



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106164076 B

(45)授权公告日 2019.03.26

(21)申请号 201580016470.X

(22)申请日 2015.03.26

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106164076 A

(43)申请公布日 2016.11.23

(30)优先权数据  
14161950.2 2014.03.27 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.09.26

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2015/056498 2015.03.26

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02015/144799 EN 2015.10.01

(73)专利权人 詹森药业有限公司  
地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

(72)发明人 L.A.梅维勒奇 E.T.J.帕基尔  
S.德康 G.J.M.梅塞

B.弗罗布洛夫斯基 J.E.维亚拉尔  
L.米尔佩尔 M.L.让蒂  
T.F.A.J.茹索姆

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 罗文锋 彭昶

(51)Int.Cl.  
C07D 487/04(2006.01)  
A61K 31/519(2006.01)  
A61K 35/00(2006.01)

(56)对比文件  
CN 101889012 A,2010.11.17,权利要求1,  
12-14,说明书第68页表4A.  
WO 2011153553 A2,2011.12.08,全文.  
CN 1747949 A,2006.03.15,全文.  
CN 102083835 A,2011.06.01,全文.  
CN 102056927 A,2011.05.11,全文.

审查员 吕世华

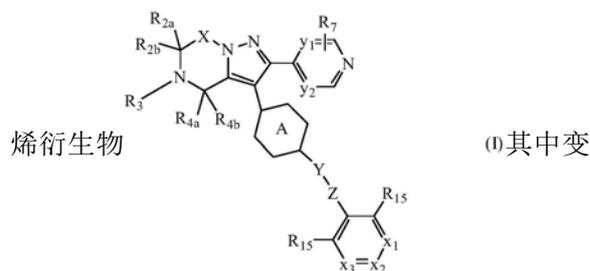
权利要求书9页 说明书313页

(54)发明名称

作为ROS1抑制剂的化合物

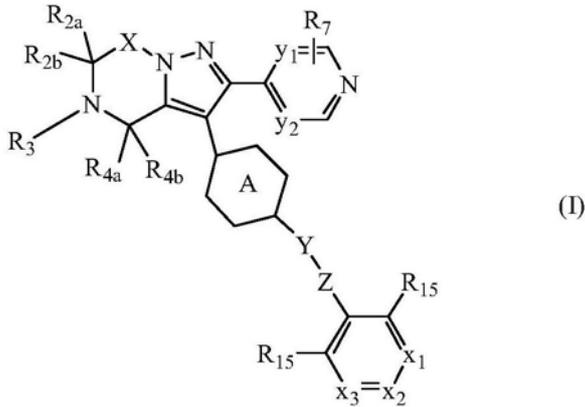
(57)摘要

本发明涉及具有化学式(I)的被取代的4,5,6,7-四氢-吡唑并[1,5-a]吡嗪衍生物和5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环庚三



量具有在权利要求中所定义的含义。根据本发明的化合物作为ROS1抑制剂是有用的。本发明进一步涉及用于制备此类新颖化合物的方法、包括所述化合物作为活性成分的药物组合物连同所述化合物作为药剂的用途。

1. 一种具有化学式 (I) 的化合物



其互变异构体或立体异构形式, 其中

$y_1$  是  $CR_{7a}$  或  $N$ ;

$y_2$  是  $CH$  或  $N$ ;

$R_{7a}$  是氢、卤素、三氟甲基或氰基;

$R_7$  是氢、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、甲基、 $-CH_2OH$ 、卤素或氰基;

或者当  $y_1$  代表  $CR_{7a}$  时, 该  $R_{7a}$  可以与在相邻碳原子上的  $R_7$  一起形成  $-CH=CH-NH-$  或  $-N=CH-NH-$ ;

$X$  是  $-CR_1R_{1a}-$ 、 $-CH_2-CHR_1-$ ;

$R_1$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基;

$R_{1a}$  是氢;  $C_{1-6}$  烷基;

$R_{2a}$  是氢;  $C_{1-6}$  烷基; 单或多卤代  $C_{1-6}$  烷基; 被 1 或 2 个羟基基团取代的  $C_{1-6}$  烷基; 或被一个取代基取代的  $C_{1-6}$  烷基, 该取代基选自下组, 该组由以下各项组成:  $-NR_{9a}R_{9b}$ 、氰基和  $C_{1-4}$  烷基氧基;

