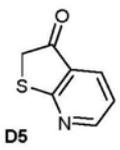
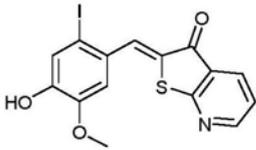
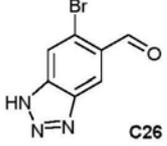
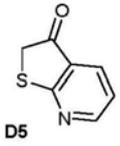
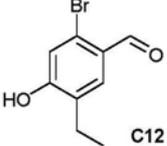
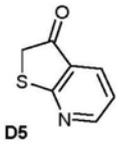
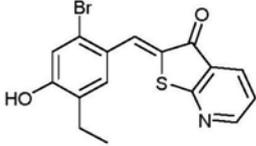
[1480]

Ex58	 C12	 D1		$[M+H]^+$ 342.1
Ex59	 C13	 D1		$[M-H]^-$ 354
Ex60	 C14	 D1		$[M+H]^+$ 474.9
Ex61	 C15	 D1		$[M+H]^+$ 504.9
Ex62	 C16	 D1		$[M+H]^+$ 623.1
Ex63	 C4	 D1		$[M+H]^+$ 361.9
Ex64	 C17	 D1		$[M+H]^+$ 280.1
Ex65	 C2	 D1		$[M+H]^+$ 391.9
Ex66	 C18	 D1		$[M+H]^+$ 337.1
Ex67	 C20	 D1		-

[1481]

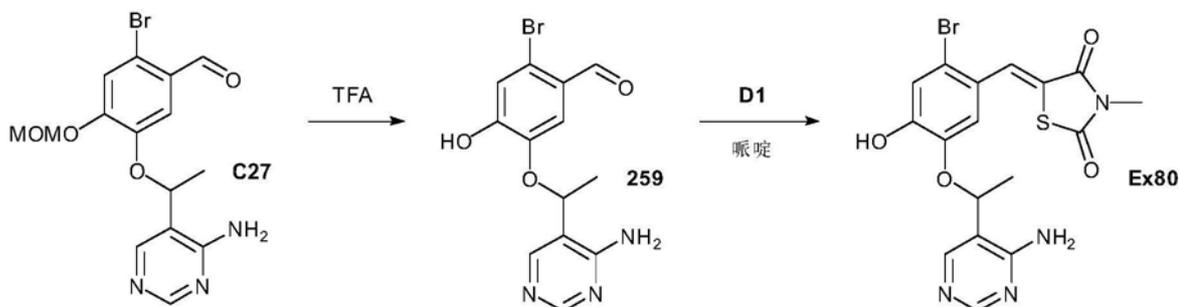
Ex68				[M+H] ⁺ 463.0
Ex69				—
Ex70				[M+H] ⁺ 417.9
Ex71				[M+Na] ⁺ 358.1
Ex72				[M+H] ⁺ 441.0
Ex73				[M+H] ⁺ 457.0
Ex74				[M+H] ⁺ 462.0
Ex75				[M+H] ⁺ 381.9
Ex76				[M+H] ⁺ 300.1

[1482]

Ex77	 C2	 D5		[M+H] ⁺ 411.9
Ex78	 C26	 D5		[M+H] ⁺ 359.1
Ex79	 C12	 D5		[M+H] ⁺ 362.0

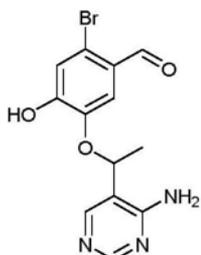
[1483] 实施例80

[1484]



[1485] 步骤1: 苯酚222

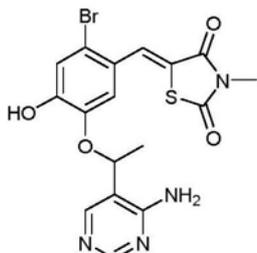
[1486]



[1487] 在0℃下向C27 (60mg, 0.16mmol) 在DCM中的溶液逐滴加入TFA (1mL)。在室温下搅拌2小时后, 浓缩混合物得到粗化合物259, 为黄色油状物 (40mg, 75% 收率)。 (MS: [M+H]⁺ 339.3)

[1488] 步骤2: Ex80

[1489]

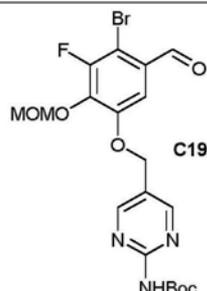
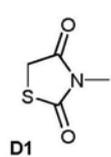
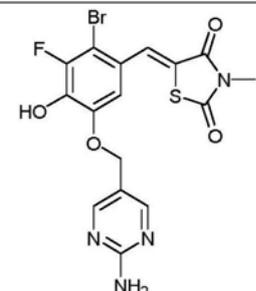
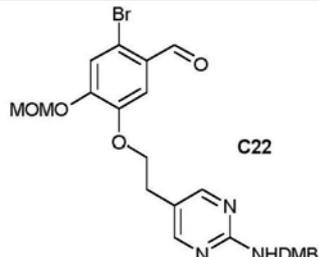
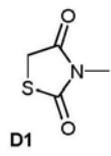
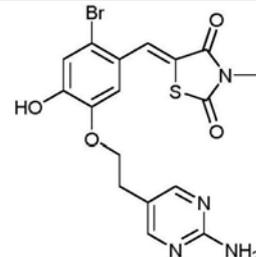
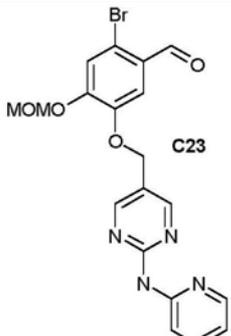
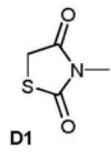
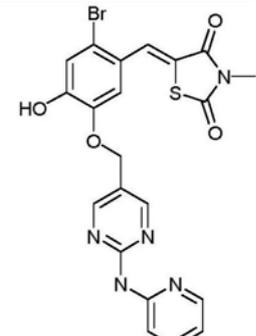


[1490] 向259 (40mg, 0.12mmol) 在EtOH (1mL) 中的溶液加入哌啶 (10mg, 0.12mmol) 和D1 (16mg, 0.12mmol)。在60℃下搅拌12小时后, 浓缩混合物, 并通过制备型HPLC纯化, 得到

Ex80,为黄色固体(3.6mg,7%收率)。(MS: [M+H]⁺453)

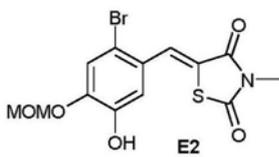
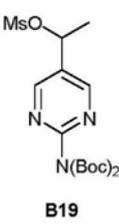
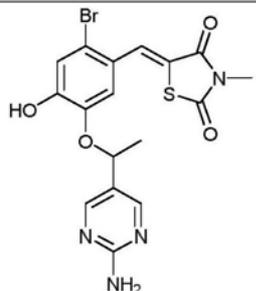
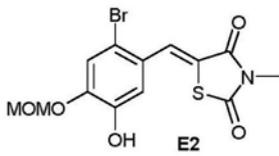
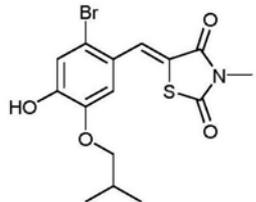
[1491] 以下化合物通过与用于Ex80的基本上相同的方法制备。

[1492]

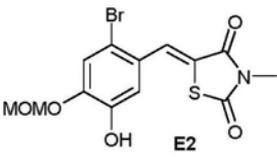
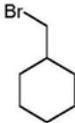
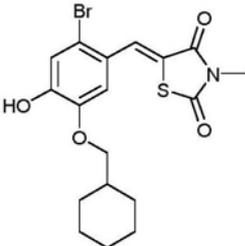
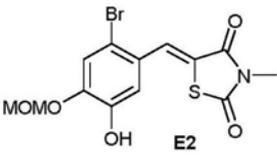
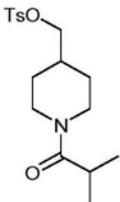
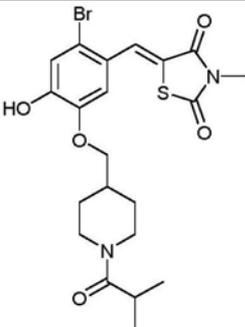
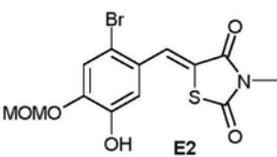
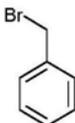
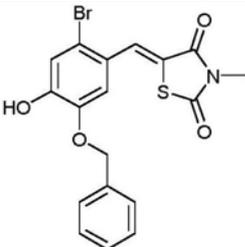
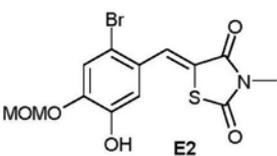
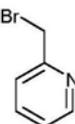
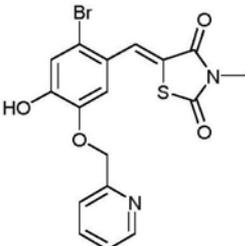
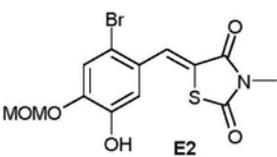
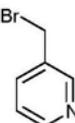
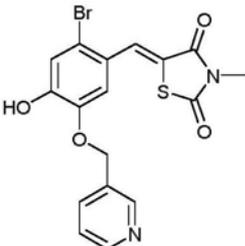
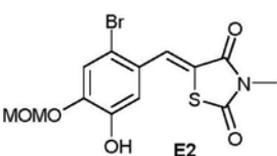
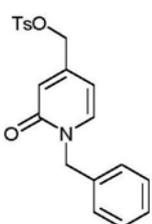
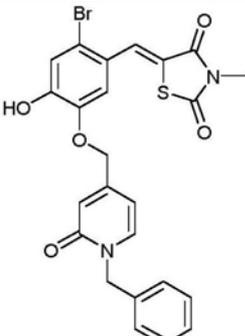
实施例	构建模块	结构	MS	
Ex81	 C19	 D1		[M+H] ⁺ 455.1
Ex82	 C22	 D1		[M+H] ⁺ 452.8
Ex83	 C23	 D1		[M+H] ⁺ 514

[1493] 以下化合物通过与用于E23的基本上相同的方法制备。

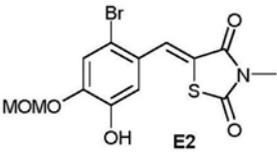
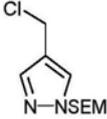
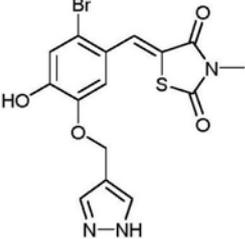
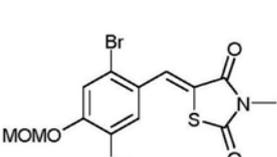
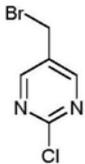
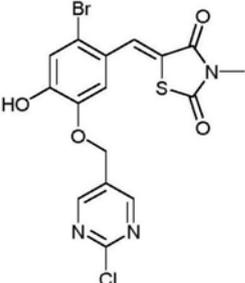
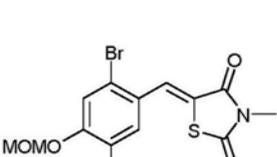
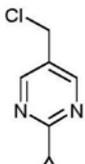
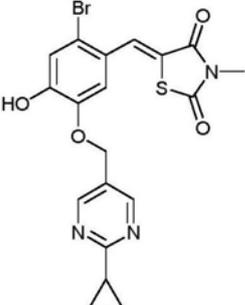
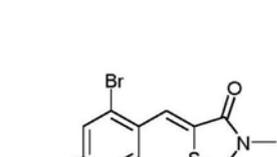
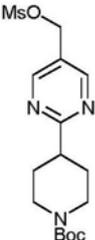
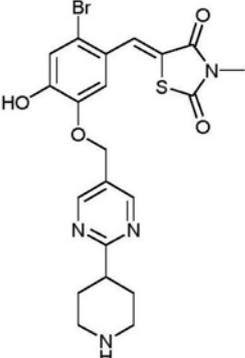
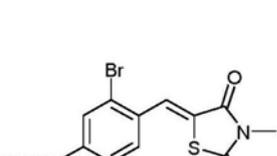
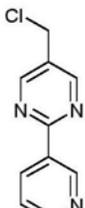
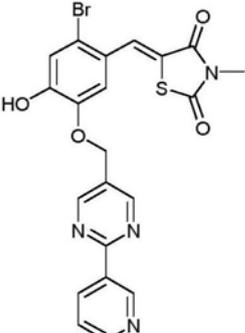
[1494]

实施例	构建模块	结构	MS	
Ex84	 E2	 B19		[M+H] ⁺ 451.0
Ex85	 E2			[M+H] ⁺ 386.0

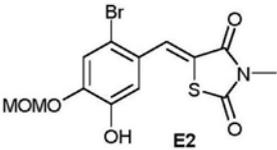
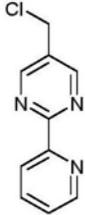
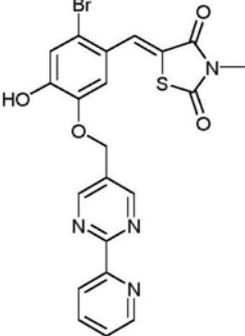
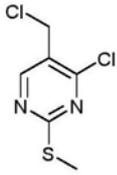
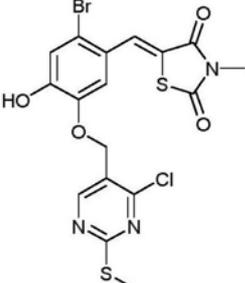
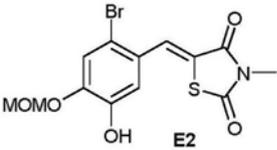
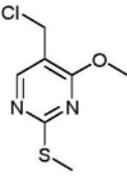
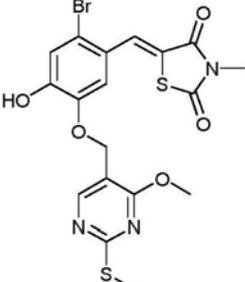
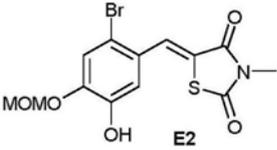
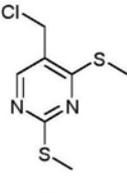
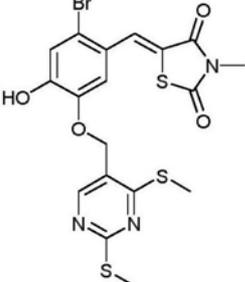
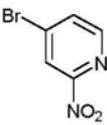
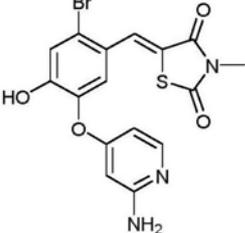
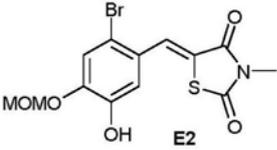
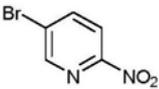
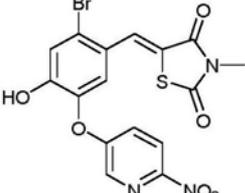
[1495]

Ex86				[M+H] ⁺ 426.0
Ex87				[M+H] ⁺ 497.0
Ex88				[M+H] ⁺ 420.0
Ex89				[M+H] ⁺ 421.0
Ex90				[M+H] ⁺ 421.0
Ex91				[M+H] ⁺ 527.0

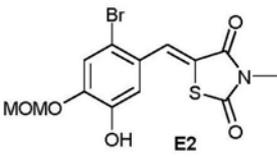
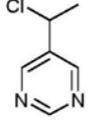
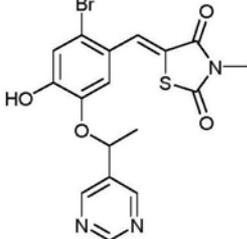
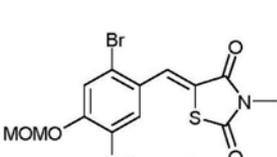
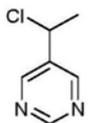
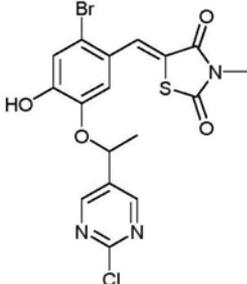
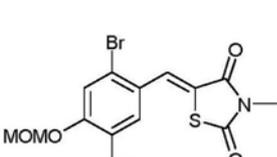
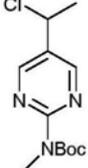
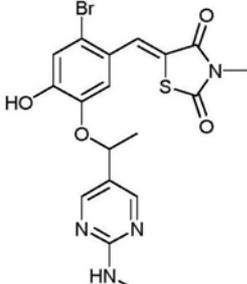
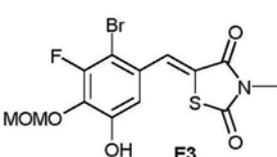
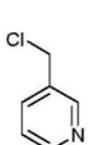
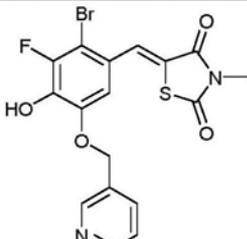
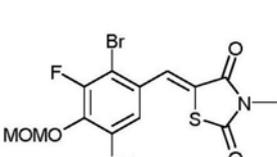
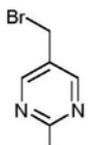
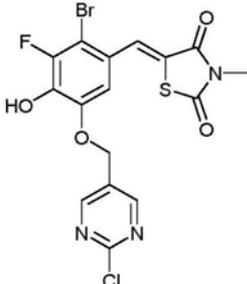
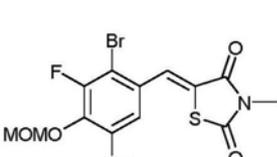
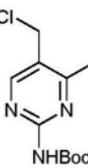
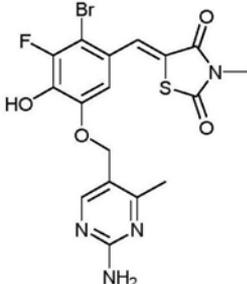
[1496]

Ex92	 <p>E2</p>	 <p>NSEM</p>		[M+H] ⁺ 410.0
Ex93	 <p>E2</p>	 <p>B1</p>		[M+H] ⁺ 455.9
Ex94	 <p>E2</p>	 <p>B3</p>		[M+H] ⁺ 462.1
Ex95	 <p>E2</p>	 <p>B20</p>		[M+H] ⁺ 507.0
Ex96	 <p>E2</p>	 <p>B4</p>		[M+H] ⁺ 499.0

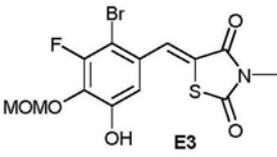
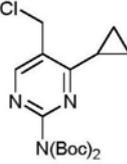
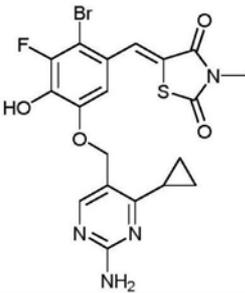
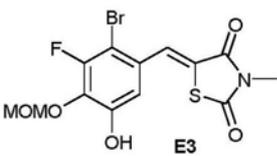
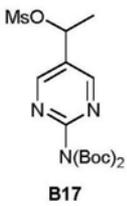
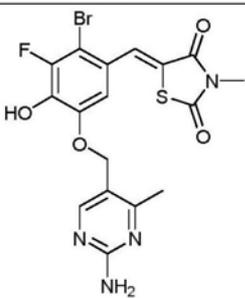
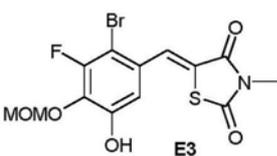
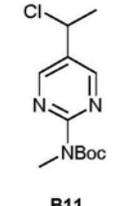
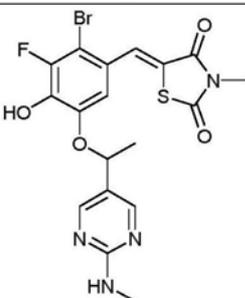
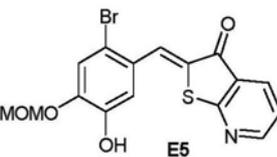
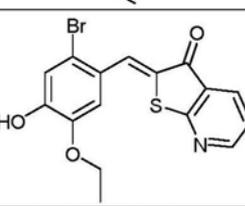
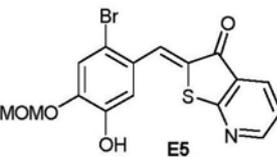
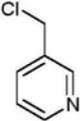
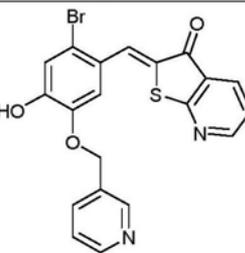
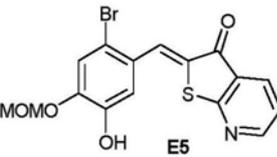
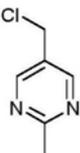
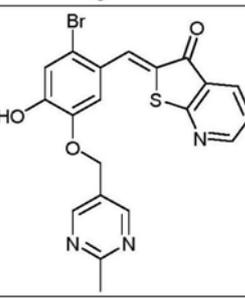
[1497]

Ex97	 <p>E2</p>	 <p>B5</p>		[M+H] ⁺ 499.0
Ex98	 <p>E2</p>	 <p>B6</p>		[M+H] ⁺ 501.9
Ex99	 <p>E2</p>	 <p>B7</p>		[M+H] ⁺ 498.0
Ex100	 <p>E2</p>	 <p>B7</p>		[M+H] ⁺ 513.9
Ex101	 <p>E2</p>			[M+H] ⁺ 422.0
Ex102	 <p>E2</p>			[M+H] ⁺ 451.9

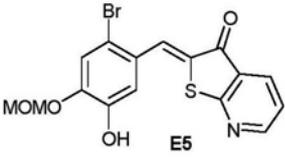
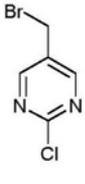
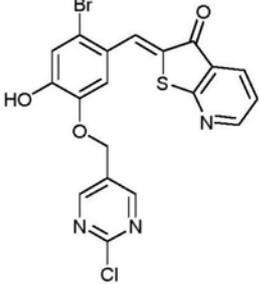
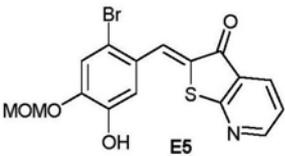
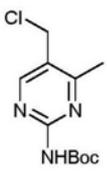
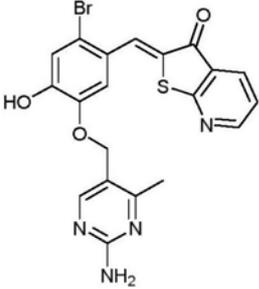
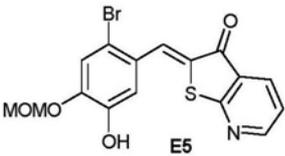
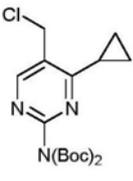
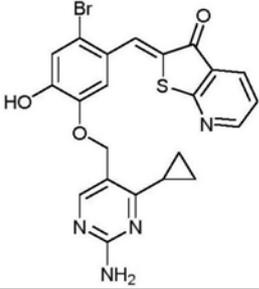
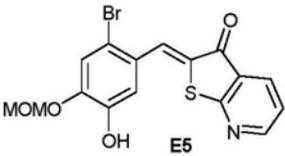
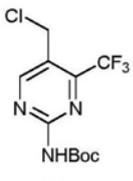
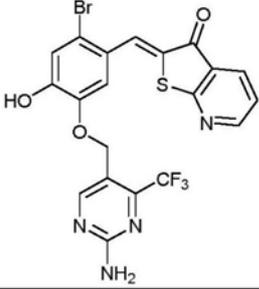
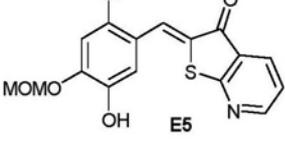
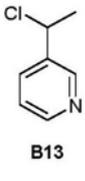
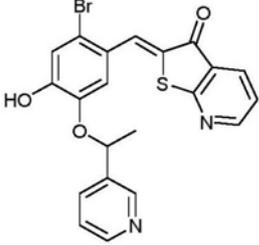
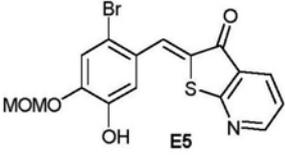
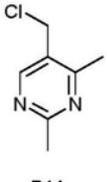
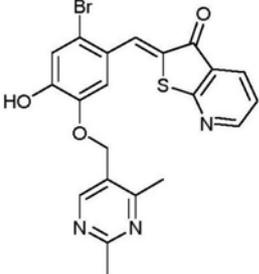
[1498]

Ex103	 <p>E2</p>	 <p>B9</p>		[M+H] ⁺ 436.0
Ex104	 <p>E2</p>	 <p>B10</p>		[M+H] ⁺ 469.9
Ex105	 <p>E2</p>	 <p>B11</p>		[M+H] ⁺ 465.0
Ex106	 <p>E3</p>	 <p>B1</p>		[M+H] ⁺ 439.0
Ex107	 <p>E3</p>	 <p>B1</p>		[M+H] ⁺ 473.9
Ex108	 <p>E3</p>	 <p>B16</p>		[M+H] ⁺ 469.0

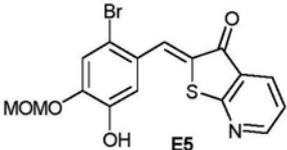
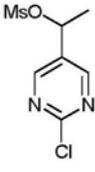
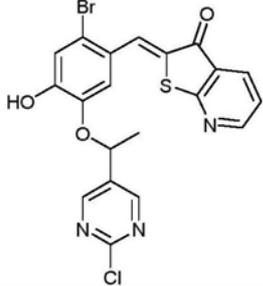
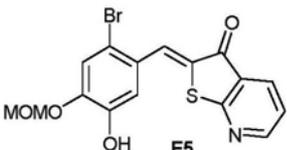
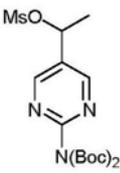
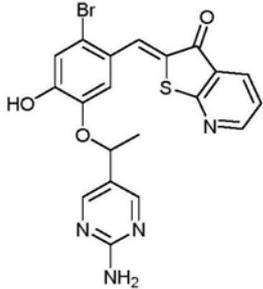
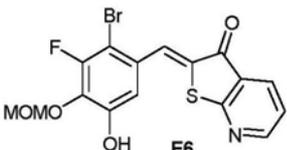
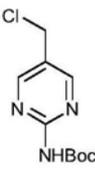
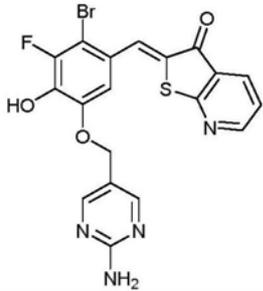
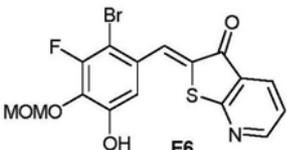
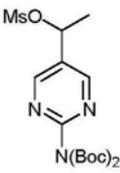
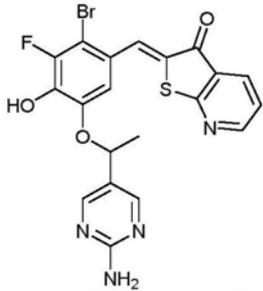
[1499]

Ex109	 <p>E3</p>	 <p>B17</p>		[M+H] ⁺ 495.0
Ex110	 <p>E3</p>	 <p>B17</p>		[M+H] ⁺ 469.0
Ex111	 <p>E3</p>	 <p>B11</p>		[M+H] ⁺ 483.0
Ex112	 <p>E5</p>			[M+H] ⁺ 378.0
Ex113	 <p>E5</p>			[M+H] ⁺ 441.0
Ex114	 <p>E5</p>	 <p>B12</p>		[M+H] ⁺ 456.0

[1500]

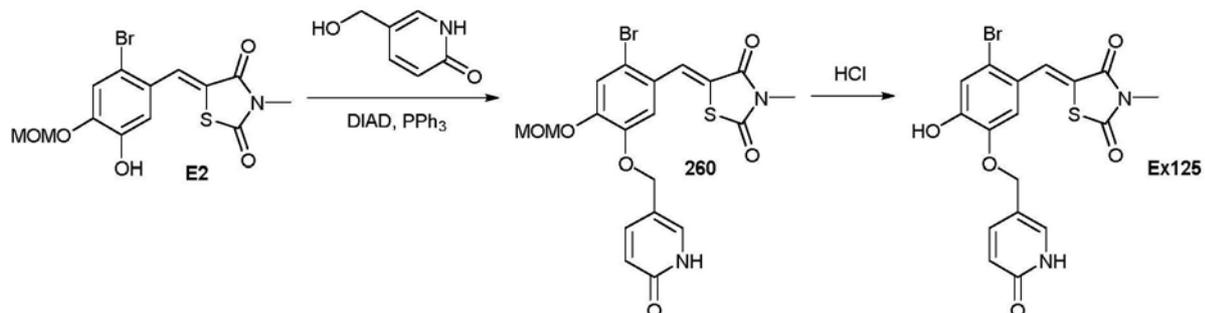
Ex115	 <p>E5</p>	 <p>B1</p>		[M+H] ⁺ 475.9
Ex116	 <p>E5</p>	 <p>B16</p>		[M+H] ⁺ 471.0
Ex117	 <p>E5</p>	 <p>B17</p>		[M+H] ⁺ 497.0
Ex118	 <p>E5</p>	 <p>B18</p>		[M+H] ⁺ 525.0
Ex119	 <p>E5</p>	 <p>B13</p>		[M+H] ⁺ 455.0
Ex120	 <p>E5</p>	 <p>B14</p>		[M+H] ⁺ 470.0

[1501]

Ex121	 E5	 B21		[M+H] ⁺ 490.0
Ex122	 E5	 B19		[M+H] ⁺ 471.0
Ex123	 E6	 B15		[M+H] ⁺ 475.0
Ex124	 E6	 B19		[M+H] ⁺ 489.0

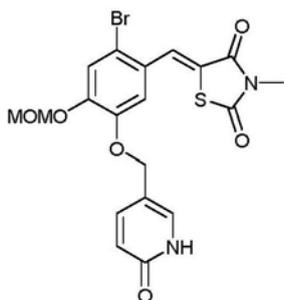
[1502] 实施例125

[1503]



[1504] 步骤1:吡啶酮260

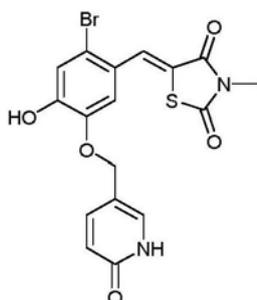
[1505]



[1506] 在室温下向E2 (50mg, 0.14mmol)、5-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮 (20mg, 0.16mmol) 和PPh₃ (42mg, 0.16mmol) 在THF (2mL) 中的溶液加入DIAD (54mg, 0.27mmol)。在30℃下搅拌过夜后, 将混合物浓缩, 用EtOH (3mL) 研磨, 并通过过滤收集, 得到260, 为白色固体 (23mg, 36% 收率)。 (MS: [M+H]⁺ 481.1)

[1507] 步骤2: Ex125

[1508]



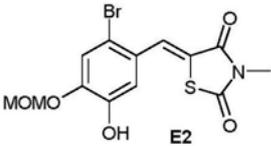
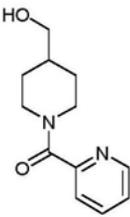
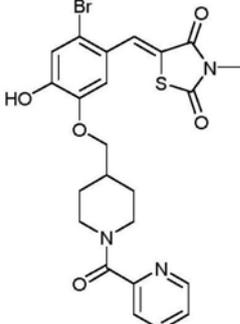
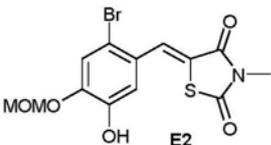
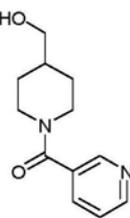
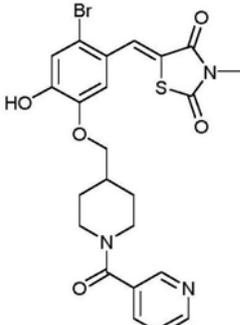
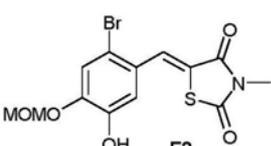
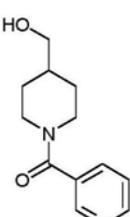
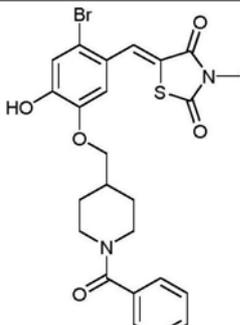
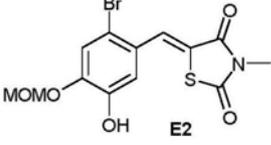
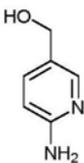
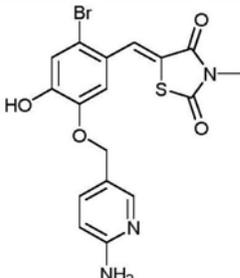
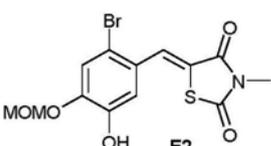
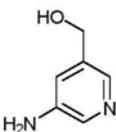
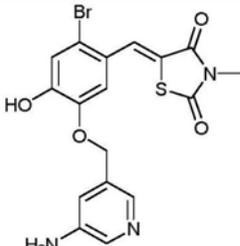
[1509] 将260 (20mg, 0.05mmol) 和2M HCl在MeOH (5mL) 中的混合物在室温下搅拌3小时。然后将混合物浓缩, 并通过制备型TLC (MeOH:DCM=1:20) 纯化, 得到Ex125, 为黄色固体 (4mg, 22% 收率)。 (MS: [M+H]⁺ 437.2)

[1510] 以下化合物通过与用于Ex125的基本上相同的方法制备。

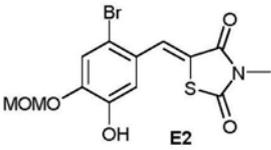
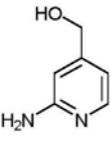
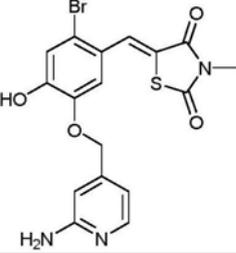
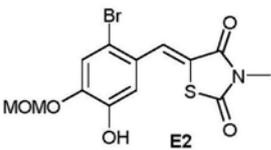
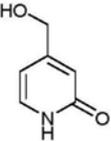
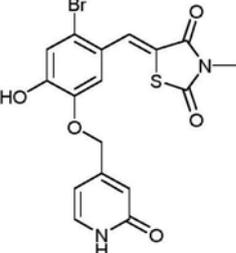
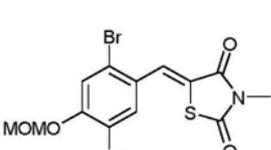
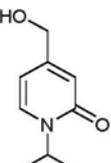
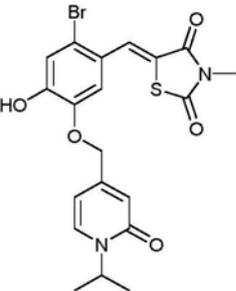
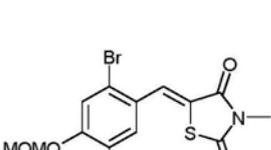
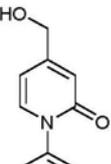
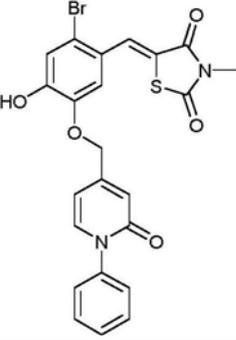
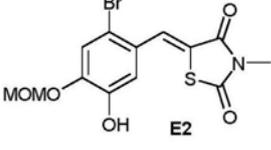
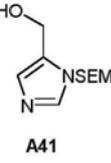
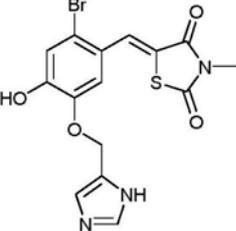
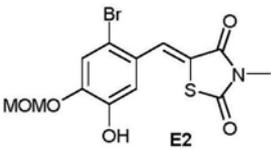
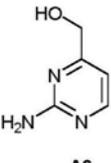
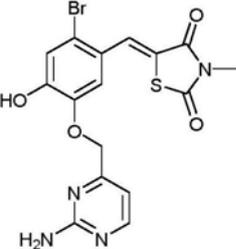
[1511]

实施例	构建模块	结构	MS
Ex126	 E2		 [M+H] ⁺ 441.0
Ex127	 E2	 A1	 [M+H] ⁺ 531.1

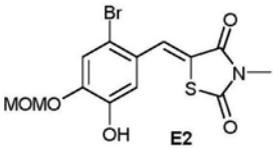
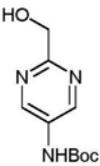
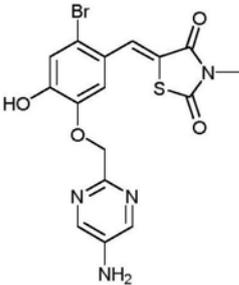
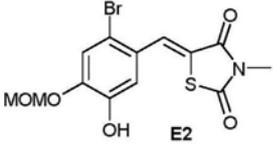
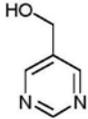
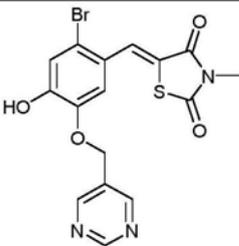
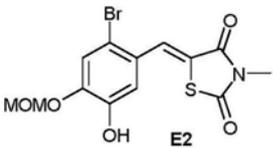
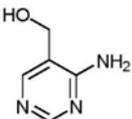
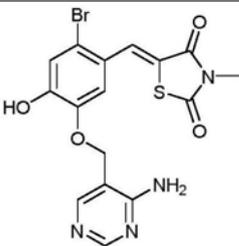
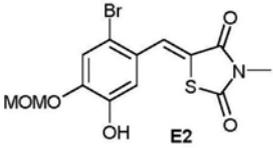
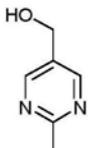
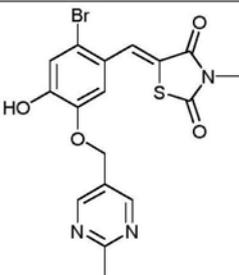
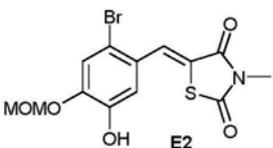
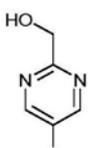
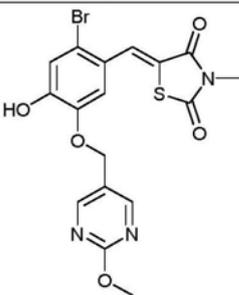
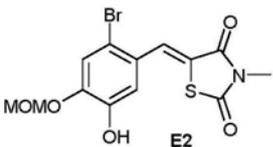
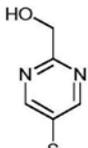
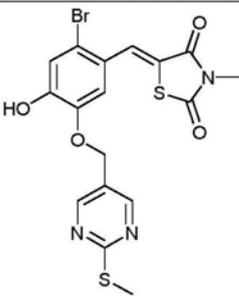
[1512]

Ex128	 <p>E2</p>	 <p>A2</p>		[M+H] ⁺ 532.0
Ex129	 <p>E2</p>	 <p>A3</p>		[M+H] ⁺ 532.0
Ex130	 <p>E2</p>	 <p>A4</p>		[M+H] ⁺ 532.0
Ex131	 <p>E2</p>			[M+H] ⁺ 436.0
Ex132	 <p>E2</p>			[M+H] ⁺ 436.0

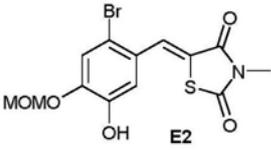
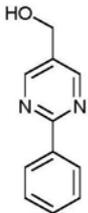
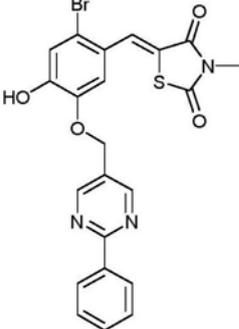
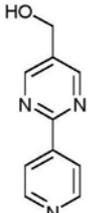
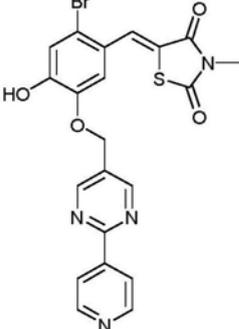
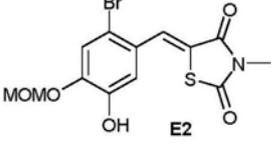
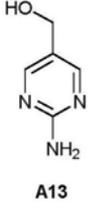
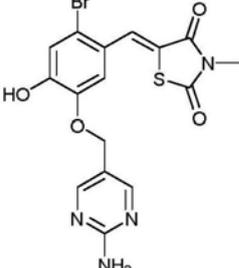
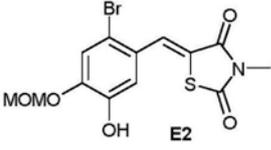
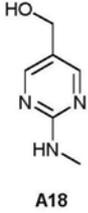
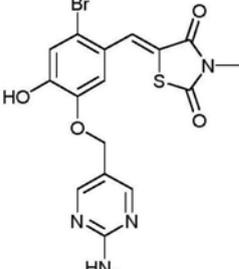
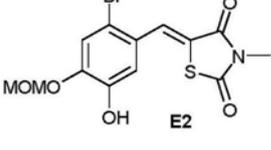
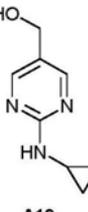
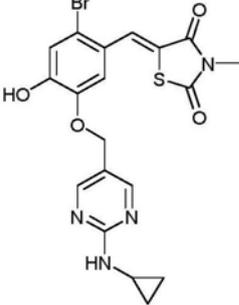
[1513]

Ex133	 <p>E2</p>	 <p>A3</p>		[M+H] ⁺ 436.0
Ex134	 <p>E2</p>	 <p>A4</p>		[M+H] ⁺ 437.0
Ex135	 <p>E2</p>	 <p>A37</p>		[M+H] ⁺ 479.0
Ex136	 <p>E2</p>	 <p>A36</p>		[M+H] ⁺ 513.0
Ex137	 <p>E2</p>	 <p>A41</p>		[M+H] ⁺ 410.0
Ex138	 <p>E2</p>	 <p>A6</p>		[M+H] ⁺ 437.0

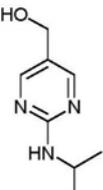
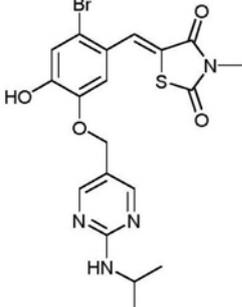
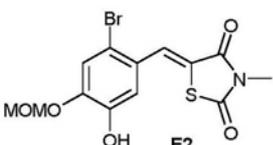
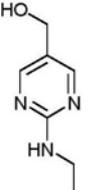
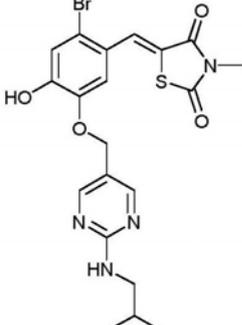
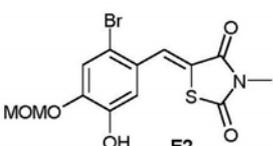
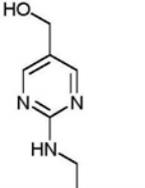
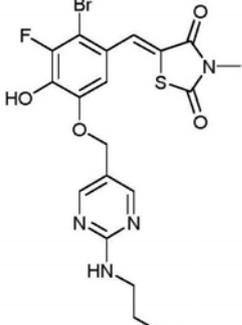
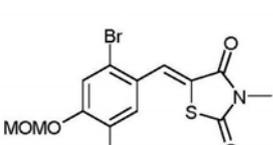
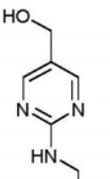
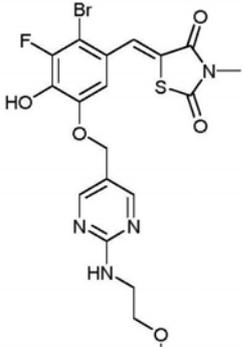
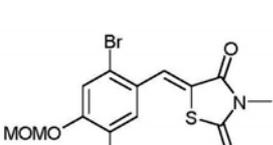
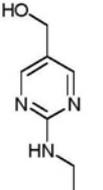
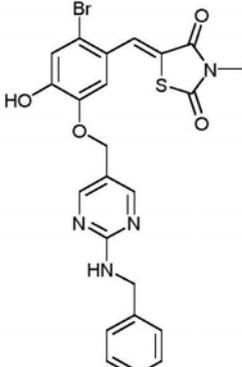
[1514]

Ex139	 <p>E2</p>	 <p>A47</p>		[M+H] ⁺ 437.0
Ex140	 <p>E2</p>	 <p>A15</p>		[M+H] ⁺ 422.0
Ex141	 <p>E2</p>	 <p>A44</p>		[M+H] ⁺ 437.0
Ex142	 <p>E2</p>	 <p>A16</p>		[M+H] ⁺ 436.0
Ex143	 <p>E2</p>	 <p>A24</p>		[M+H] ⁺ 452.0
Ex144	 <p>E2</p>	 <p>A25</p>		[M+H] ⁺ 468.0

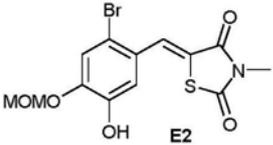
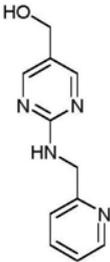
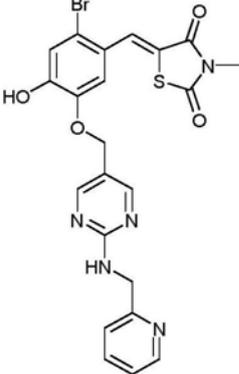
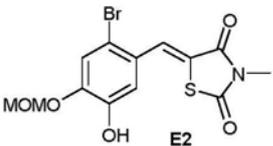
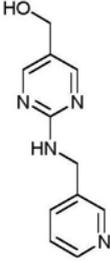
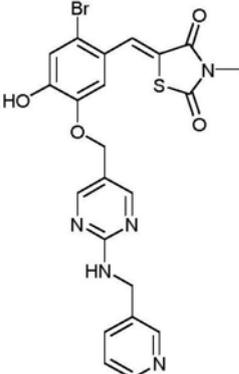
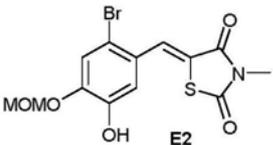
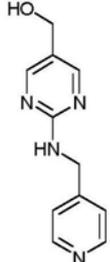
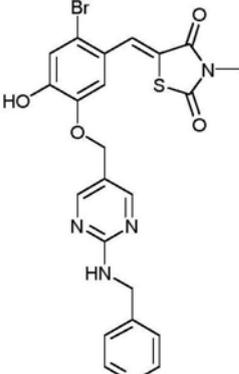
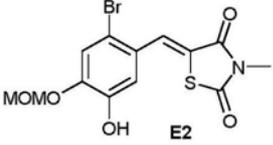
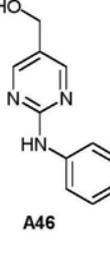
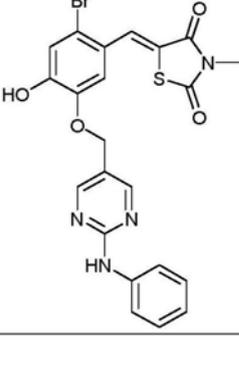
[1515]

Ex145	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A39</p>		[M+H] ⁺ 498.0
Ex146	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A35</p>		[M+H] ⁺ 499.0
Ex147	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A13</p>		[M+H] ⁺ 437.0
Ex148	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A18</p>		[M+H] ⁺ 451.0
Ex149	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A19</p>		[M+H] ⁺ 477.0

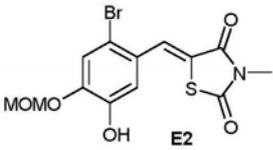
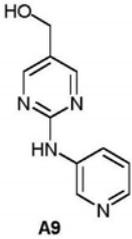
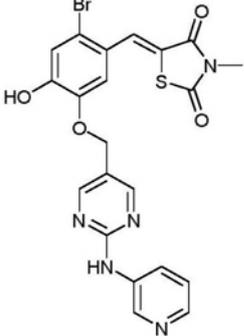
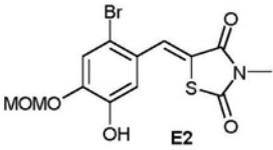
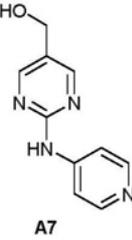
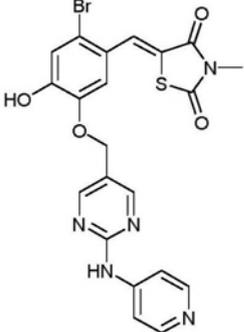
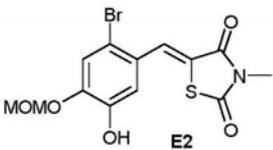
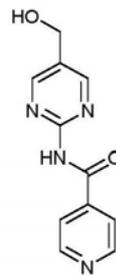
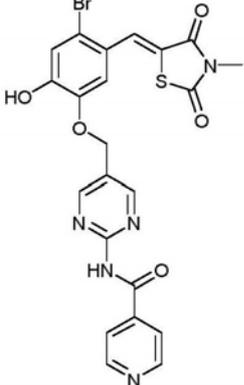
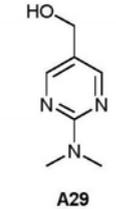
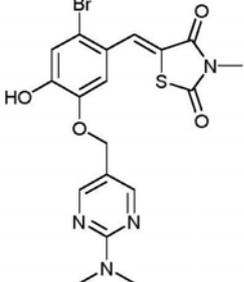
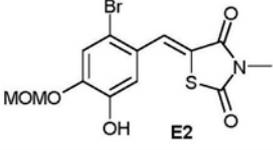
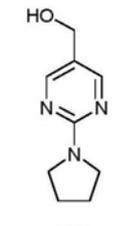
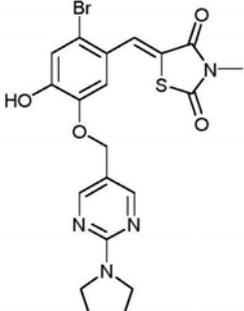
[1516]

Ex150	 <p>E2</p>	 <p>A20</p>		[M+H] ⁺ 479.0
Ex151	 <p>E2</p>	 <p>A21</p>		[M+H] ⁺ 493.0
Ex152	 <p>E2</p>	 <p>A22</p>		[M+H] ⁺ 499
Ex153	 <p>E2</p>	 <p>A23</p>		[M+H] ⁺ 515
Ex154	 <p>E2</p>	 <p>A26</p>		[M+H] ⁺ 527.0

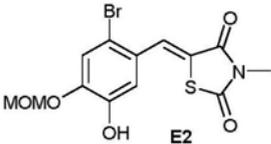
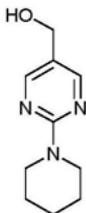
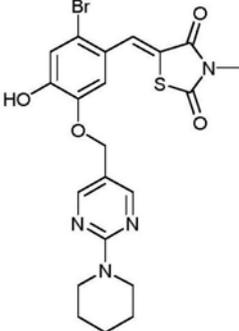
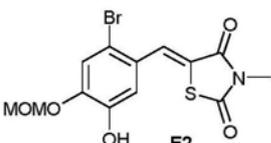
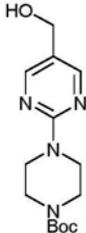
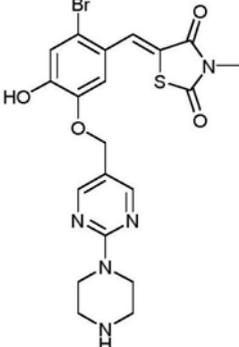
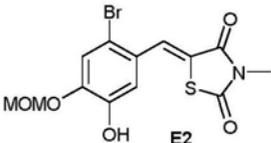
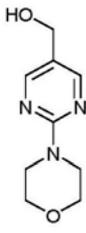
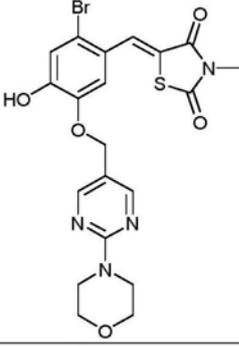
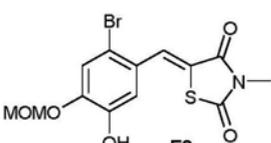
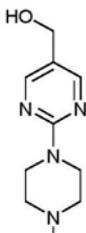
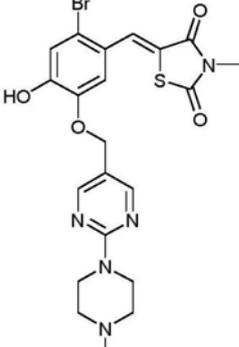
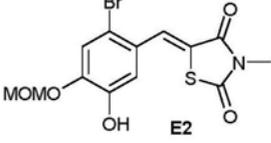
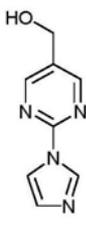
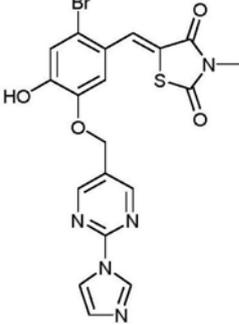
[1517]

Ex155	 <p>E2</p>	 <p>A27</p>		[M+H] ⁺ 528.0
Ex156	 <p>E2</p>	 <p>A17</p>		[M+H] ⁺ 528.0
Ex157	 <p>E2</p>	 <p>A28</p>		[M+H] ⁺ 528.0
Ex158	 <p>E2</p>	 <p>A46</p>		[M+H] ⁺ 513.0

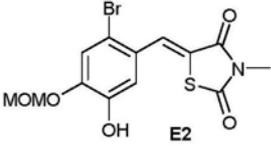
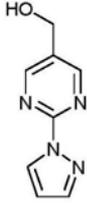
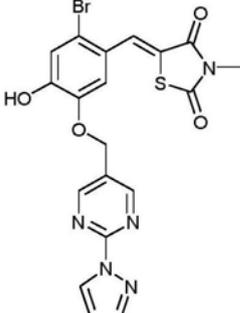
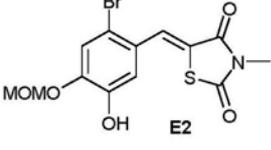
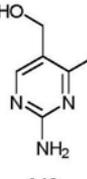
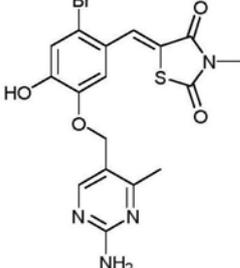
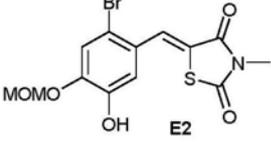
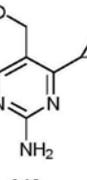
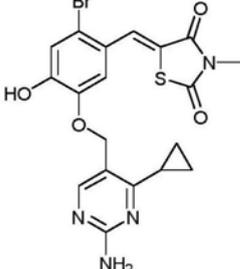
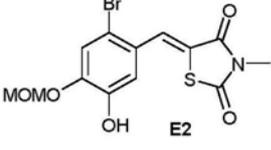
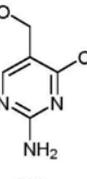
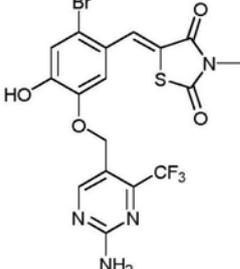
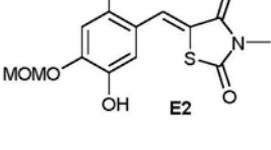
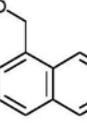
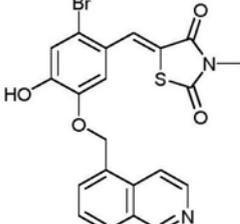
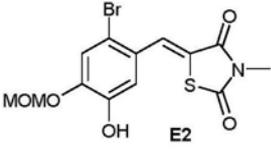
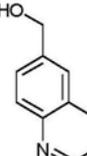
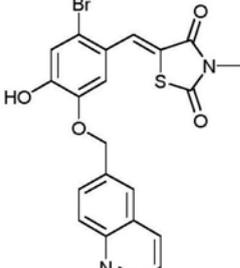
[1518]

Ex159	 <p>E2</p>	 <p>A9</p>		[M+H] ⁺ 514.0
Ex160	 <p>E2</p>	 <p>A7</p>		[M+H] ⁺ 514.0
Ex161	 <p>E2</p>	 <p>A43</p>		[M+H] ⁺ 542.0
Ex162	 <p>E2</p>	 <p>A29</p>		[M+H] ⁺ 465.0
Ex163	 <p>E2</p>	 <p>A30</p>		[M+H] ⁺ 490.0

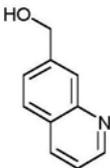
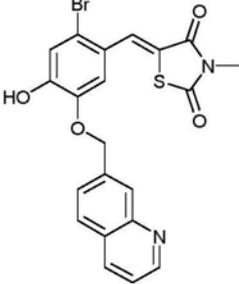
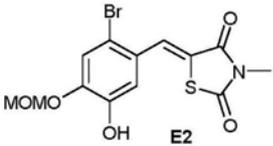
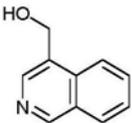
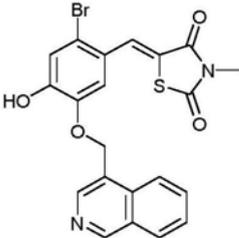
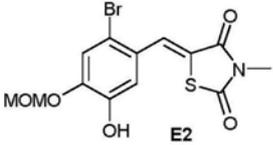
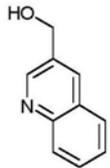
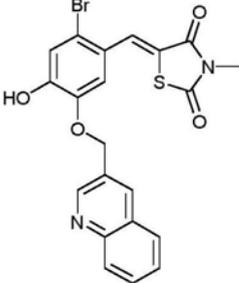
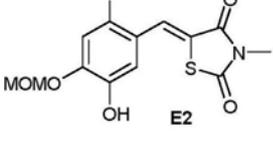
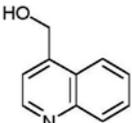
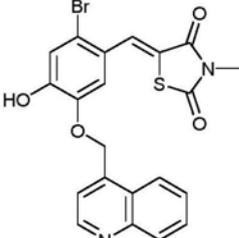
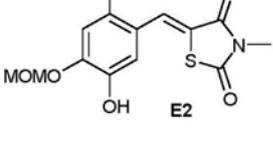
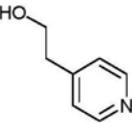
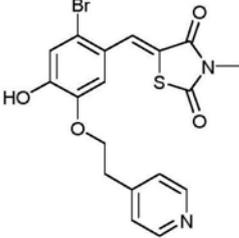
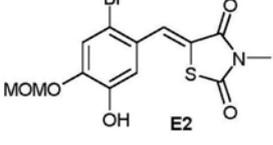
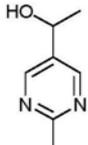
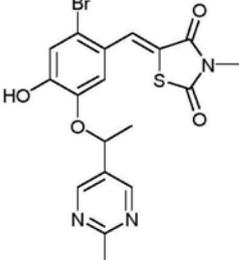
[1519]

Ex164	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A31</p>		[M+H] ⁺ 505.0
Ex165	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A32</p>		[M+H] ⁺ 506.0
Ex166	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A33</p>		[M+H] ⁺ 507.0
Ex167	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A34</p>		[M+H] ⁺ 520.3
Ex168	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A11</p>		[M+H] ⁺ 488.0

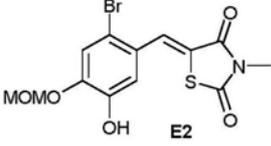
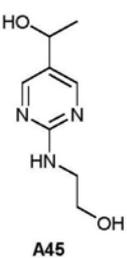
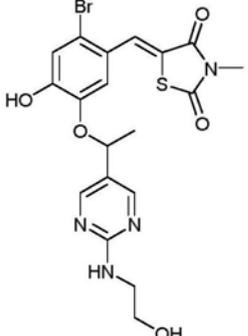
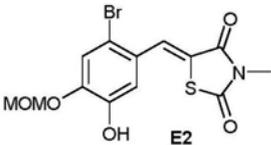
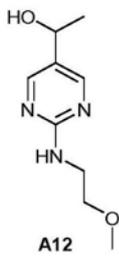
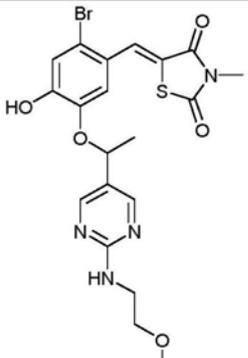
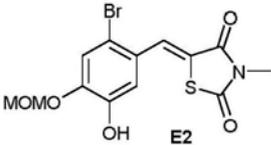
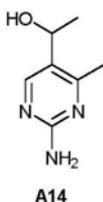
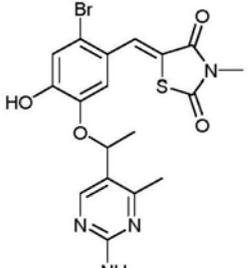
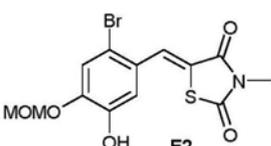
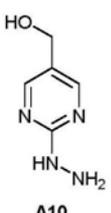
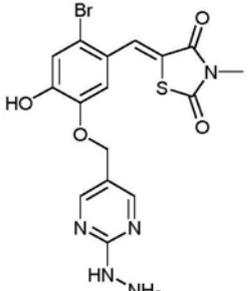
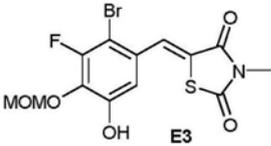
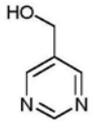
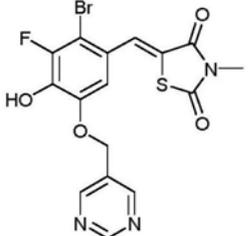
[1520]

Ex169	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A8</p>		[M+H] ⁺ 488.0
Ex170	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A48</p>		[M+H] ⁺ 451.0
Ex171	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A40</p>		[M+H] ⁺ 477.0
Ex172	 <p style="text-align: center;">E2</p>	 <p style="text-align: center;">A38</p>		[M+H] ⁺ 505.0
Ex173	 <p style="text-align: center;">E2</p>			[M+H] ⁺ 471.0
Ex174	 <p style="text-align: center;">E2</p>			[M+H] ⁺ 471.0

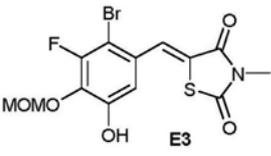
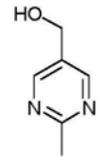
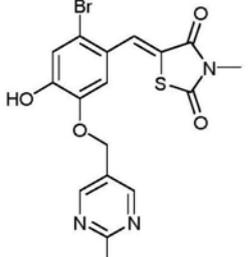
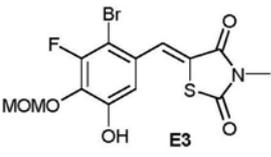
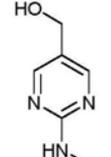
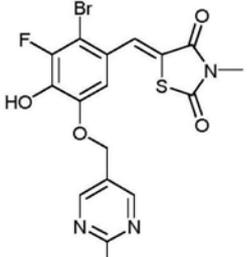
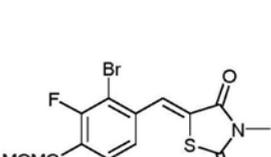
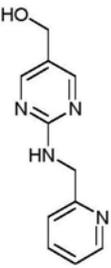
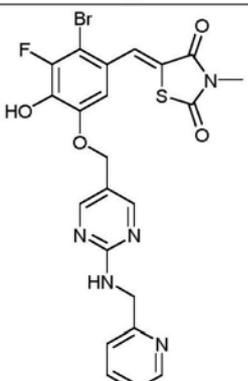
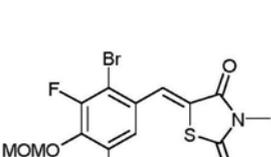
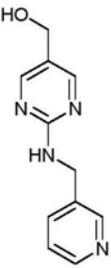
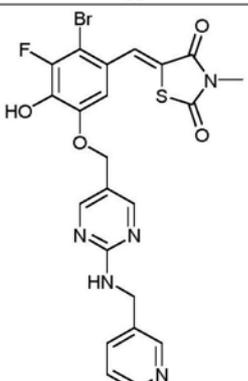
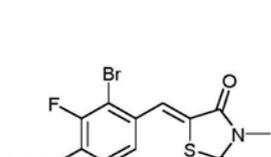
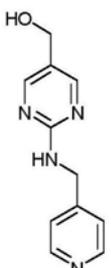
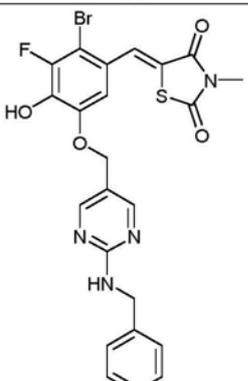
[1521]

Ex175	 <p>E2</p>	 <p>A5</p>		[M+H] ⁺ 471.0
Ex176	 <p>E2</p>			[M+H] ⁺ 471.0
Ex177	 <p>E2</p>			[M+H] ⁺ 471.0
Ex178	 <p>E2</p>			[M+H] ⁺ 471.0
Ex179	 <p>E2</p>			[M+H] ⁺ 435.0
Ex180	 <p>E2</p>	 <p>A42</p>		[M+H] ⁺ 450.0

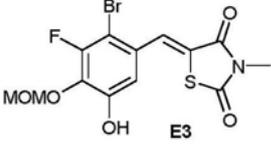
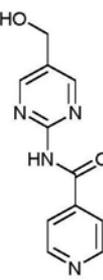
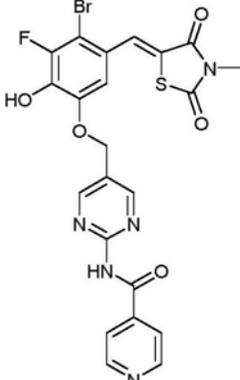
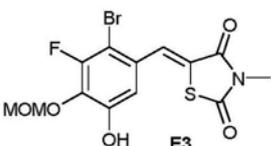
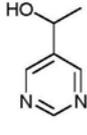
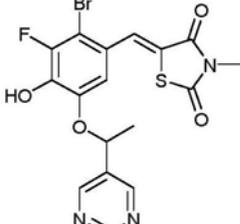
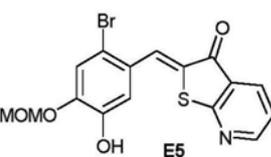
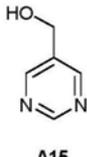
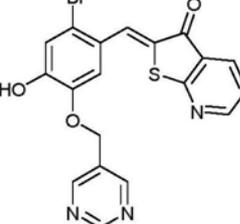
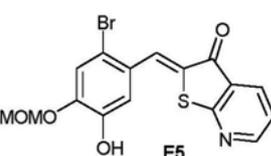
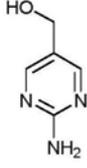
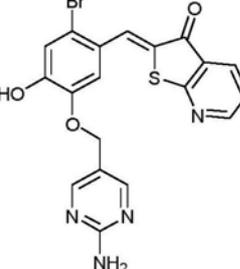
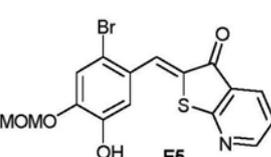
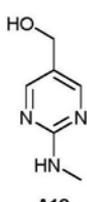
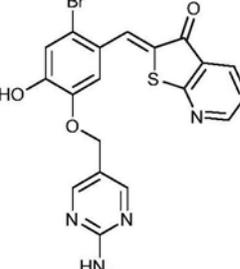
[1522]

Ex181	 <p>E2</p>	 <p>A45</p>		[M+H] ⁺ 495.0
Ex182	 <p>E2</p>	 <p>A12</p>		[M+H] ⁺ 509.0
Ex183	 <p>E2</p>	 <p>A14</p>		[M+H] ⁺ 465.0
Ex184	 <p>E2</p>	 <p>A10</p>		[M+H] ⁺ 452.0
Ex185	 <p>E3</p>	 <p>A15</p>		[M+H] ⁺ 440.0

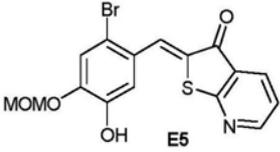
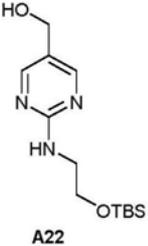
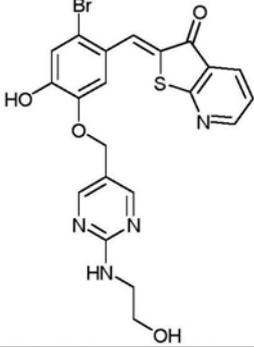
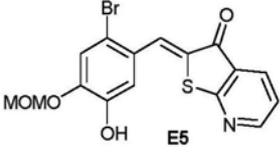
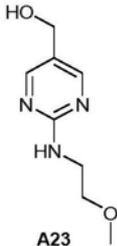
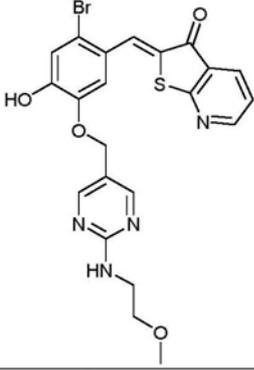
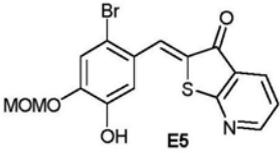
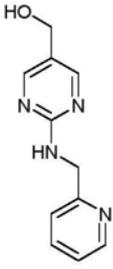
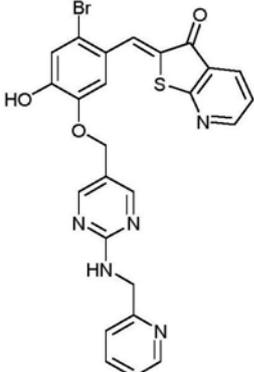
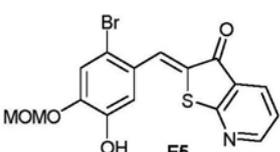
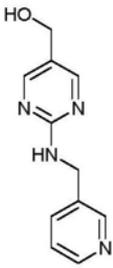
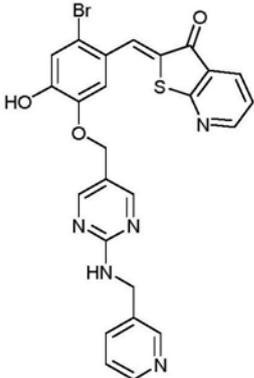
[1523]

Ex186	 <p>E3</p>	 <p>A16</p>		[M+H] ⁺ 436
Ex187	 <p>E3</p>	 <p>A18</p>		[M+H] ⁺ 469.0
Ex188	 <p>E3</p>	 <p>A27</p>		[M+H] ⁺ 546.0
Ex189	 <p>E3</p>	 <p>A17</p>		[M+H] ⁺ 546.0
Ex190	 <p>E3</p>	 <p>A28</p>		[M+H] ⁺ 546.0

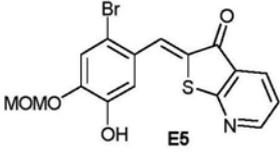
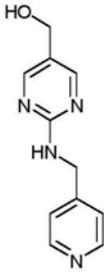
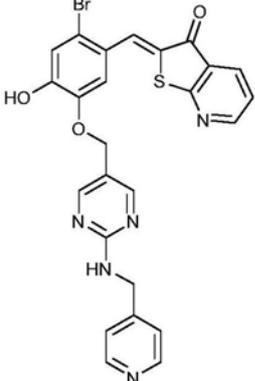
[1524]

Ex191	 <p style="text-align: center;">E3</p>	 <p style="text-align: center;">A43</p>		[M+H] ⁺ 560.0
Ex192	 <p style="text-align: center;">E3</p>	 <p style="text-align: center;">A49</p>		[M+H] ⁺ 454.0
Ex193	 <p style="text-align: center;">E5</p>	 <p style="text-align: center;">A15</p>		[M+H] ⁺ 442.0
Ex194	 <p style="text-align: center;">E5</p>	 <p style="text-align: center;">A13</p>		[M+H] ⁺ 457.0
Ex195	 <p style="text-align: center;">E5</p>	 <p style="text-align: center;">A18</p>		[M+H] ⁺ 471.0

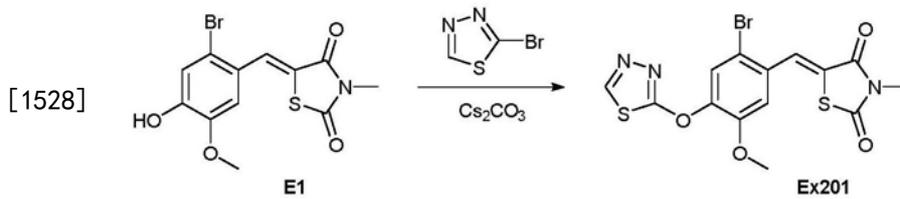
[1525]

Ex196				[M+H] ⁺ 501.0
Ex197				[M+H] ⁺ 515.0
Ex198				[M+H] ⁺ 548.0
Ex199				[M+H] ⁺ 548.0

[1526]

Ex200				[M+H] ⁺ 548.0
-------	---	---	--	--------------------------

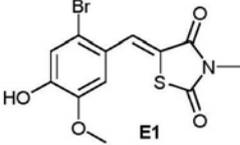
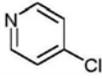
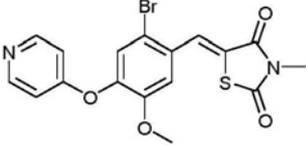
[1527] 实施例201



[1529] 向E1 (200mg, 0.58mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液加入2-溴-1,3,4-噻二唑 (192mg, 1.16mmol) 和碳酸铯 (568mg, 1.74mmol)。在70℃下搅拌4小时后, 浓缩混合物, 并通过制备型TLC (EA:PE=1:1) 纯化, 得到Ex201, 为黄色固体 (4mg, 2%收率)。 (MS: [M+H]⁺ 428.1)

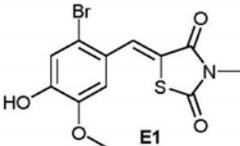
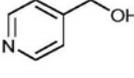
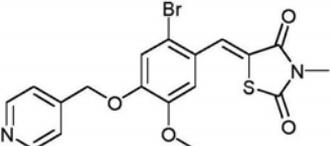
[1530] 以下化合物通过与用于Ex201的基本上相同的方法制备。

[1531]

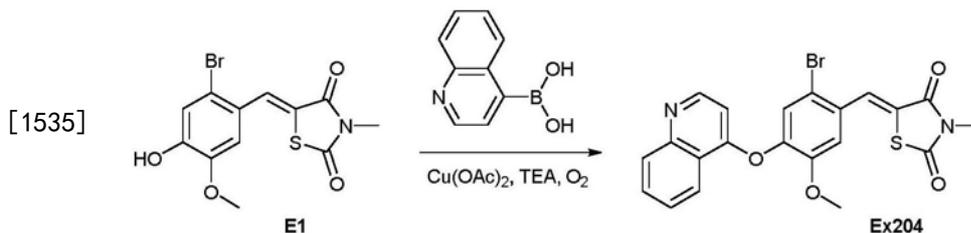
实施例	构建模块	结构	MS
Ex202			 [M+H] ⁺ 421.0

[1532] 以下化合物通过与用于Ex125的基本上相同的方法制备。

[1533]

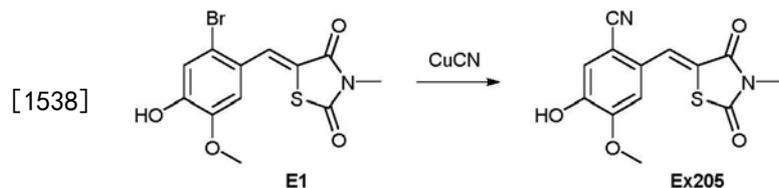
实施例	构建模块	结构	MS
Ex203			 [M+H] ⁺ 435.0

[1534] 实施例204



[1536] 按照用于16的程序,使用E1 (200mg, 0.58mmol)、DCM (10mL)、喹啉-4-硼酸 (301mg, 1.74mmol)、Cu(OAc)₂ (116mg, 0.64mmol) 和TEA (0.4mL, 0.9mmol), 采用制备型TLC (MeOH:DCM = 1:20) 纯化, 得到Ex204, 为黄色固体 (15mg, 5% 收率)。 (MS: [M+H]⁺471.1)

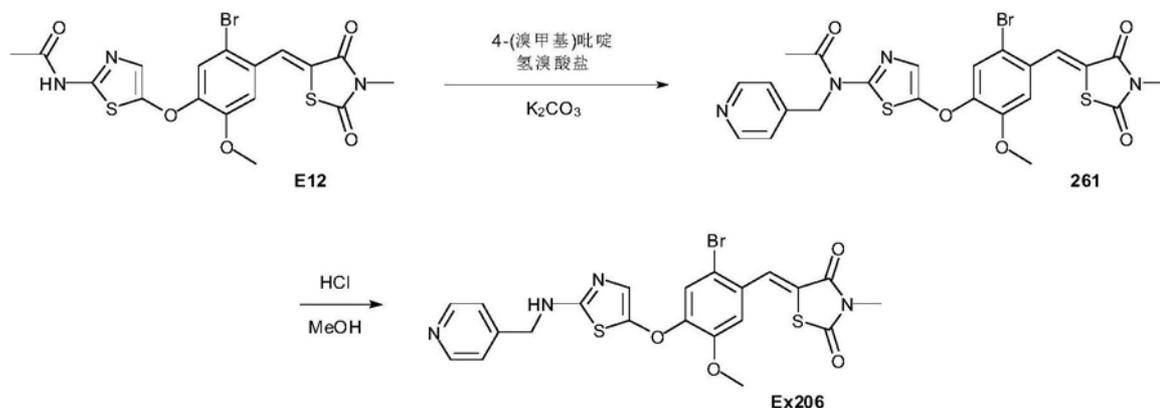
[1537] 实施例205



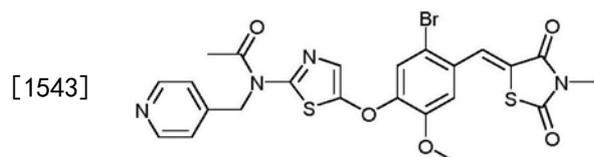
[1539] 将E1 (86mg, 0.25mmol) 和CuCN (27mg, 0.30mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物在150℃下搅拌4小时。冷却至室温后, 将混合物在EA/二氯甲烷 (75mL, 1:1) 和盐水 (25mL) 之间分配。分离层, 有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:己烷) 纯化, 得到Ex205, 为黄色固体 (15mg, 21% 收率)。

[1540] 实施例206

[1541]

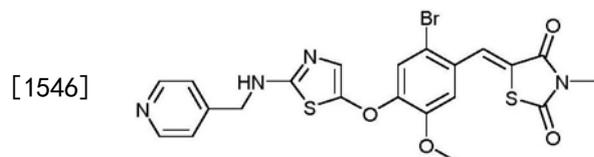


[1542] 步骤1: 酰胺261



[1544] 向E12 (100mg, 0.21mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液加入4-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐 (104mg, 0.42mmol) 和碳酸钾 (171mg, 1.24mmol)。在60℃下搅拌4小时后, 浓缩混合物, 并通过制备型TLC (MeOH:DCM = 1:20) 纯化, 得到261, 为黄色固体 (30mg, 25% 收率)。 (MS: [M+H]⁺575.1)

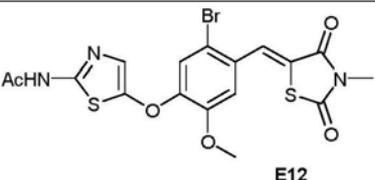
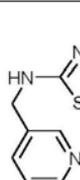
[1545] 步骤2: Ex206



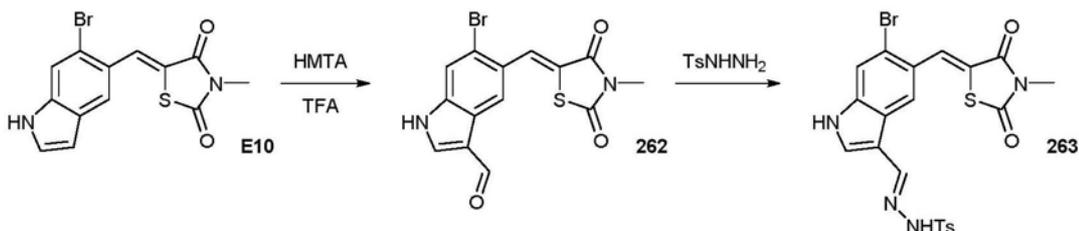
[1547] 将261 (30mg, 0.05mmol) 在HCl甲醇溶液 (2M, 5mL) 中的溶液在室温下搅拌5小时。然后将混合物浓缩, 并通过制备型TLC (MeOH:DCM = 1:20) 纯化, 得到Ex206, 为黄色固体 (10mg, 36% 收率)。 (MS: [M+H]⁺533.1)

[1548] 以下化合物通过与用于Ex206的基本上相同的方法制备。

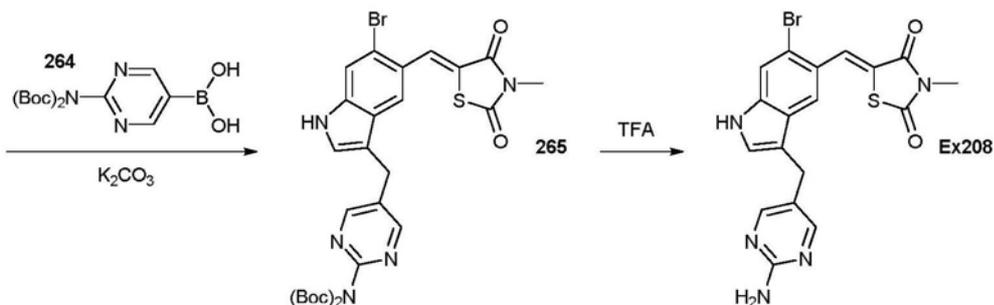
[1549]

实施例	构建模块	结构	MS
Ex207	 E12		$[M+H]^+$ 533.0

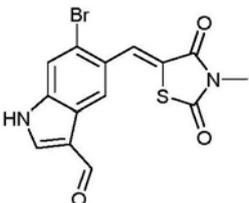
[1550] 实施例208



[1551]



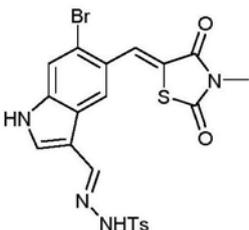
[1552] 步骤1: 醛262



[1553]

[1554] 在室温下向E10 (380mg, 1.1mmol) 在TFA (3mL) 中的溶液加入HMTA (315mg, 2.2mmol)。在100℃、微波辐射下搅拌20分钟后,将混合物冷却并浓缩。将残余物在EA (30mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 之间分配。水层用EA (20mL × 2) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:5) 纯化,得到262,为黄色固体 (210mg, 51%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 365.0)

[1555] 步骤2: 腙263

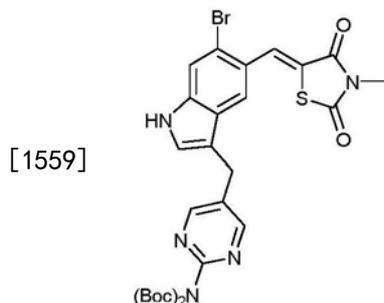


[1556]

[1557] 在室温下向262 (50mg, 0.1mmol) 在二氧六环 (2mL) 中的混合物加入对甲苯磺酰肼

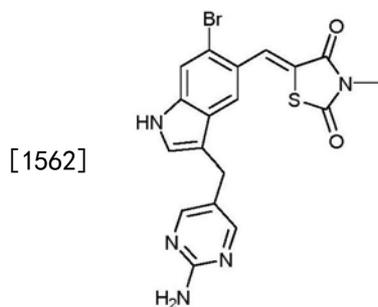
(40mg, 0.2mmol)。在80℃下搅拌2小时后,浓缩混合物,并通过制备型TLC (MeOH:DCM=1:10) 纯化,得到263,为黄色固体 (40mg, 55%收率)。(MS: [M+H]⁺533.0)

[1558] 步骤3: 嘧啶265



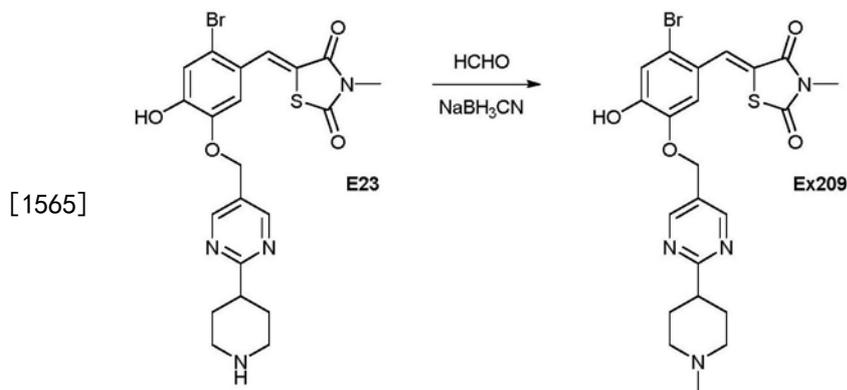
[1560] 向263 (40mg, 0.07mmol) 在二氧六环 (2mL) 中的混合物加入碳酸钾 (26mg, 0.2mmol) 和264 (51mg, 0.1mmol)。在120℃下搅拌2小时后,将混合物冷却并过滤。固体通过EA (10mL×3) 洗涤,并浓缩滤液得到粗化合物265,为棕色固体 (95mg)。(MS: [M+H]⁺644.1)

[1561] 步骤4: Ex208



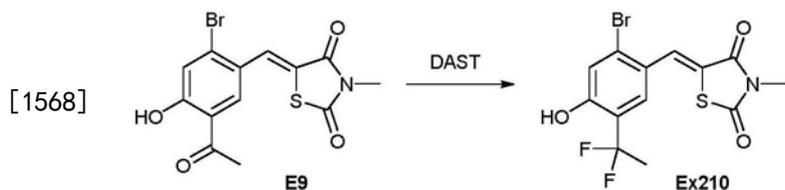
[1563] 在室温下向粗化合物265 (95mg) 在DCM (2mL) 中的混合物逐滴加入TFA (4mL)。搅拌2小时后,浓缩混合物,并通过制备型HPLC纯化,得到Ex208,为黄色固体 (5.0mg, 15%收率)。(MS: [M+H]⁺444.0)

[1564] 实施例209



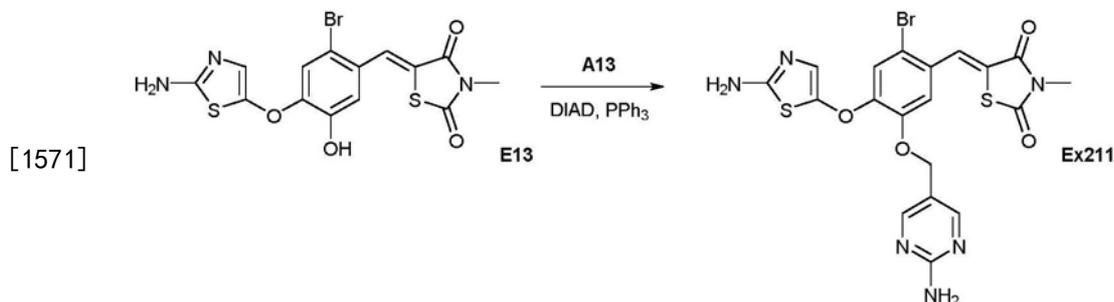
[1566] 在室温下向E23 (100mg, 0.2mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液加入甲醛水溶液 (37%, 1mL) 并搅拌2小时,然后加入氰基硼氢化钠 (31mg, 0.5mmol)。搅拌2小时后,浓缩混合物,并用饱和碳酸氢钠溶液 (5mL) 研磨。通过过滤收集固体,用水 (1mL) 洗涤,并干燥,得到Ex209,为黄色固体 (33.6mg, 33%收率)。(MS: [M+H]⁺521.1)

[1567] 实施例210



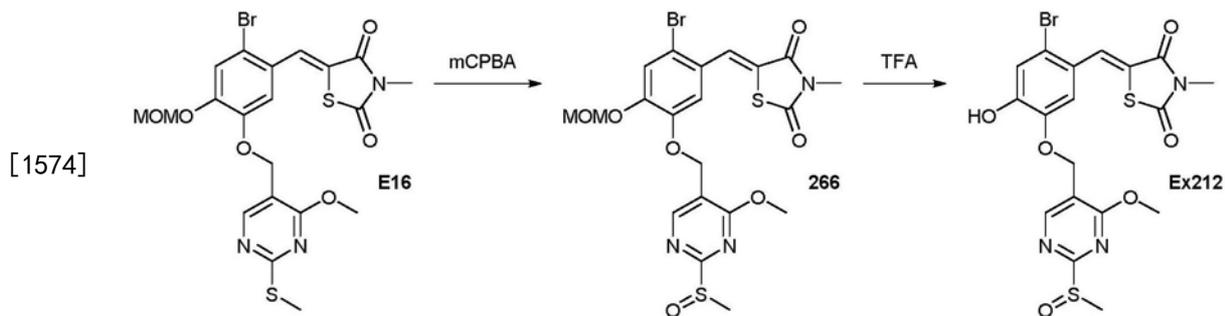
[1569] 在0℃下向E9 (40mg, 0.1mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液逐滴加入DAST (360mg, 2.2mmol)。在室温下搅拌1小时后,将混合物倒入到冰水 (10mL) 中,并用DCM (20mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用己烷和乙醇 (10:1, 22mL) 研磨。通过过滤收集固体,用己烷洗涤,并干燥,得到Ex210,为浅黄色固体 (30mg, 71%收率)。(MS: [M+H]⁺ 378.0)

[1570] 实施例211

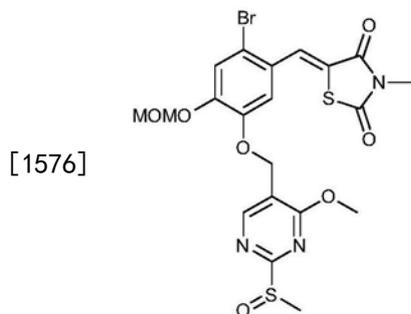


[1572] 按照用于Ex125的程序,使用E13 (80mg, 0.18mmol)、THF (10mL) A13 (28mg, 0.22mmol)、PPh₃ (98mg, 0.37mmol) 和DIAD (57mg, 0.28mmol),得到Ex211,为黄色固体 (10mg, 8%收率)。(MS: [M+H]⁺ 535.1)

[1573] 实施例212



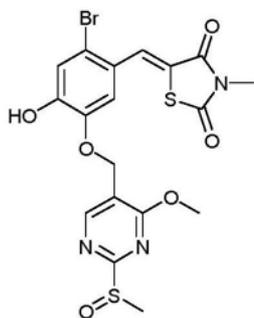
[1575] 步骤1:亚砷266



[1577] 将E16 (27.1mg, 0.05mmol) 和mCPBA (10.0mg, 0.06mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液在0至10℃下搅拌6小时。然后加入饱和碳酸氢钠溶液,并将混合物用EA (5mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:20至1:9) 纯化,得

到266,为黄色固体(13.8mg,50%收率)。(MS: [M+H]⁺557.9)

[1578] 步骤2:Ex212



[1579]

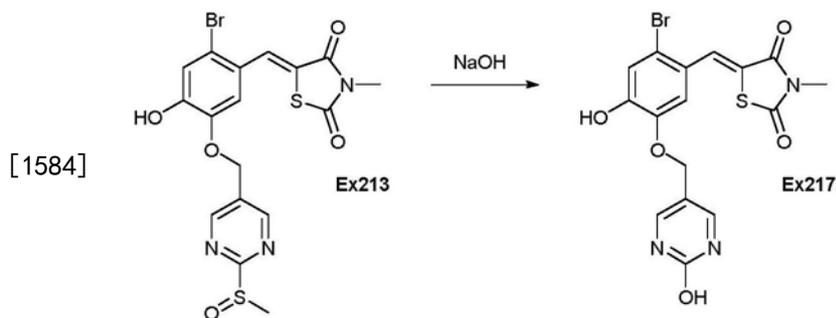
[1580] 在0℃下向266(13.8mg,0.025mmol)在DCM(5mL)中的溶液逐滴加入TFA(1mL)。在室温下搅拌1小时后,浓缩混合物,并用MeOH(1mL)研磨。通过过滤收集固体,并干燥,得到Ex212,为黄色固体(6.2mg,49%收率)。(MS: [M+H]⁺514.0)

[1581] 以下化合物通过与用于Ex212的基本上相同的方法制备。

[1582]

实施例	构建模块	结构	MS
Ex213			$[M+H]^+$ 484.0
Ex214			$[M+H]^+$ 517.9
Ex215			$[M+H]^+$ 512.0
Ex216			$[M+H]^+$ 504.0

[1583] 实施例217



[1585] 向Ex213 (57mg, 118mmol) 在THF (5mL) 中的溶液加入NaOH (9.4mg, 235mmol) 和水 (0.2ml)。在0至10℃下搅拌6小时后, 浓缩混合物以除去THF, 并加入1M HCl以达到pH 5。然

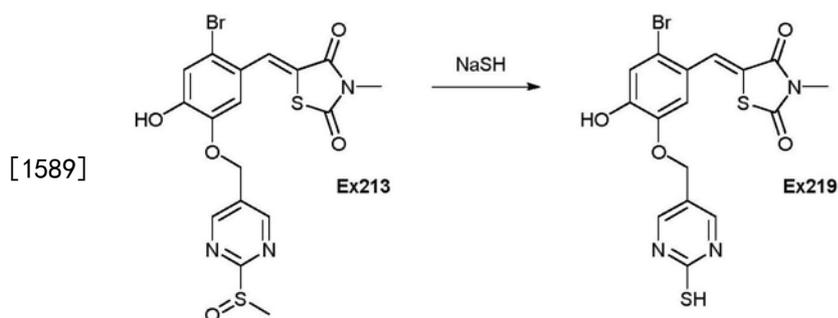
后将混合物用EA (5mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用MeOH (2mL) 研磨, 通过过滤收集, 用MeOH (0.5mL) 洗涤, 得到Ex217, 为黄色固体 (30mg, 58% 收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 438.0)

[1586] 以下化合物通过与用于Ex217的基本上相同的方法制备。

[1587]

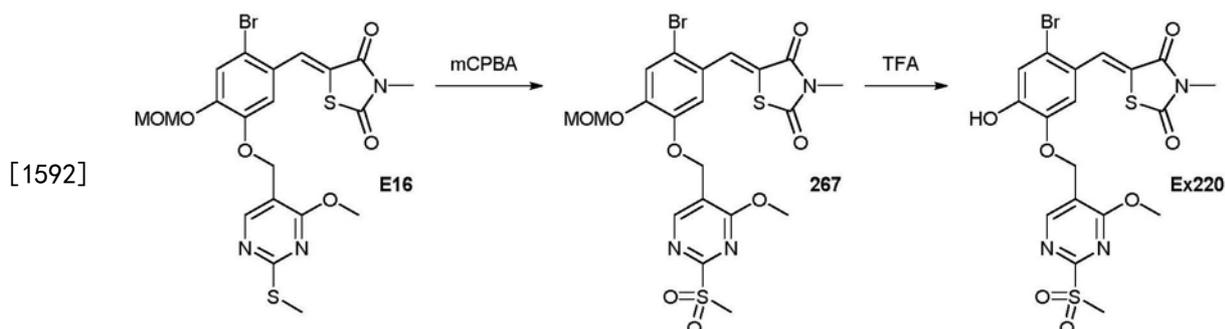
实施例	构建模块	结构	MS
Ex218			$[M+H]^+$ 438.0

[1588] 实施例219



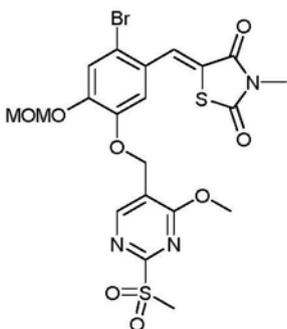
[1590] 向Ex213 (50mg, 103mmol) 在THF (2mL) 中的溶液加入硫氢化钠 (11mg, 206mmol) 和水 (0.5mL)。在0至10℃下搅拌6小时后, 浓缩混合物以除去THF, 并加入1M HCl以达到pH 5。然后将混合物用EA (5mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用MeOH (2mL) 研磨, 通过过滤收集, 用MeOH (0.5mL) 洗涤, 得到Ex219, 为黄色固体 (18mg, 38% 收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 454.0)

[1591] 实施例220



[1593] 步骤1: 砒267

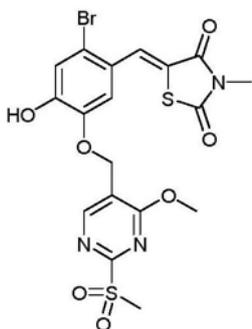
[1594]



[1595] 向E16 (27mg, 0.05mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液加入mCPBA (10mg, 0.06mmol)。在0至10℃下搅拌6小时后,加入饱和碳酸氢钠溶液,并将混合物用EA (5mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:20至1:9) 纯化,得到267,为黄色固体 (13.6mg, 47%收率)。 (MS: [M+H]⁺574.1)

[1596] 步骤2:Ex220

[1597]



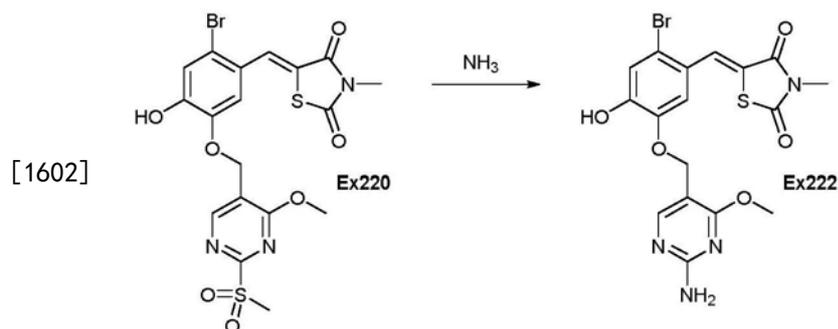
[1598] 在0℃下向267 (13.6mg, 0.024mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液逐滴加入TFA (1mL)。在室温下搅拌1小时后,浓缩混合物,并用MeOH (1mL) 研磨。通过过滤收集固体,并干燥,得到Ex220,为黄色固体 (6.0mg, 47%收率)。 (MS: [M+H]⁺530.0)

[1599] 以下化合物通过与用于Ex220的基本上相同的方法制备。

[1600]

实施例	构建模块	结构	MS
Ex221	 E15		[M+H] ⁺ 533.9

[1601] 实施例222



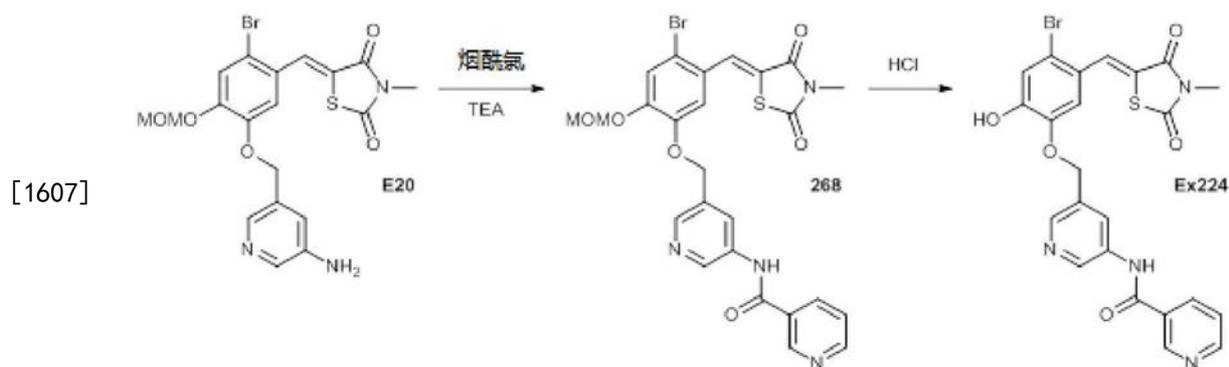
[1603] 在密封管中在 -78°C 下将氨鼓入通过Ex220 (100mg, 0.19mmol) 在THF中的溶液持续2分钟。在室温下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并用MeOH (1mL) 研磨。然后通过过滤收集固体, 并干燥得到Ex222, 为黄色固体 (13.2mg, 15%收率)。 (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 467.0$)

[1604] 以下化合物通过与用于Ex222的基本上相同的方法制备。

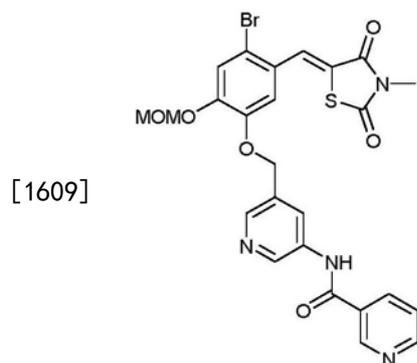
[1605]

实施例	构建模块	结构	MS
Ex223			$[\text{M}+\text{H}]^+ 465.0$

[1606] 实施例268



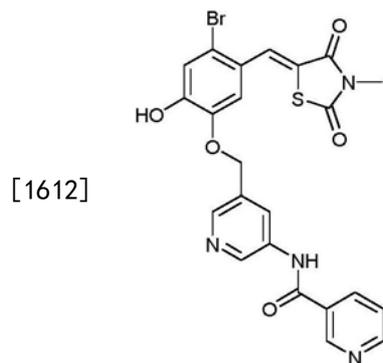
[1608] 步骤1: 酰胺268



[1610] 向E20 (20mg, 0.04mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液加入烟酰氯 (9mg, 0.06mmol) 和TEA

(9mg, 0.08mmol)。在室温下搅拌16小时后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化,得到268,为灰白色固体 (20mg, 87%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 585.0)

[1611] 步骤2:Ex224



[1613] 将268 (20mg, 0.03mmol) 在HCl甲醇溶液 (2M, 5mL) 中的溶液在室温下搅拌16小时。然后将混合物过滤,并用MeOH (10mL) 研磨。通过过滤收集固体,并干燥,得到Ex224,为黄色固体 (7mg, 38%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 541.0)

[1614] 以下化合物通过与用于Ex224的基本上相同的方法制备。

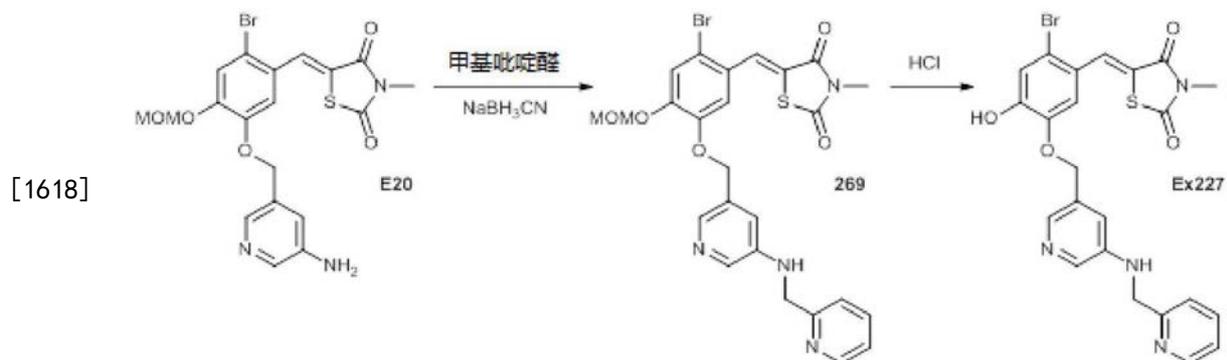
[1615]

实施例	构建模块	结构	MS
Ex225	 E20		$[M+H]^+$ 541.0

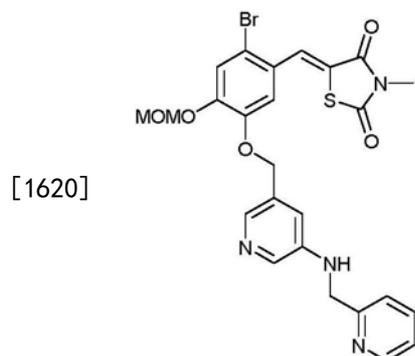
[1616]

Ex226	 E20		-
-------	---------	--	---

[1617] 实施例227

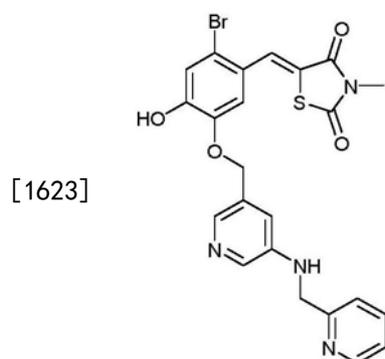


[1619] 步骤1:胺269



[1621] 在室温下将E20 (80mg, 0.2mmol) 在EtOH (3mL) 中的混合物加入吡啶甲醛 (36mg, 0.3mmol)。在90℃下搅拌16小时后, 将混合物冷却至室温, 并加入氰基硼氢化钠 (32mg, 0.5mmol)。然后将混合物在室温下搅拌1小时, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:50) 纯化, 得到269, 为黄色固体 (60mg, 63%收率)。(MS: [M+H]⁺571.1)

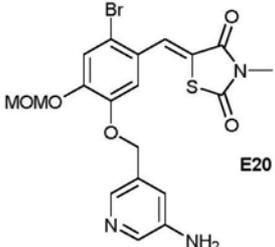
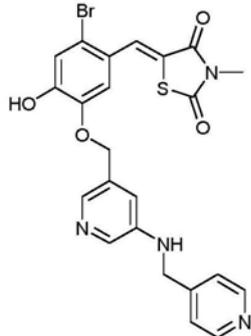
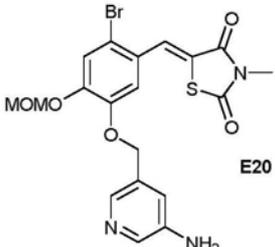
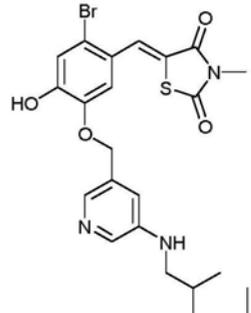
[1622] 步骤2:Ex227



[1624] 按照用于Ex224的程序, 使用269 (60mg, 0.1mmol) 和HCl (2M于MeOH中, 5mL), 得到Ex227, 为黄色固体 (25mg, 45%收率)。(MS: [M+H]⁺527.0)

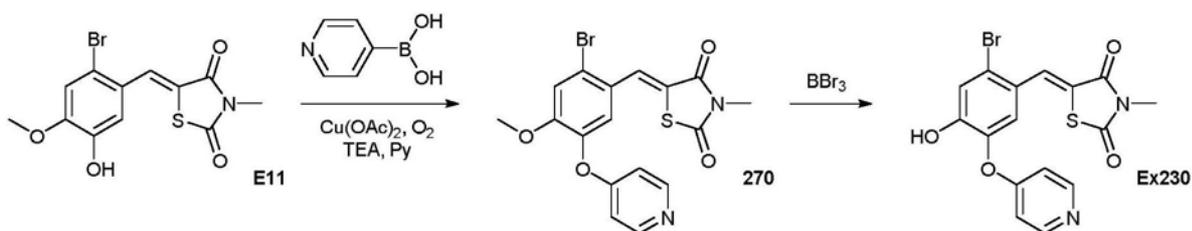
[1625] 以下化合物通过与用于Ex227的基本上相同的方法制备。

[1626]

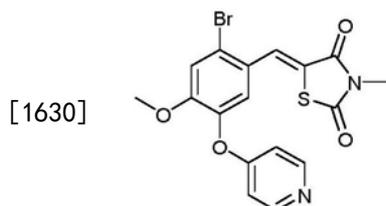
实施例	构建模块	结构	MS
Ex228	 E20		[M+H] ⁺ 527.0
Ex229	 E20		[M+H] ⁺ 492.0

[1627] 实施例230

[1628]

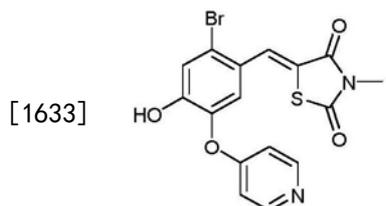


[1629] 步骤1: 醚270



[1631] 按照用于16的程序,使用E11 (400mg, 1.16mmol)、DCM (10mL)、4-吡啶硼酸 (430mg, 3.49mmol)、Cu(OAc)₂ (253mg, 1.39mmol) 和TEA (588mg, 5.81mmol), 用EtOH (5mL) 研磨, 得到 270, 为黄色固体 (215mg, 44% 收率)。 (MS: [M+H]⁺ 421.0)

[1632] 步骤2: Ex230

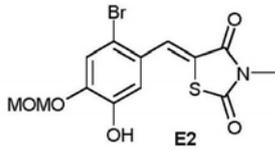
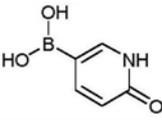
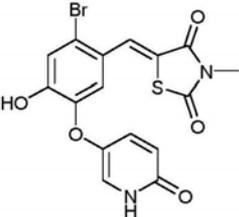


[1634] 在-78℃下向270 (84.3mg, 0.2mmol) 在DCM (8mL) 中的溶液加入三溴化硼 (100mg,

0.4mmol)。在-78℃下搅拌1小时然后在室温下搅拌过夜后,在-30℃下加入水,浓缩混合物,并通过制备型HPLC纯化,得到Ex230,为白色固体(32mg,40%收率)。(MS: [M+H]⁺407.0)

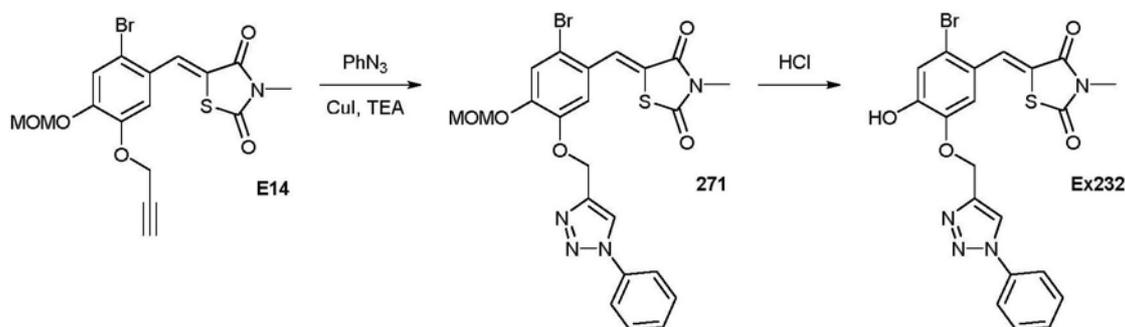
[1635] 以下化合物通过与用于Ex230的基本上相同的方法制备。

[1636]

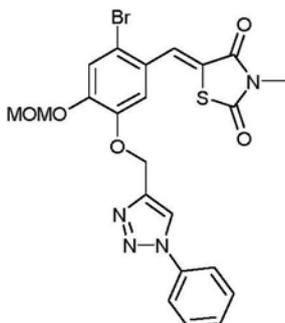
实施例	构建模块	结构	MS
Ex231	 E2		 [M+H] ⁺ 423.0

[1637] 实施例232

[1638]



[1639] 步骤1:三唑271

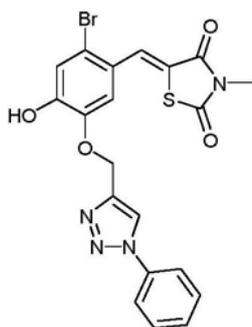


[1640]

[1641] 向E14 (20mg,0.05mmol) 在MeCN (2mL) 中的溶液加入叠氮苯 (17.3mg,0.05mmol)、CuI (18.5mg,0.10mmol) 和TEA (14.7mg,0.15mmol)。在室温下搅拌过夜后,将混合物过滤,浓缩,并通过制备型TLC (MeOH:DCM=1:20) 纯化,得到271,为黄色固体 (20mg,78%收率)。(MS: [M+H]⁺531.1)

[1642] 步骤2:Ex232

[1643]



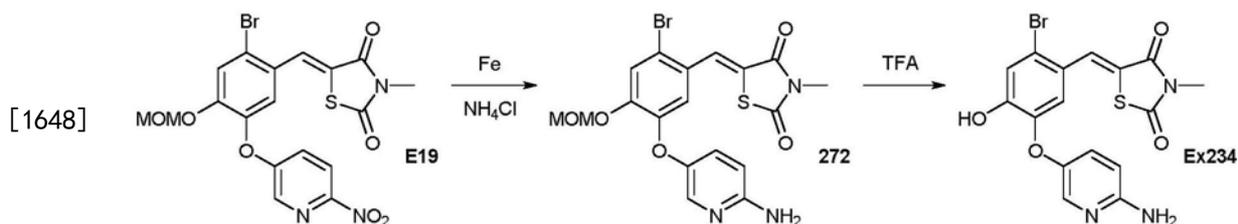
[1644] 将271 (20mg, 0.04mmol) 在HCl甲醇溶液 (2M, 5mL) 中的溶液在50℃下搅拌1小时。然后浓缩混合物, 并通过制备型TLC (MeOH:DCM=1:20) 纯化, 得到Ex232, 为黄色固体 (4mg, 22%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 487.1)

[1645] 以下化合物通过与用于Ex232的基本上相同的方法制备。

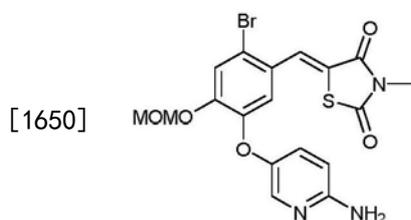
[1646]

实施例	构建模块	结构	MS
Ex233	 E14		$[M+H]^+$ 488.0

[1647] 实施例234

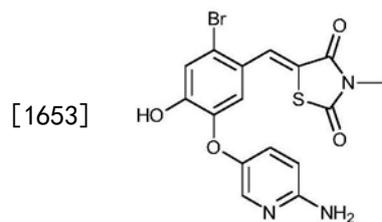


[1649] 步骤1: 醚272



[1651] 将E19 (120mg, 0.24mmol)、铁粉 (68mg, 1.20mmol)、氯化铵 (65mg, 1.20mmol) 在EtOH (20mL) 和水 (1mL) 中的混合物在90℃下搅拌过夜。冷却至室温后, 将混合物过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:20) 纯化, 得到272, 为黄色固体 (50mg, 45%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 466.1)

[1652] 步骤2: Ex234



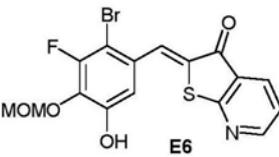
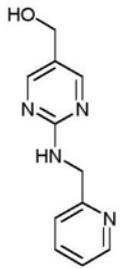
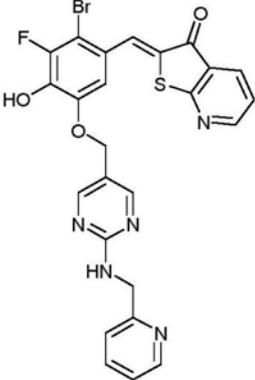
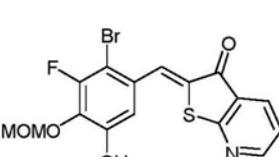
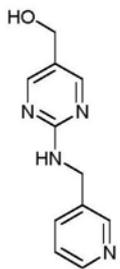
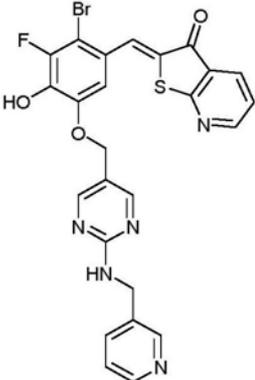
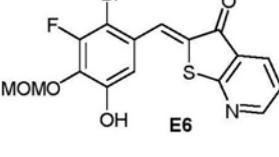
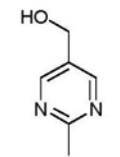
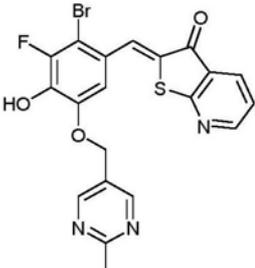
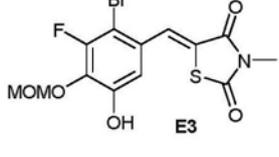
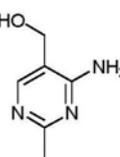
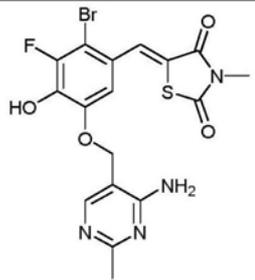
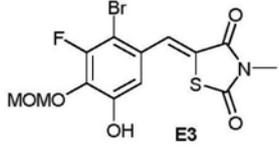
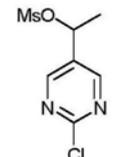
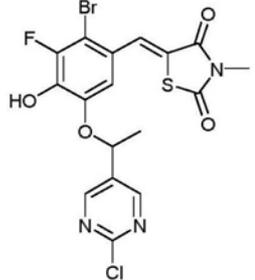
[1654] 在0℃下向272 (60mg, 0.13mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液加入TFA (1.5mL)。在室温下搅拌过夜后, 浓缩混合物, 并用MeOH (1mL) 研磨。通过过滤收集固体, 并干燥, 得到Ex234, 为黄色固体 (10mg, 19%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 422.0)

[1655] 以下化合物通过与上面所述的基本上相同的方法制备。

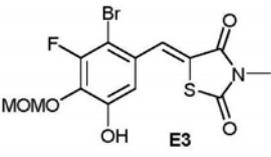
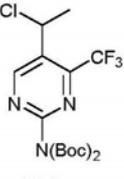
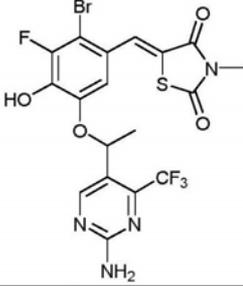
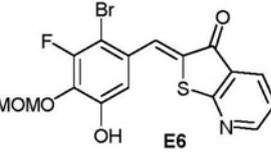
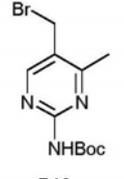
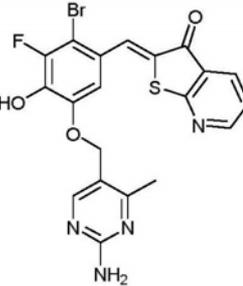
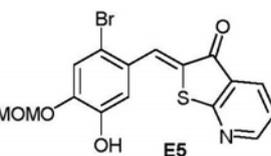
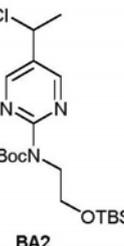
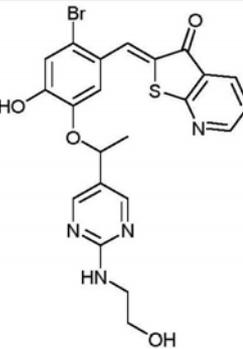
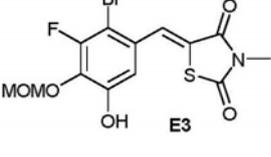
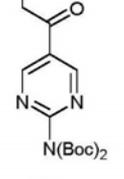
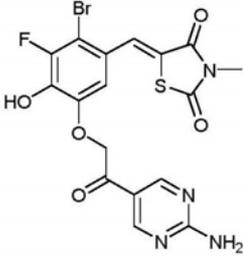
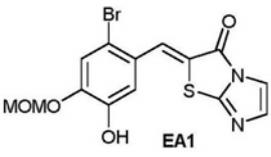
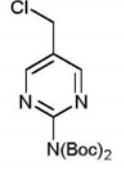
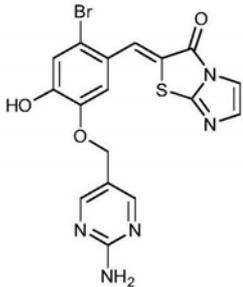
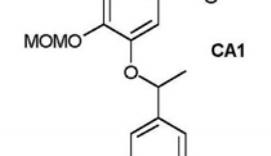
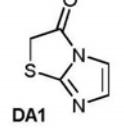
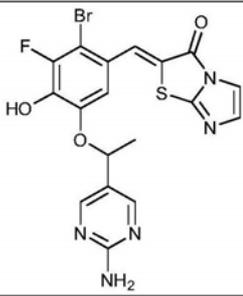
[1656]

实施例	构建模块		结构	MS	制备参考
ExA1	 E6	 A18		$[M+H]^+$ 489.0	Ex125

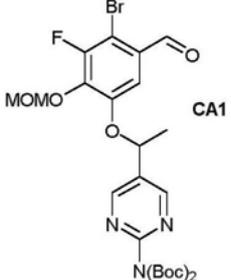
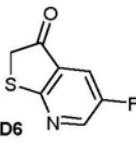
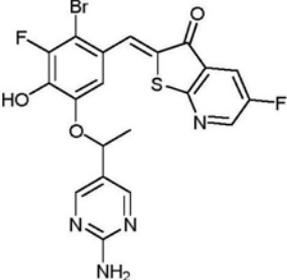
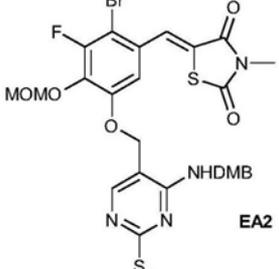
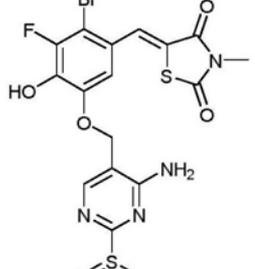
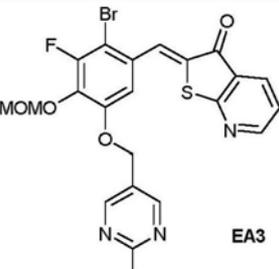
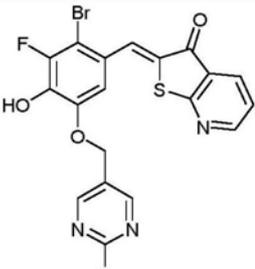
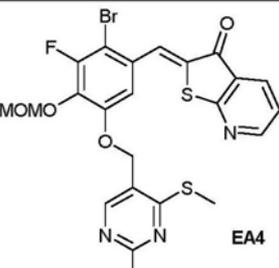
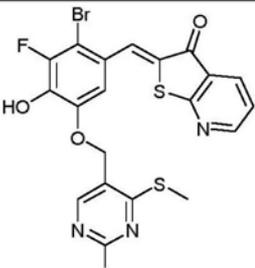
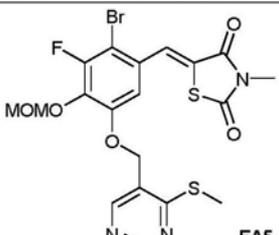
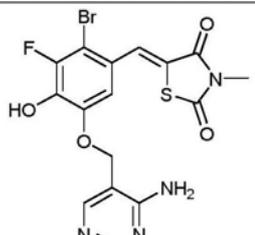
[1657]

ExA2	 <p>E6</p>	 <p>A27</p>		[M-H] ⁻ 566.0	Ex125
ExA3	 <p>E6</p>	 <p>A17</p>		[M+H] ⁺ 566.0	Ex125
ExA4	 <p>E6</p>	 <p>A16</p>		[M+H] ⁺ 474.0	Ex125
ExA5	 <p>E3</p>	 <p>AA1</p>		[M+H] ⁺ 469.0	Ex84
ExA6	 <p>E3</p>	 <p>B21</p>		[M+H] ⁺ 487.9	Ex84

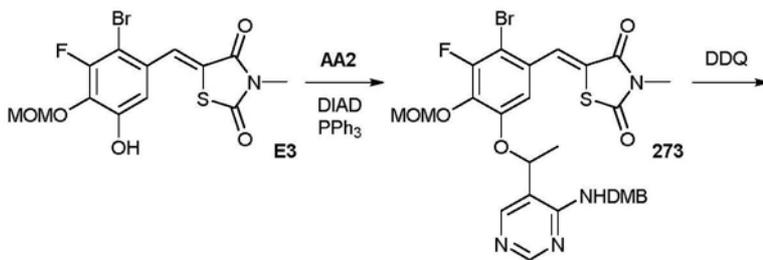
[1658]

ExA7	 <p>E3</p>	 <p>BA1</p>	 <p>[M+H]⁺ 537.0</p>	Ex84
ExA8	 <p>E6</p>	 <p>B16</p>	 <p>[M+H]⁺ 489.0</p>	Ex84
ExA9	 <p>E5</p>	 <p>BA2</p>	 <p>[M+H]⁺ 515.0</p>	Ex84
ExA10	 <p>E3</p>	 <p>BA3</p>	 <p>[M+H]⁺ 483.0</p>	Ex84
ExA11	 <p>EA1</p>	 <p>B15</p>	 <p>[M+H]⁺ 446.0</p>	Ex84
ExA12	 <p>CA1</p>	 <p>DA1</p>	 <p>[M+H]⁺ 478.0</p>	Ex80

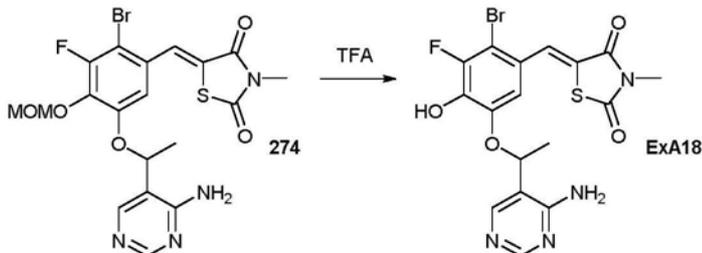
[1659]

ExA13	 <p>CA1</p>	 <p>D6</p>		[M+H] ⁺ 507.0	Ex80
ExA14	 <p>EA2</p>			[M+H] ⁺ 517.0	Ex212
ExA15	 <p>EA3</p>			[M+H] ⁺ 522.0	Ex212
ExA16	 <p>EA4</p>			[M+H] ⁺ 567.9.0	Ex212
ExA17	 <p>EA5</p>			[M+H] ⁺ 455.0	Ex217

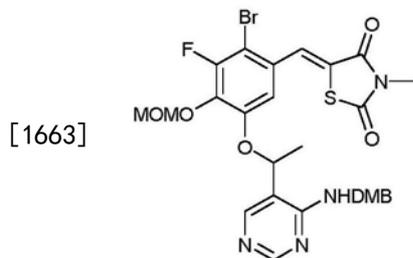
[1660] 实施例A18



[1661]



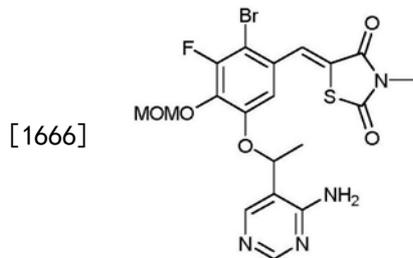
[1662] 步骤1: 醚273



[1663]

[1664] 向E3 (68mg, 0.17mmol) 和AA2 (50mg, 0.17mmol) 在THF (3mL) 中的溶液加入PPh₃ (90mg, 0.34mmol) 和DIAD (69mg, 0.34mmol)。在室温下搅拌4小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:10) 纯化, 得到273, 为黄色固体 (30mg, 26%)。 (MS: [M+H]⁺683.0)

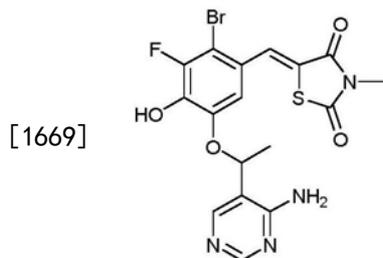
[1665] 步骤2: 嘧啶274



[1666]

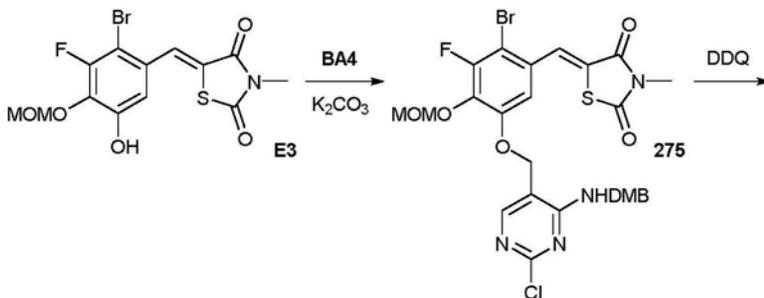
[1667] 向273 (30mg, 0.04mmol) 在DCM (4mL) 和水 (2mL) 中的溶液加入DDQ (20mg, 0.08mmol)。在室温下搅拌4小时后, 将混合物用EA (50mL) 稀释, 用水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:10) 纯化, 得到274, 为黄色固体 (15mg, 65%)。 (MS: [M+H]⁺512.0)

[1668] 步骤3: ExA18

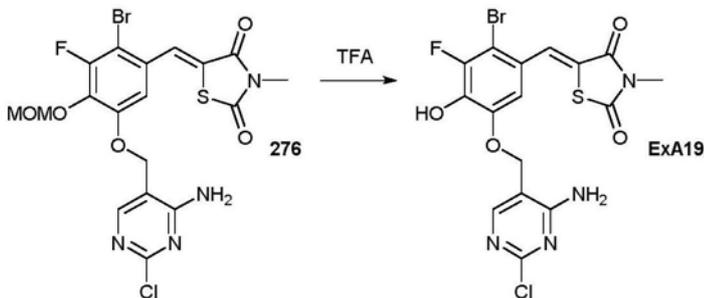


[1670] 向274 (30mg, 0.04mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液加入TFA (0.4mL)。在室温下搅拌1小时后, 浓缩混合物, 并通过制备型HPLC纯化, 得到ExA18, 为黄色固体 (4mg, 29%)。 (MS: [M+H]⁺469.0)

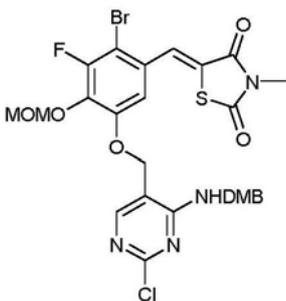
[1671] 实施例A19



[1672]



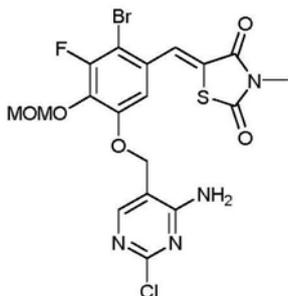
[1673] 步骤1: 醚275



[1675] 向BA4 (71mg, 0.2mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液加入E3 (83.5mg, 0.2mmol) 和碳酸钾 (59mg, 0.43mmol)。在室温下搅拌1小时后, 浓缩混合物, 并用水 (5mL) 研磨。通过过滤收集固体, 并用PE (12mL) 洗涤, 得到275, 为黄色固体 (120mg, 82%收率)。 (MS: [M+H]⁺683.0)

[1676] 步骤2: 嘧啶276

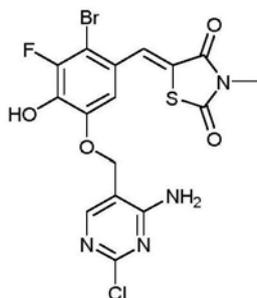
[1677]



[1678] 向275 (120mg, 0.18mmol) 在DCM (10mL) 和水 (1mL) 中的溶液加入DDQ (80mg, 0.35mmol)。在室温下搅拌3小时后,将混合物用水 (20mL) 稀释,并将水层用DCM (20mL×2) 萃取。将合并的有机层浓缩,并通过制备型TLC (EA:PE=1:1) 纯化,得到276,为浅黄色固体 (45mg, 48%)。 (MS: [M+H]⁺533.0)

[1679] 步骤3:ExA19

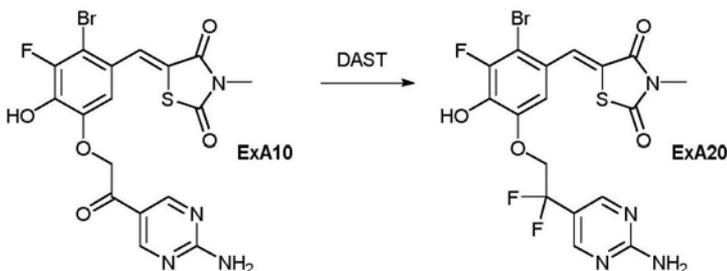
[1680]



[1681] 在0℃下向276 (45mg, 0.08mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液逐滴加入TFA (2mL)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩混合物,并用MeCN (5mL) 研磨。通过过滤收集固体,并干燥,得到ExA19,为浅黄色固体 (7mg, 17%收率)。 (MS: [M+H]⁺491.0)

[1682] 实施例A20

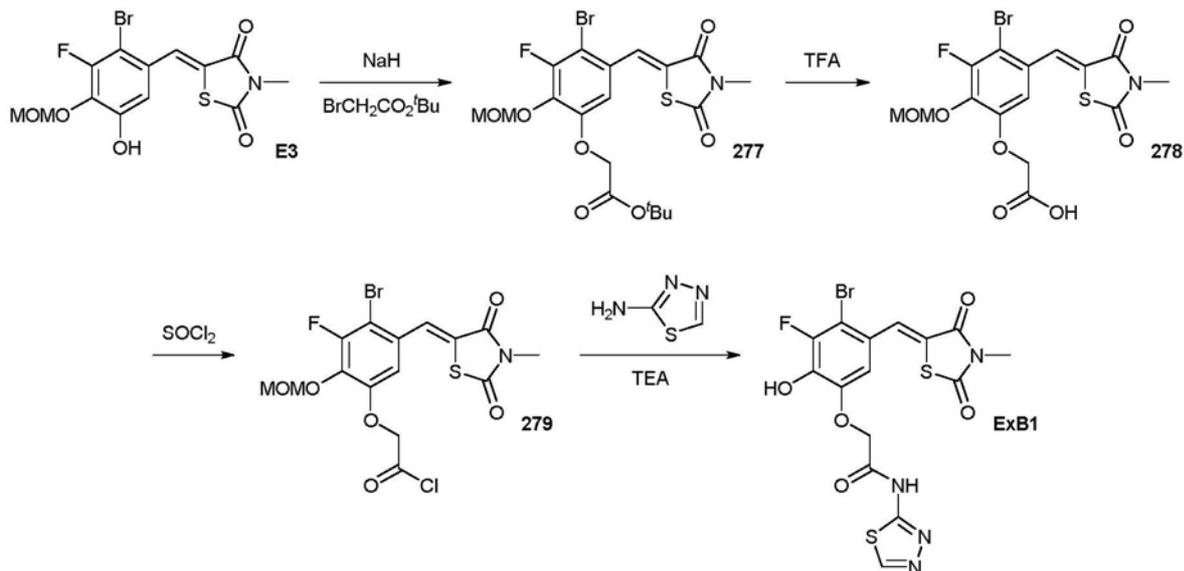
[1683]



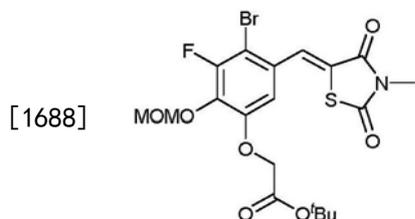
[1684] 在0℃下向ExA10 (45mg, 0.09mmol) 在DCM中的溶液加入DAST (145mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌30分钟后,将混合物浓缩,通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=1:10) 纯化,并用MeOH研磨,得到ExA20,为固体 (10.8mg, 24%)。 (MS: [M+H]⁺505.0)

[1685] 实施例B1

[1686]

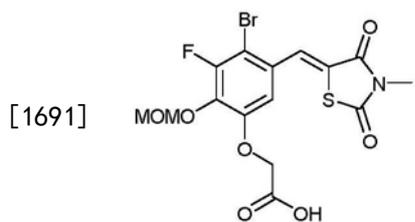


[1687] 步骤1: 酯277



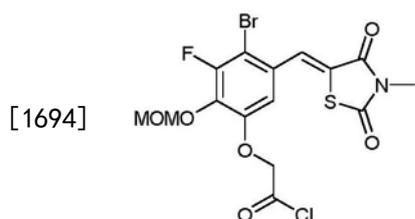
[1689] 在0℃下向E3 (100mg, 0.25mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液加入NaH (15mg, 0.38mmol), 并搅拌30分钟, 然后加入2-溴乙酸叔丁酯 (0.074mL, 0.38mmol)。在室温下搅拌5小时后, 加入水, 并用EA (20mL×3) 萃取混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:10) 纯化, 得到277, 为黄色固体 (100mg, 77%)。 (MS: [M+H]⁺507.2)

[1690] 步骤2: 酸278



[1692] 向277 (100mg, 0.20mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液加入TFA (2mL)。在室温下搅拌8小时后, 浓缩混合物, 并用MeOH (1mL) 研磨。通过过滤收集固体, 得到278 (80mg, 100%)。 (MS: [M+H]⁺407.2)

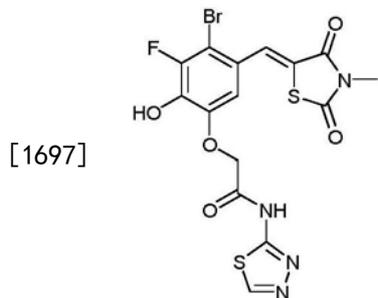
[1693] 步骤3: 酰氯279



[1695] 向278 (80mg, 0.20mmol) 在MeCN (5mL) 中的溶液加入亚硫酰氯 (0.044mL,

0.60mmol)。在室温下搅拌10分钟后,浓缩混合物,得到279,为油状物(80mg,96%)。(MS: $[M+H]^+$ 425.6)。

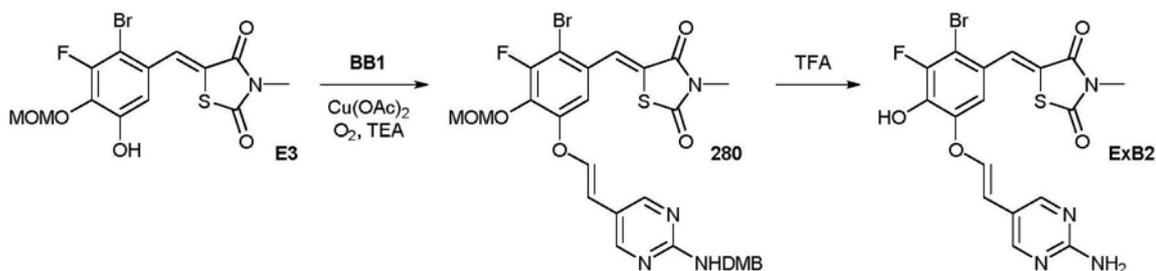
[1696] 步骤4:ExB1



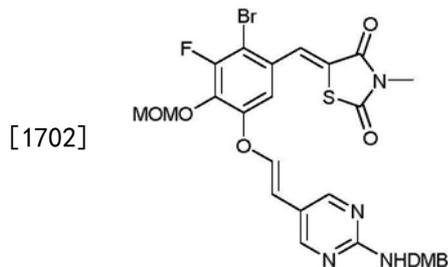
[1698] 向279(80mg,0.19mmol)、2-氨基-1,3,4-噻二唑(29mg,0.29mmol)在DCM(10mL)中的溶液加入TEA(0.053mL,0.38mmol)。在25℃下搅拌5小时后,浓缩混合物,并通过制备型HPLC(水:含0.1%的甲酸的MeOH=7:1)纯化,得到ExB1,为固体(40mg,43%)。(MS: $[M+H]^+$ 490.2)

[1699] 实施例B2

[1700]

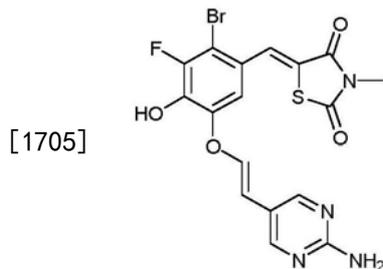


[1701] 步骤1:醚280



[1703] 通过与用于CB1的基本上相同的偶联条件制备。(MS: $[M+H]^+$ 661.1)

[1704] 步骤2:ExB2

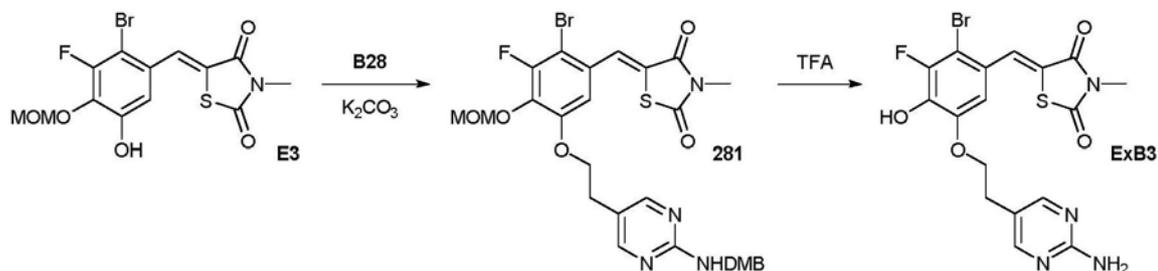


[1706] 向280(20mg,0.03mmol)在DCM(1mL)中的溶液加入TFA(0.1mL)。在室温下搅拌4小时后,浓缩混合物,并通过制备型HPLC纯化,得到ExB11,为黄色固体(2.0mg,14%)。(MS: $[M+$

H]⁺467.0)

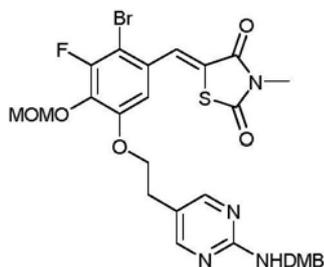
[1707] 实施例B3

[1708]



[1709] 步骤1: 醚281

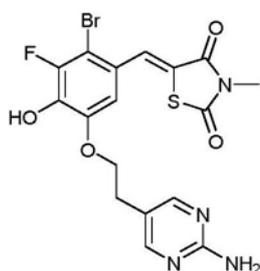
[1710]



[1711] 按照用于C19的程序,使用E3 (44mg, 0.11mmol)、碳酸钾 (31mg, 0.22mmol)、DMF (5mL) 和B28 (50mg, 0.11mmol), 在70°C下反应3小时,并用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:2) 纯化,得到281,为黄色固体 (25mg, 35%)。 (MS: $[M+H]^+$ 663.1)

[1712] 步骤2: ExB3

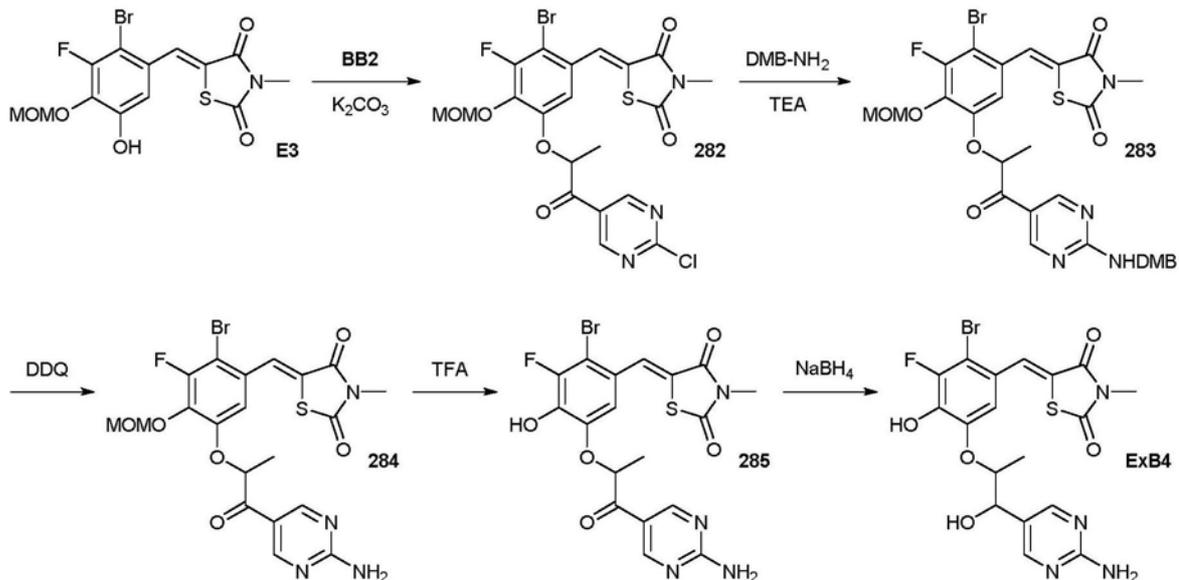
[1713]



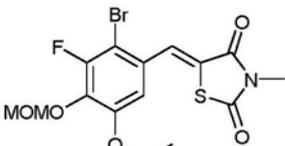
[1714] 通过与用于C8的基本上相同的方法制备。 (MS: $[M+H]^+$ 469.1)

[1715] 实施例B4

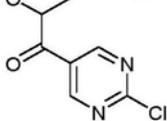
[1716]



[1717] 步骤1: 醚282

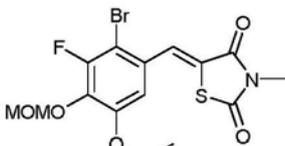


[1718]

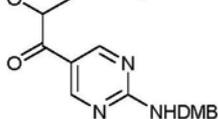


[1719] 按照用于C19的程序,使用E3 (157mg, 0.4mmol)、碳酸钾 (110mg, 0.8mmol)、DMF (10mL)、BB2 (100mg, 0.4mmol), 在60°C下反应3小时,并用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:3) 纯化,得到282,为黄色固体 (160mg, 71%)。 (MS: $[M+H]^+$ 560.1)

[1720] 步骤2: 嘧啶283



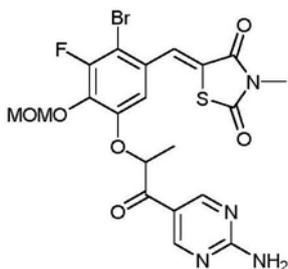
[1721]



[1722] 按照用于57的程序,使用282 (150mg, 0.27mmol)、TEA (0.07mL, 0.54mmol)、THF (5mL) 和2,4-二甲基苄胺 (44mg, 0.27mmol), 在室温下反应过夜,并用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:1) 纯化,得到283,为黄色固体 (180mg, 97%)。 (MS: $[M+H]^+$ 691.1)

[1723] 步骤3: 嘧啶284

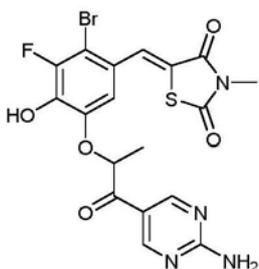
[1724]



[1725] 按照用于276的程序,使用283 (100mg, 0.14mmol)、DCM (5mL)、水 (2mL)、DDQ (65mg, 0.28mmol), 然后用硅胶柱色谱法 (EA:PE=1:1) 纯化, 得到284, 为黄色固体 (70mg, 92%)。 (MS: $[M+H]^+$ 541.1)

[1726] 步骤4: 苯酚285

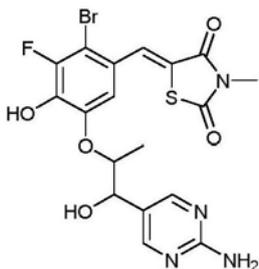
[1727]



[1728] 通过与用于C8的基本上相同的方法制备。(MS: $[M+H]^+$ 497.1)

[1729] 步骤5: ExB4

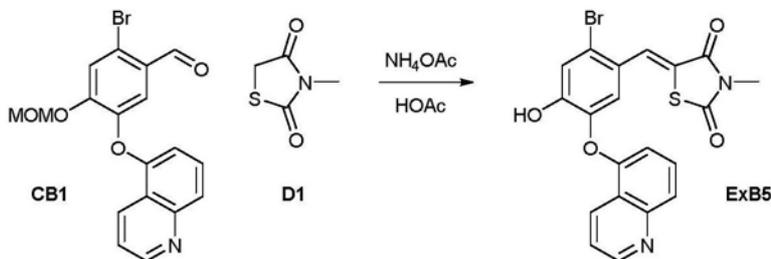
[1730]



[1731] 按照程序C, 使用285 (15mg, 0.031mmol)、THF (5mL) 和硼氢化钠 (1.17mg, 0.031mmol), 然后将粗产物用MeCN (5mL) 研磨, 得到ExB4, 为淡黄色固体 (4.5mg, 30%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 499.0)

[1732] 实施例B5

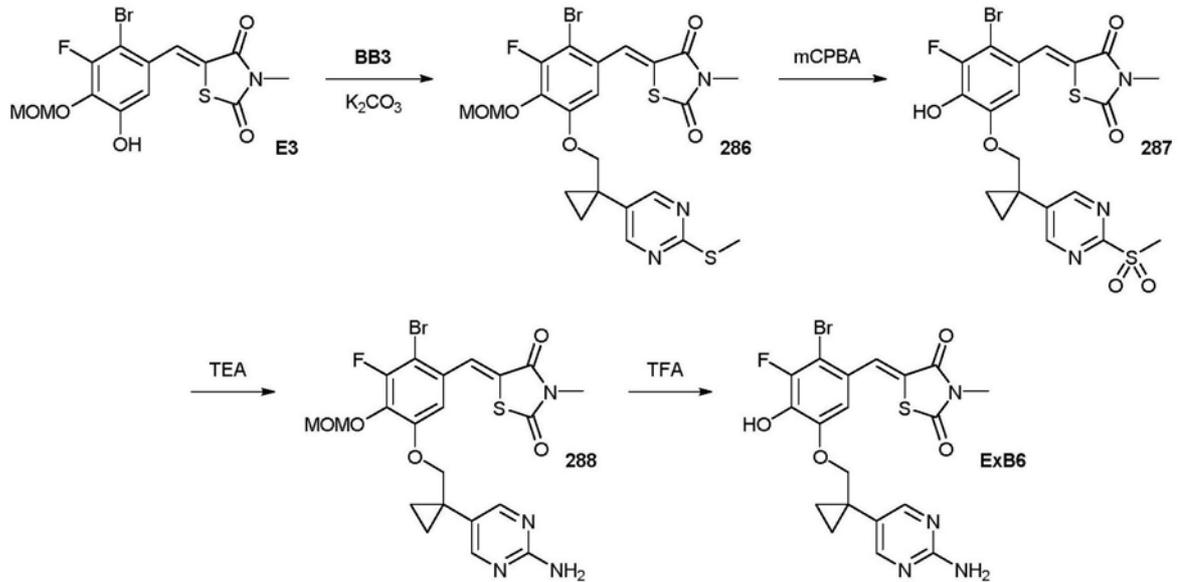
[1733]



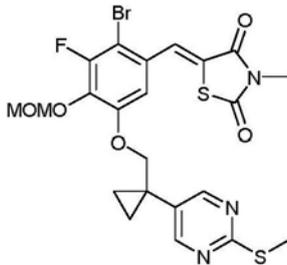
[1734] 将CB1 (85mg, 0.34mmol)、D1 (23mg, 0.34mmol) 和乙酸铵 (70mg, 1.54mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物在130℃、微波辐射下搅拌45分钟。冷却至室温后, 浓缩混合物, 并通过制备型HPLC (水: 含0.1%甲酸的MeOH=4:1) 纯化, 得到ExB14, 为黄色固体 (30mg, 30%)。 (MS: $[M+H]^+$ 459.0)

[1735] 实施例B6

[1736]



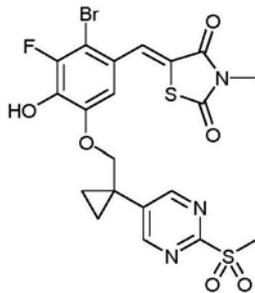
[1737] 步骤1:醚286



[1738]

[1739] 通过与用于C19的基本上相同的方法制备。(MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 570.0)

[1740] 步骤2:砒287

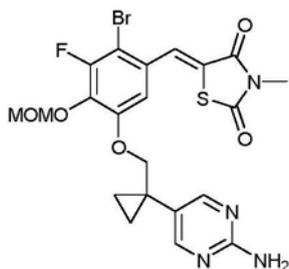


[1741]

[1742] 向286 (100mg, 0.18mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液加入mCPBA (60mg, 0.36mmol)。在室温下搅拌5小时后,将混合物用EA稀释,用饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤,经无水无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(EA:PE=1:1),得到287,为黄色固体(100mg, 92%)。(MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 602.1)

[1743] 步骤3:嘧啶288

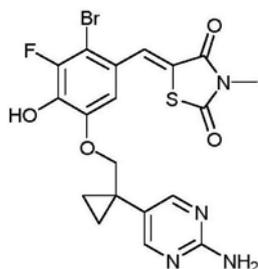
[1744]



[1745] 在密封管中在 -78°C 下将氨鼓入到287 (100mg, 0.16mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中持续3分钟。在室温下搅拌3小时后, 浓缩混合物, 得到288, 为黄色固体 (60mg, 67%)。 (MS: $[\text{M}+\text{H}]^{+}539.1$)

[1746] 步骤4: ExB6

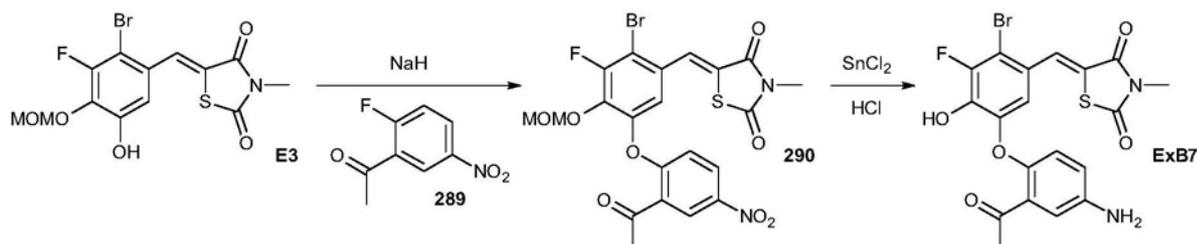
[1747]



[1748] 通过与用于C8的基本上相同的方法制备。 (MS: $[\text{M}+\text{H}]^{+}495.1$)

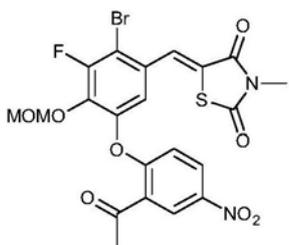
[1749] 实施例B7

[1750]



[1751] 步骤1: 醚290

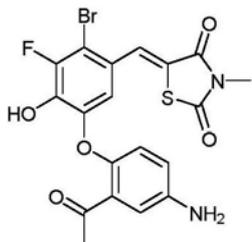
[1752]



[1753] 通过与用于277的基本上相同的方法制备。 (MS: $[\text{M}+\text{H}]^{+}537.0$)

[1754] 步骤2: ExB7

[1755]

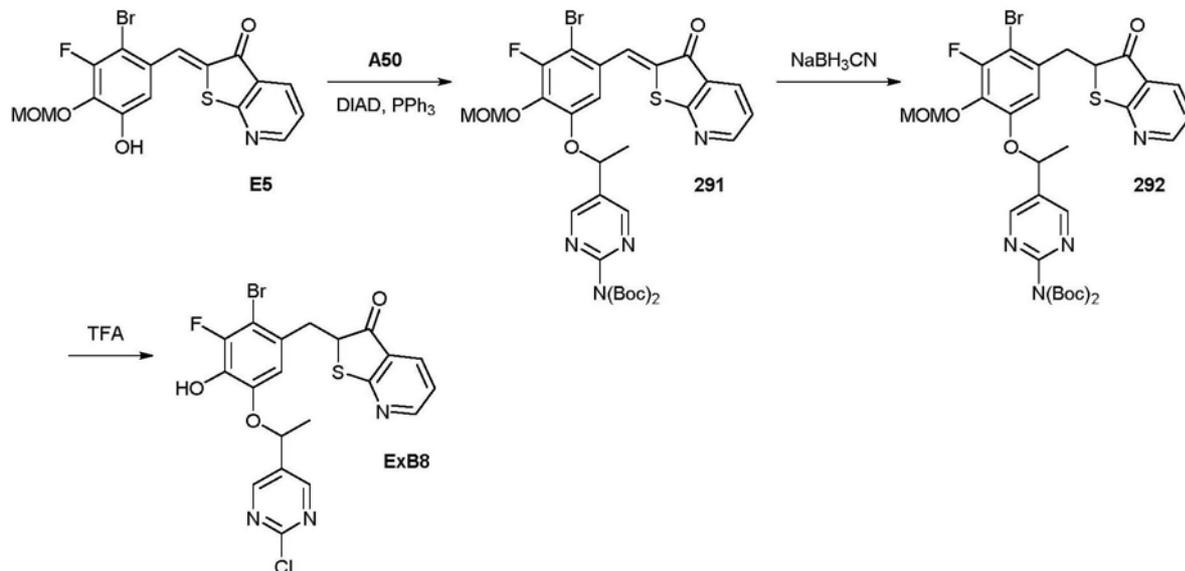


[1756] 向290 (200mg, 0.37mmol) 在4N HCl甲醇溶液 (3mL) 中的混合物加入氯化锡(II)二

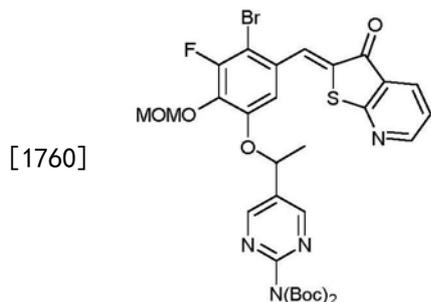
水合物 (100mg, 0.44mmol)。在60℃下搅拌5小时后,将混合物冷却至室温,并通过过滤收集固体,干燥,用MeOH洗涤,并通过制备型HPLC(水:含0.1%HCOOH的MeCN=5:1)纯化,得到ExB7,为黄色固体(10mg,6%)。

[1757] 实施例B8

[1758]



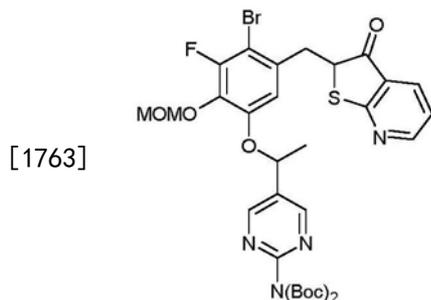
[1759] 步骤1: 醚291



[1760]

[1761] 通过与用于实施例125的基本上相同的方法制备。(MS: [M+H]⁺743.1)

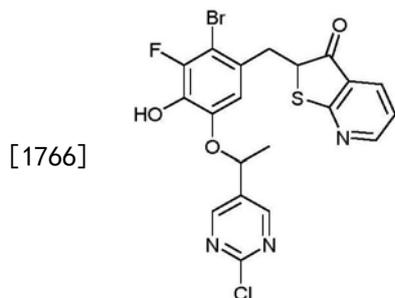
[1762] 步骤2: 嘧啶292



[1763]

[1764] 在0℃下向291(90mg, 0.12mmol)在THF(5mL)中的混合物加入氰基硼氢化钠(38mg, 0.61mmol)。在室温下搅拌4小时后,加入水,并将混合物用EA(10mL)萃取。有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA:PE=1:3)纯化,得到292,为黄色固体(30mg, 33%收率)。(MS: [M+H]⁺735.1)

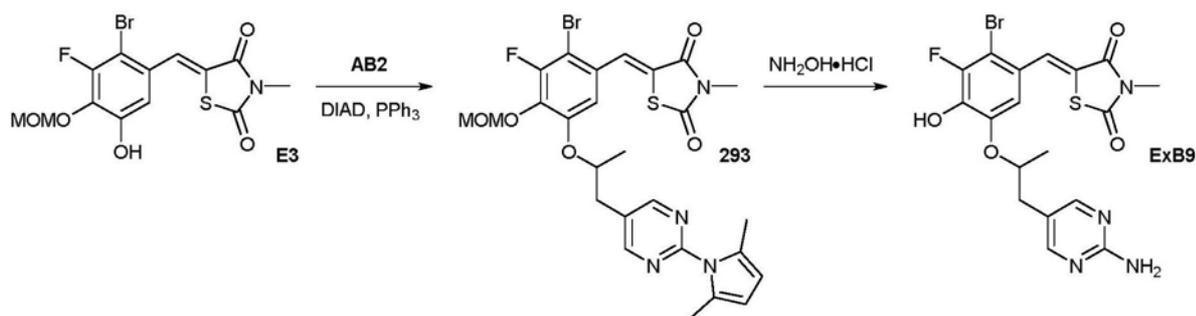
[1765] 步骤3: ExB8



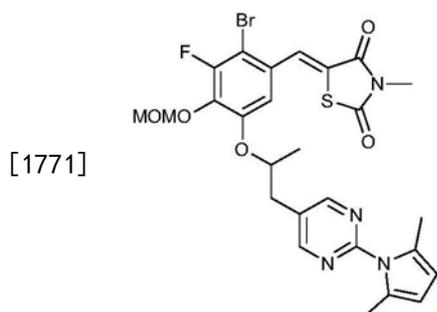
[1767] 通过与用于Ex80的基本上相同的方法制备。(MS: $[M+H]^+$ 510)

[1768] 实施例B9

[1769]

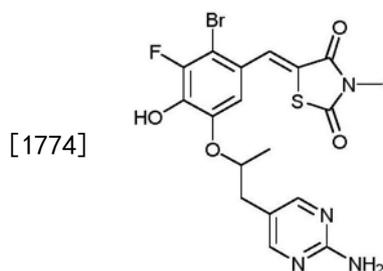


[1770] 步骤1: 醚293



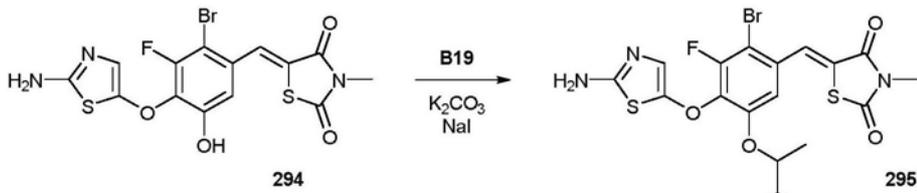
[1772] 通过与用于Ex125的基本上相同的方法制备。(MS: $[M+H]^+$ 605.1)

[1773] 步骤2: ExB9

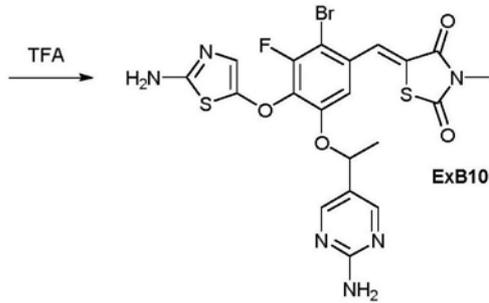


[1775] 向293 (86mg, 0.14mmol) 在EtOH (15mL) 和水 (5mL) 中的溶液加入羟胺盐酸盐 (99mg, 1.42mmol)。在100℃下搅拌24小时后, 浓缩混合物, 并通过制备型HPLC (水: 含0.1% HCOOH的 MeCN=6:1) 纯化, 得到ExB9, 为白色固体 (8mg, 12%)。 (MS: $[M+H]^+$ 485.0)

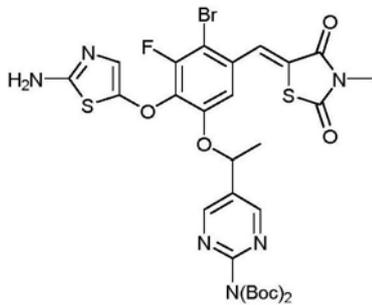
[1776] 实施例B10



[1777]



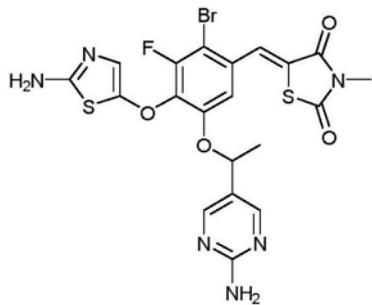
[1778] 步骤1:醚295



[1779]

[1780] 向294 (200mg, 0.45mmol)、B19 (250mg, 0.6mmol) 和碘化钠 (7mg, 0.045mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物加入碳酸钾 (124mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌过夜后,加入水,并通过过滤收集固体,并干燥,得到295。(MS: $[M+H]^+767.1$)

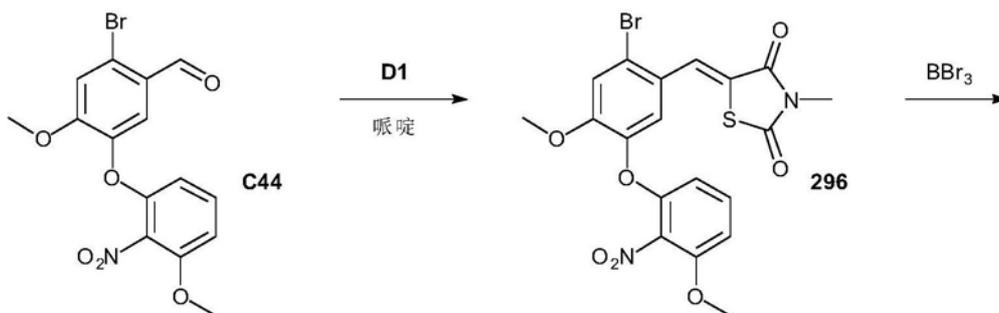
[1781] 步骤2:ExB10



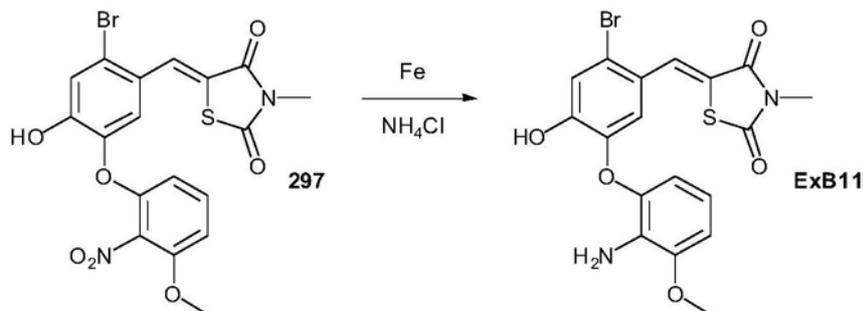
[1782]

[1783] 将295 (200mg, 0.45mmol) 在TFA (5mL) 中的溶液在室温下搅拌3小时。然后浓缩混合物,并通过制备型HPLC (水:含0.1%HCOOH的MeOH=5:1) 纯化,得到ExB10 (6.4mg, 3%)。(MS: $[M+H]^+567.0$)

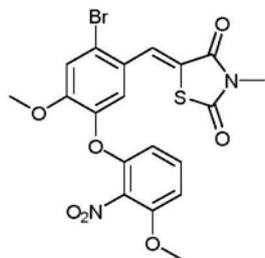
[1784] 实施例B11



[1785]



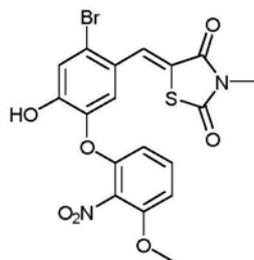
[1786] 步骤1:噻唑烷酮296



[1787]

[1788] 通过与用于E1的基本上相同的方法制备。

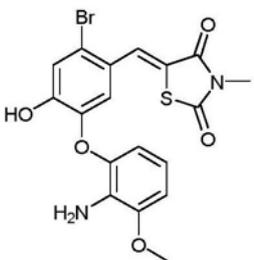
[1789] 步骤2:苯酚297



[1790]

[1791] 在 $0^{\circ}C$ 下向296在DCM (10mL) 中的溶液加入三溴化硼 (3mL)。在室温下搅拌3小时后, 加入MeOH (10mL), 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM 1:9) 纯化, 得到297 (220mg, 91%)。 (MS: $[M+H]^+$ 482.2)。

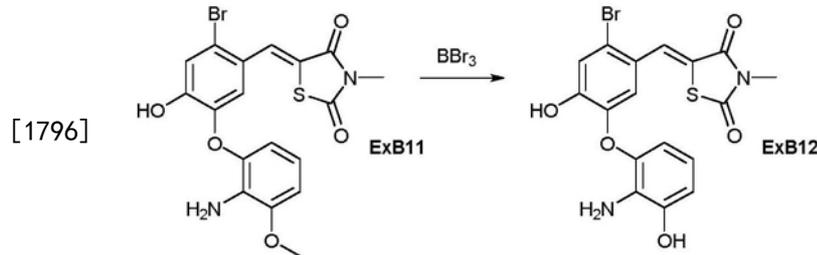
[1792] 步骤3:ExB11



[1793]

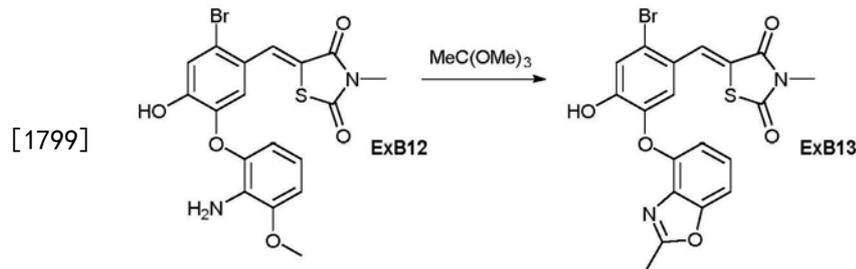
[1794] 向297 (220mg, 0.44mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液加入饱和氯化铵溶液 (2mL) 和铁粉 (246mg, 4.4mmol)。在70℃下搅拌8小时后, 浓缩混合物, 并通过制备型HPLC (水: 含0.1%甲酸的MeCN=6:1) 纯化, 得到ExB11, 为固体 (200mg, 99%)。

[1795] 实施例B12



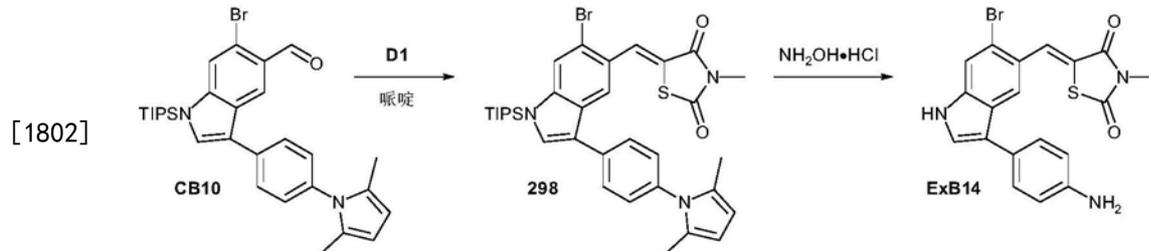
[1797] 通过与用于C3的基本上相同的方法制备。

[1798] 实施例B13

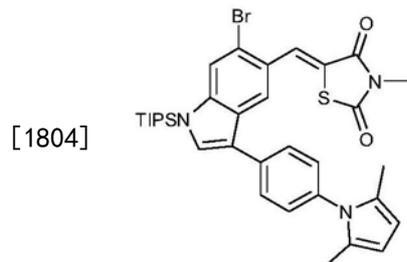


[1800] 将ExB12 (120mg, 0.27mmol) 在原乙酸三甲酯 (8mL) 中的溶液在130℃下搅拌1小时。冷却至室温后, 浓缩混合物, 并通过制备型HPLC (水: 含0.1%甲酸的MeCN=5:1) 纯化, 得到ExB13, 为固体 (20mg, 16%)。 (MS: [M+H]⁺463.3)

[1801] 实施例B14

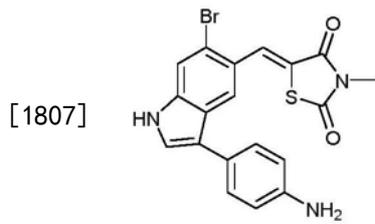


[1803] 步骤1: 噻唑烷酮298



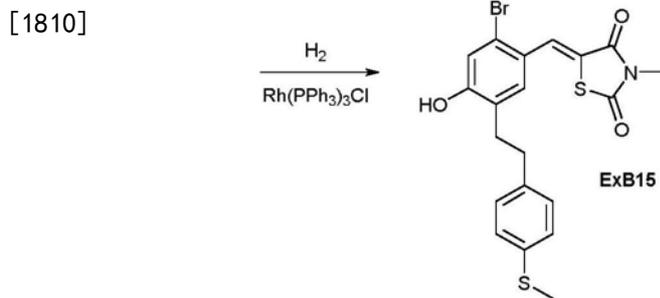
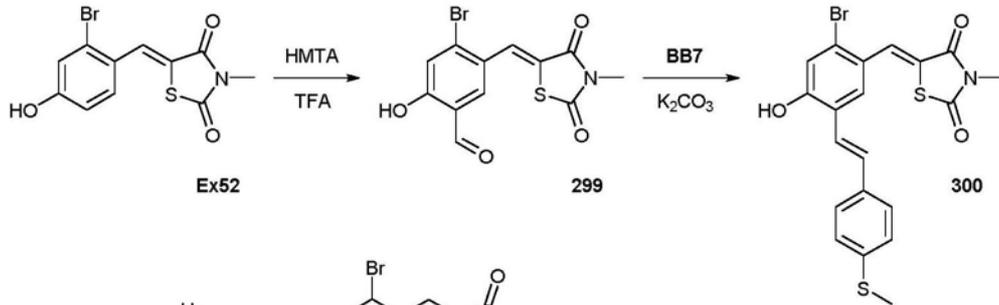
[1805] 通过与用于E1的基本上相同的方法制备。

[1806] 步骤2: ExB14

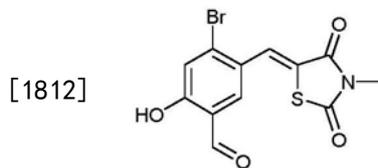


[1808] 通过与用于ExB29的基本上相同的方法制备。

[1809] 实施例B15

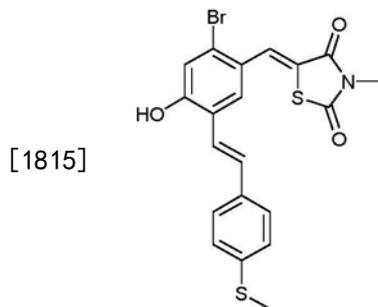


[1811] 步骤1: 醛299



[1813] 通过与用于C42的基本上相同的方法制备。(MS: $[M+H]^+$ 342.1)

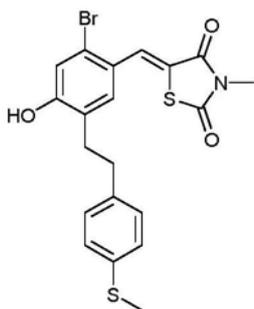
[1814] 步骤2: 烯炔300



[1816] 将299 (188mg, 0.55mmol)、BB7 (318mg, 0.66mmol) 和碳酸钾 (152mg, 1.1mmol) 在DMSO (5mL) 中的混合物在65°C下搅拌3小时。然后将混合物用水稀释,酸化至pH 5,并用EA (10mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA:PE = 1:2) 纯化,得到300,为黄色固体 (100mg, 85%)。(MS: $[M+H]^+$ 464.0)

[1817] 步骤3: ExB15

[1818]



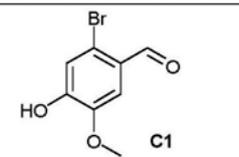
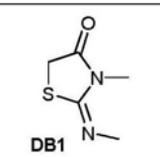
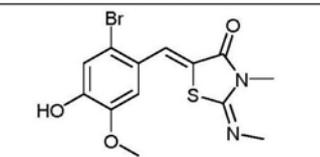
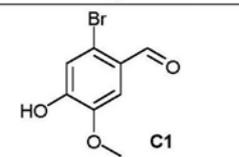
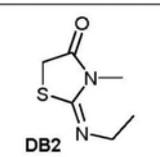
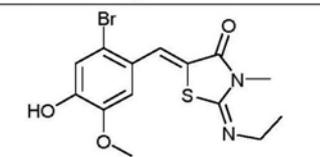
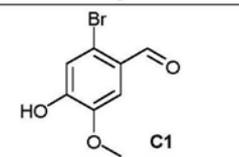
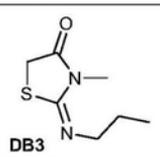
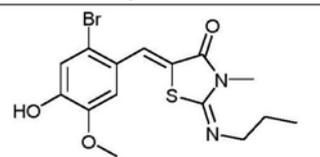
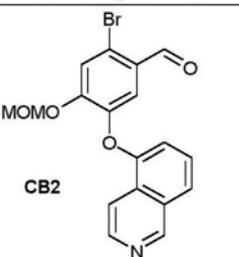
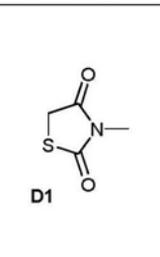
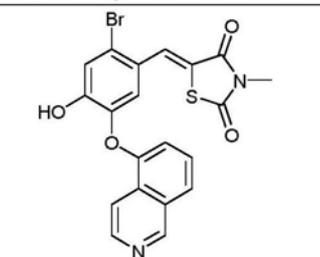
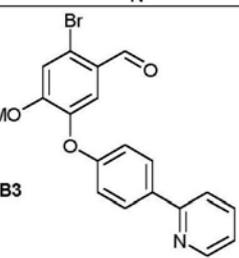
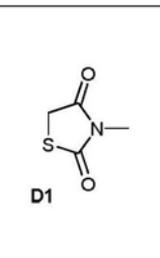
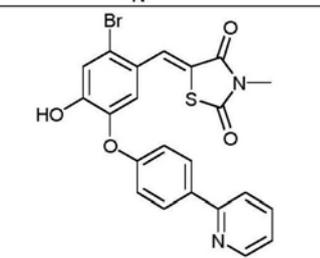
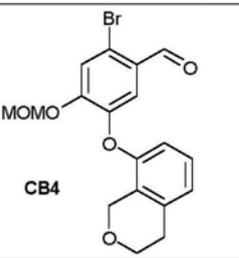
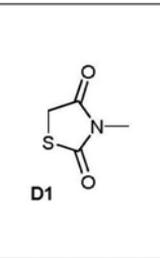
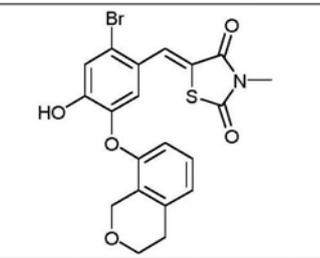
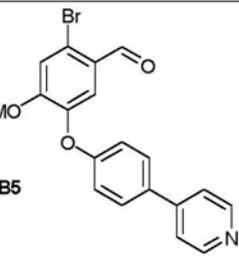
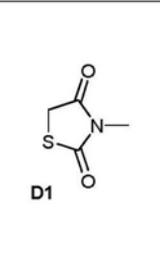
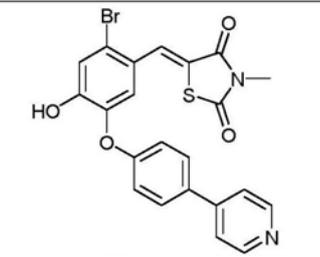
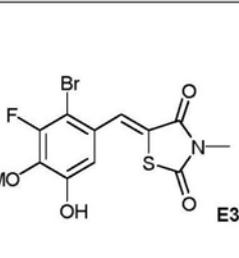
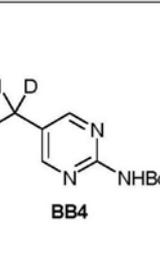
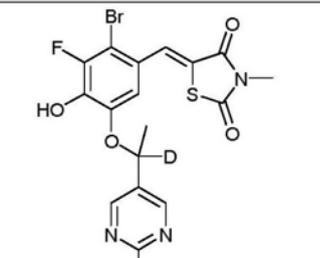
[1819] 在室温下向300 (100mg, 0.22mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液加入三(三苯基膦)氯化铑(I) (20mg, 0.02mmol)。在70°C、氢气气氛下搅拌3小时后,将混合物过滤,浓缩。残余物经制备型HPLC (MeCN:H₂O=1:4, 含0.1% HCOOH) 纯化,得到标题化合物 (33mg, 33.2%), 为黄色固体。(MS: [M+H]⁺466.1)

[1820] 以下化合物通过与上文描述的基本上相同的方法制备。

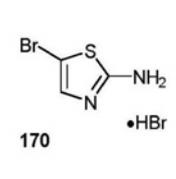
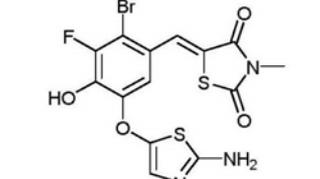
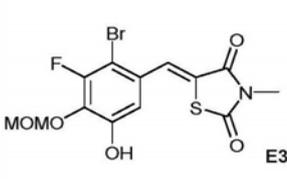
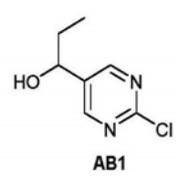
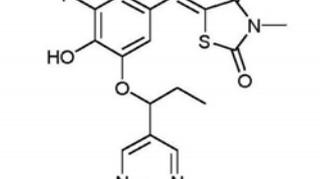
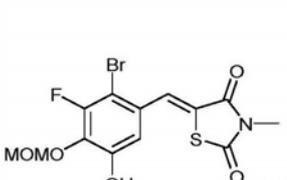
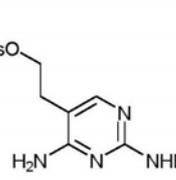
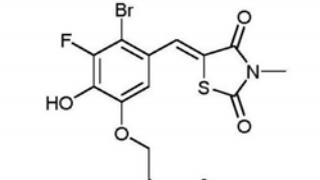
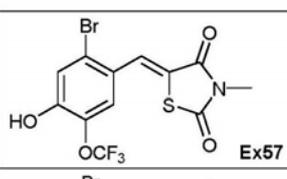
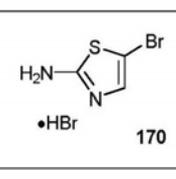
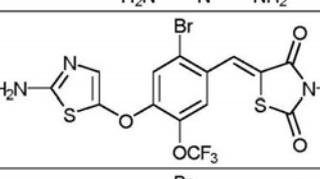
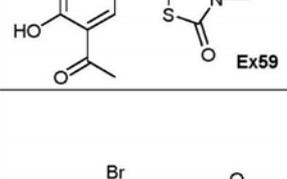
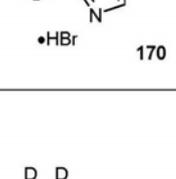
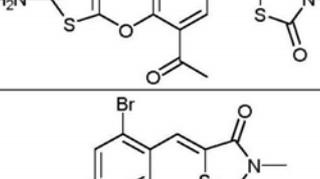
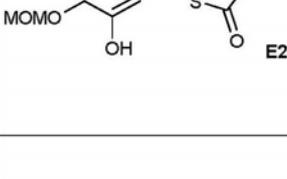
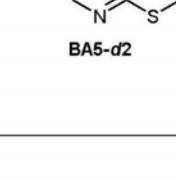
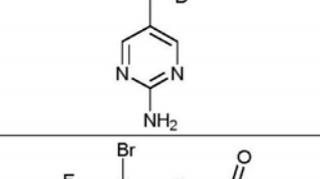
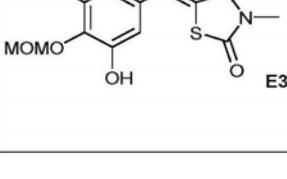
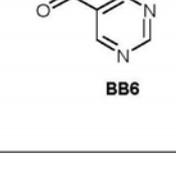
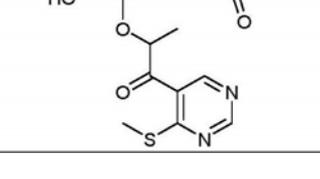
[1821]

实施 例	构建模块	结构	MS	制备参 考
ExB16	 CB6		[M+H] ⁺ 381.9	Ex28
ExB17	 CB6		[M+H] ⁺ 403.9	Ex28
ExB18	 CB7		[M+H] ⁺ 358	Ex28
ExB19	 CB7		[M-H] ⁻ 374.0	Ex28
ExB20	 CB8		[M+H] ⁺ 396.2	Ex28
ExB21	 CB8		[M+H] ⁺ 416.0	Ex28

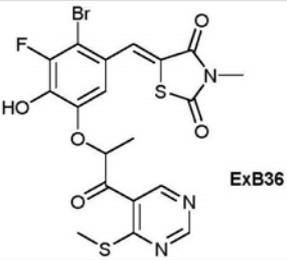
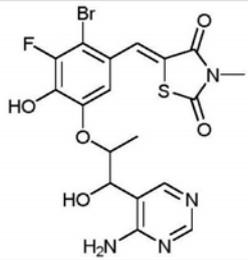
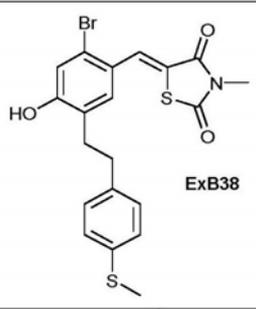
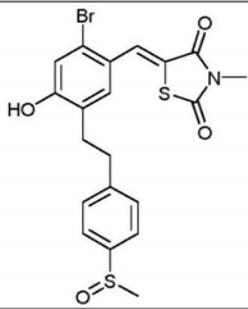
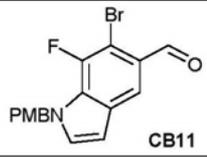
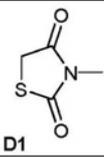
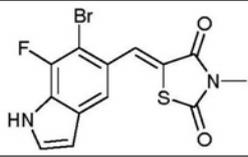
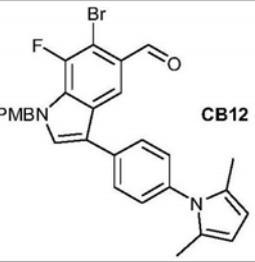
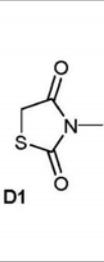
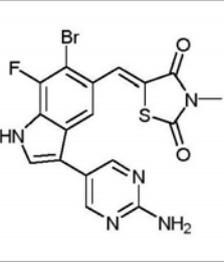
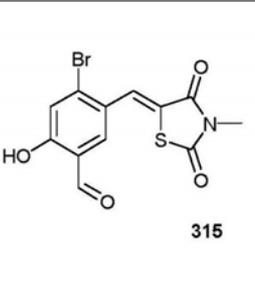
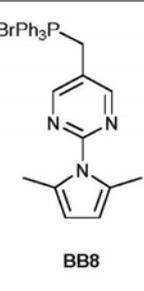
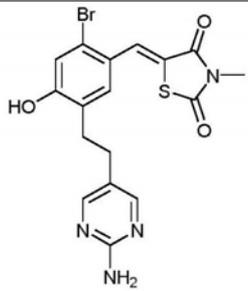
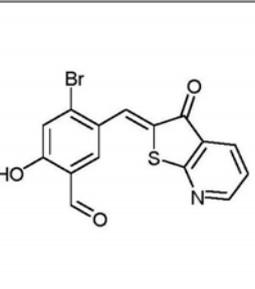
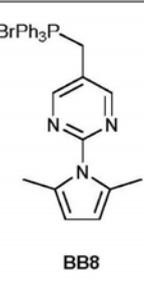
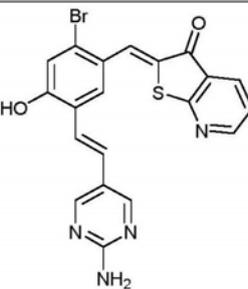
[1822]

ExB22				[M-H] ⁻ 355.0	Ex28
ExB23				[M-H] ⁻ 369.1	Ex28
ExB24				[M-H] ⁻ 383.3	Ex28
ExB25				[M+H] ⁺ 459.0	ExB5
ExB26				[M+H] ⁺ 485.0	ExB5
ExB27				[M+H] ⁺ 464.0	ExB5
ExB28				[M+H] ⁺ 485.0	ExB5
ExB29				[M+H] ⁺ 472.0	ExB10

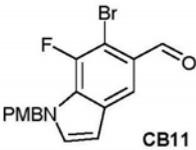
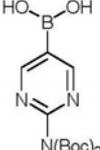
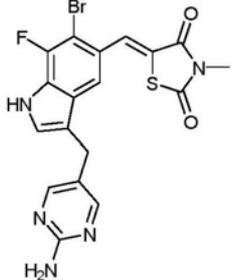
[1823]

ExB30		 170 •HBr		[M+H] ⁺ 446.0	ExB3
ExB31		 AB1		[M+H] ⁺ 503.7	Ex125 Ex80
ExB32		 BB5		[M+H] ⁺ 486.0	ExB3 Ex80
ExB33		 •HBr 170		[M+H] ⁺ 496.1	C25
ExB34		 •HBr 170		[M+H] ⁺ 454.3	C25
ExB35		 BA5-d2		[M+H] ⁺ 439.1	Ex14 Ex212 Ex220
ExB36		 BB6		[M+H] ⁺ 528.1	ExB3

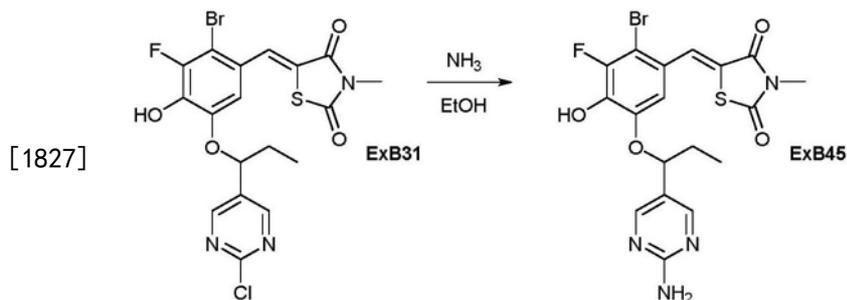
[1824]

ExB37	 <p>ExB36</p>		[M+H] ⁺ 499.0	Ex212 Ex220 ExB13	
ExB38	 <p>ExB38</p>		[M+H] ⁺ 482.1	Ex212	
ExB39	 <p>CB11</p>	 <p>D1</p>		[M+H] ⁺ 455.0	Ex80
ExB40	 <p>CB12</p>	 <p>D1</p>		[M-H] ⁻ 446.0	ExB14
ExB41	 <p>315</p>	 <p>BB8</p>		[M+H] ⁺ 435.1	ExB15
ExB42		 <p>BB8</p>		[M+H] ⁺ 453.2	ExB15

[1825]

ExB43	 CB11	 N(Boc) ₂		[M+H] ⁺ 464.0	Ex208
--------------	---	--	--	-----------------------------	--------------

[1826] 实施例B44



[1828] 将ExB31 (209mg, 1.59mmol) 在饱和乙醇氨溶液 (8mL) 中的溶液在100℃、微波辐射下加热1小时。冷却至室温后, 浓缩混合物, 并通过制备型HPLC (水: 含0.1% HCOOH的MeOH = 7:1) 纯化, 得到ExB44, 为固体。(20.0mg, 21%)。

[1829] 生物学

[1830] 重组cGAS蛋白的表达和纯化

[1831] 将编码人cGAS的全长或氨基酸147-520的cDNA插入含有框内His₆-SUMO标签的修饰的pET28a载体中。携带质粒的大肠杆菌菌株BL21/pLys用0.5mM IPTG在18℃下诱导过夜。如以前所述 (Sun et al, 2013, Science 339, 786), 在纯化His₆-SUMO-cGAS后, 通过SUMO蛋白酶除去His₆-SUMO标签。

[1832] 合成化合物抑制cGAS活性的体外测定

[1833] 将40μL含有1.5ng/μL重组cGAS (aa147-522) 和测试化合物的系列稀释液或DMSO的混合物加入到96孔板中, 并在37℃孵育20分钟。在反应结束时, 加入20μL Kinase Glo (Promega), 并用发光计测量化学发光。通过绘制ATP消耗的百分比相对于化合物浓度对数的图来评价化合物的抑制作用。使用Graphpad (Sigma) 计算IC₅₀值。

[1834] 在体外对cGAS酶活性的抑制

[1835]

实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性
Ex1	A	Ex76	B	Ex151	C	Ex226	C
Ex2	C	Ex77	A	Ex152	A	Ex227	C

[1836]

Ex3	A	Ex78	A	Ex153	A	Ex228	C
Ex4	C	Ex79	A	Ex154	C	Ex229	C
Ex5	A	Ex80	A	Ex155	A	Ex230	C
Ex6	C	Ex81	A	Ex156	A	Ex231	B
Ex7	C	Ex82	A	Ex157	A	Ex232	C
Ex8	C	Ex83	C	Ex158	C	Ex233	C
Ex9	C	Ex84	A	Ex159	B	Ex234	C
Ex10	C	Ex85	C	Ex160	A	ExA1	A
Ex11	C	Ex86	C	Ex161	A	ExA2	A
Ex12	A	Ex87	C	Ex162	C	ExA3	A
Ex13	C	Ex88	C	Ex163	C	ExA4	A
Ex14	B	Ex89	C	Ex164	C	ExA5	A
Ex15	C	Ex90	A	Ex165	A	ExA6	A
Ex16	A	Ex91	C	Ex166	C	ExA7	A
Ex17	C	Ex92	A	Ex167	C	ExA8	A
Ex18	A	Ex93	A	Ex168	B	ExA9	A
Ex19	C	Ex94	C	Ex169	B	ExA10	B
Ex20	C	Ex95	B	Ex170	A	ExA11	B
Ex21	C	Ex96	C	Ex171	A	ExA12	B
Ex22	C	Ex97	B	Ex172	A	ExA13	A
Ex23	C	Ex98	C	Ex173	C	ExA14	A
Ex24	C	Ex99	C	Ex174	C	ExA15	B
Ex25	C	Ex100	C	Ex175	C	ExA16	A
Ex26	C	Ex101	C	Ex176	C	ExA17	A
Ex27	C	Ex102	C	Ex177	C	ExA18	B
Ex28	A	Ex103	B	Ex178	C	ExA19	A
Ex29	C	Ex104	C	Ex179	B	ExA20	B
Ex30	A	Ex105	C	Ex180	C	ExB1	B
Ex31	C	Ex106	A	Ex181	B	ExB2	A
Ex32	A	Ex107	C	Ex182	B	ExB3	A

[1837]

Ex33	B	Ex108	A	Ex183	C	ExB4	A
Ex34	C	Ex109	B	Ex184	A	ExB5	C
Ex35	C	Ex110	A	Ex185	A	ExB6	B
Ex36	C	Ex111	C	Ex186	B	ExB7	C
Ex37	C	Ex112	A	Ex187	A	ExB8	C
Ex38	A	Ex113	A	Ex188	C	ExB9	B
Ex39	B	Ex114	A	Ex189	B	ExB10	B
Ex40	C	Ex115	A	Ex190	A	ExB11	C
Ex41	C	Ex116	A	Ex191	A	ExB12	C
Ex42	C	Ex117	A	Ex192	C	ExB13	B
Ex43	C	Ex118	A	Ex193	A	ExB14	B
Ex44	B	Ex119	B	Ex194	A	ExB15	B
Ex45	A	Ex120	A	Ex195	A	ExB16	A
Ex46	A	Ex121	A	Ex196	A	ExB17	A
Ex47	C	Ex122	A	Ex197	A	ExB18	C
Ex48	A	Ex123	A	Ex198	A	ExB19	C
Ex49	A	Ex124	A	Ex199	A	ExB20	B
Ex50	C	Ex125	B	Ex200	A	ExB21	A
Ex51	B	Ex126	C	Ex201	C	ExB22	C
Ex52	C	Ex127	C	Ex202	C	ExB23	C
Ex53	B	Ex128	C	Ex203	C	ExB24	C
Ex54	A	Ex129	B	Ex204	C	ExB25	C
Ex55	B	Ex130	C	Ex205	C	ExB26	C
Ex56	C	Ex131	C	Ex206	C	ExB27	C
Ex57	C	Ex132	C	Ex207	C	ExB28	C
Ex58	B	Ex133	B	Ex208	C	ExB29	A
Ex59	C	Ex134	B	Ex209	C	ExB30	B
Ex60	B	Ex135	C	Ex210	C	ExB31	B
Ex61	B	Ex136	C	Ex211	B	ExB32	A
Ex62	B	Ex137	C	Ex212	C	ExB33	C

[1838]

Ex63	A	Ex138	B	Ex213	A	ExB34	C
Ex64	B	Ex139	C	Ex214	C	ExB35	A
Ex65	A	Ex140	A	Ex215	C	ExB36	C
Ex66	B	Ex141	A	Ex216	A	ExB37	A
Ex67	B	Ex142	A	Ex217	C	ExB38	C
Ex68	A	Ex143	B	Ex218	A	ExB39	B
Ex69	B	Ex144	C	Ex219	C	ExB40	A
Ex70	B	Ex145	C	Ex220	C	ExB41	B
Ex71	A	Ex146	A	Ex221	C	ExB42	A
Ex72	A	Ex147	A	Ex222	C	ExB43	A
Ex73	A	Ex148	A	Ex223	C	ExB44	A
Ex74	C	Ex149	B	Ex224	C		
Ex75	A	Ex150	C	Ex225	C		

活性: A $IC_{50} \leq 0.5 \mu M$, B $IC_{50} 0.5-10 \mu M$, C $IC_{50} \geq 10 \mu M$

[1839] 用于检测在人单核细胞系中合成化合物对cGAS活性的抑制的细胞测定

[1840] 使用在干扰素刺激的反应元件 (ISRE) 的5个串联重复序列的控制下携带编码Gaussia荧光素酶 (Gaussia Luciferase) 的基因的报告基因THP1细胞系在人细胞中测试合成化合物对cGAS活性的抑制。将这些细胞以 0.3×10^6 /孔接种在96孔板上,并与各种浓度的化合物或DMSO一起孵育5min,随后根据制造商的说明,转染2 μ g/mL ISD(干扰素刺激DNA,一种45bp的DNA寡聚核苷酸),或者使用lipofectamine 2000 (Life Technology) 方法模拟转染。16小时后,从每个孔中将15 μ L培养基转移到新板中,向每个孔中加入50 μ L含有50mM Hepes-NaOH、50mM NaCl、10mM EDTA、1 μ M腔肠素 (coeleanterazine) 的溶液,并立即测量发光。将与模拟转染相比的发光倍数增加相对于每种化合物的浓度作图,并使用Graphpad计算 IC_{50} 。为了评价化合物的特异性,进行相同的程序,除了将细胞用2 μ g/mL聚(I:C)转染或用50单位/mL的仙台病毒 (SeV) 感染,已知聚(I:C)和仙台病毒 (SeV) 激活RIG-I-MAVS途径。特异性抑制性化合物应抑制DNA对干扰素的诱导,但对聚(I:C)或仙台病毒诱导的干扰素报告基因表达的影响最小。

[1841] 在THP1细胞中对cGAS活性的抑制

[1842]

实施 例	THP1 -ISD	THP1- SeV	实施 例	THP1 -ISD	THP1- SeV	实施 例	THP1- ISD	THP1 -SeV
Ex11	B	NT	Ex112	B	NT	Ex196	A	C
Ex16	B	NT	Ex113	B	NT	Ex197	B	C
Ex21	B	NT	Ex114	B	NT	Ex200	A	C
Ex28	A	C	Ex115	B	NT	Ex211	B	C
Ex30	A	NT	Ex116	A	NT	Ex213	B	C
Ex32	A	NT	Ex117	B	NT	Ex216	A	B
Ex33	B	NT	Ex122	A	C	Ex233	B	C
Ex38	B	NT	Ex123	A	C	Ex234	B	C
Ex39	B	NT	Ex124	B	NT	ExA1	B	C
Ex44	A	NT	Ex131	B	B	ExA2	C	C
Ex45	B	NT	Ex135	B	C	ExA3	B	C
Ex53	A	NT	Ex137	B	C	ExA4	A	C
Ex57	A	B	Ex139	B	C	ExA5	B	NT
Ex61	A	NT	Ex140	A	C	ExA6	B	B
Ex63	B	C	Ex141	A	C	ExA7	B	C
Ex65	B	C	Ex147	A	C	ExA9	B	NT
Ex67	B	NT	Ex148	A	C	ExA10	B	NT
Ex68	A	C	Ex149	A	C	ExA11	A	NT
Ex70	B	C	Ex152	A	C	ExA12	C	NT
Ex73	B	C	Ex153	B	C	ExA13	B	NT

[1843]

Ex75	B	C	Ex155	B	C	ExA14	C	NT
Ex80	B	C	Ex156	B	C	ExA15	B	C
Ex81	A	C	Ex157	B	C	ExA17	C	NT
Ex82	A	NT	Ex165	B	C	ExA18	C	NT
Ex86	B	B	Ex170	A	C	ExA19	B	NT
Ex87	B	C	Ex171	B	C	ExB21	B	C
Ex90	B	NT	Ex177	B	C	ExB2	A	C
Ex92	A	C	Ex184	A	C	ExB3	A	C
Ex93	B	C	Ex185	B	NT	ExB4	C	C
Ex106	B	NT	Ex189	B	NT	ExB35	A	C
Ex107	B	NT	Ex193	B	C	ExB40	B	C
Ex108	A	C	Ex194	A	C	ExB43	C	C
Ex110	A	NT	Ex195	B	C	ExB44	B	C
活性: A $IC_{50} \leq 2.5 \mu M$, B $IC_{50} 2.5-10 \mu M$, C $IC_{50} \geq 10 \mu M$, NT未测试								