$R_{2b}$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基; 或者

$R_{2a}$  和  $R_{2b}$  一起形成  $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$  或  $=O$ ;

$R_{2c}$  是氢; 任选地被 1 或 2 个羟基基团取代的  $C_{1-4}$  烷基; 单或多卤代  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷基氧基; 被一个氰基基团取代的  $C_{1-6}$  烷基; 或被一个  $-NR_{9a}R_{9b}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基;

$R_3$  是氢;  $C_{1-6}$  烷基; 单或多卤代  $C_{1-6}$  烷基; 被 1 或 2 个羟基基团取代的  $C_{1-6}$  烷基; 被 1 或 2 个羟基基团和 1 个  $C_{1-6}$  烷基氧基取代的  $C_{1-6}$  烷基; 任选地被 1 或 2 个羟基基团取代的  $C_{1-6}$  烷基羰基-; 单或多卤代  $C_{1-6}$  烷基羰基-;  $R_{10a}R_{10b}N-C_{1-6}$  烷基羰基-;  $C_{1-6}$  烷基- $O$ -羰基-;  $C_{1-6}$  烷基羰基氧基-; 被一个  $R_{11}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基; 任选地被一个  $-NR_{10a}R_{10b}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基氧基;  $C_{2-6}$  烯基;  $C_{2-6}$  炔基; 羟基  $C_{2-6}$  烯基; 羟基  $C_{2-6}$  炔基;  $C_{1-6}$  烷基氧基  $C_{2-6}$  烯基;  $C_{1-6}$  烷基氧基  $C_{2-6}$  炔基; 被一个  $-NR_{10a}R_{10b}$  取代的  $C_{2-6}$  烯基; 被一个  $-NR_{10a}R_{10b}$  取代的  $C_{2-6}$  炔基; 被 1 或 2 个羟基基团和 1 个  $-NR_{10a}R_{10b}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基;  $-C(R_{13})=N-O-R_{13}$ ;  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  烷基;  $-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$ ; 被一个  $-(C=O)-R_{14}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基; 被 1 或 2 个羟基基团和 1 个  $R_{14}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基; 被一个  $R_{14}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基; 被一个  $R_{14}$  取代的  $C_{2-6}$  烯基; 被一个  $R_{14}$  取代的  $C_{2-6}$  炔基; 或  $R_{14}$ ;

$R_{4a}$  是氢;

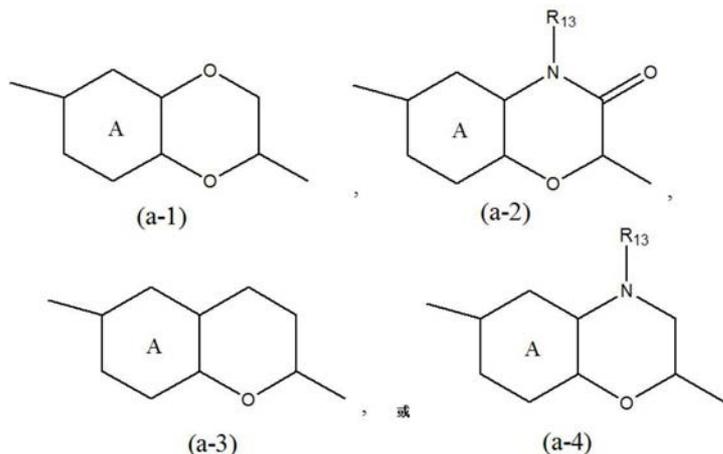
$R_{4b}$  是氢; 或者

$R_{4a}$ 和 $R_{4b}$ 一起形成=O;

Y是-O-或-C(=O)-;

Z是-CHR<sub>6</sub>-或-CH<sub>2</sub>-C≡C-;

$R_6$ 是氢;C<sub>1-4</sub>烷基-O-羰基-;C<sub>1-4</sub>烷基;被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;或-C(=O)-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;环A是苯基或6元饱和的、部分饱和的或芳香族的杂环基,所述杂环基含有1或2个氮原子;其中该苯基或该杂环基任选地被1或2个R<sub>8</sub>取代基取代;每一个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;羟基;氰基;C<sub>1-4</sub>烷基或卤素;或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的R<sub>8</sub>取代基可以与Z的R<sub>6</sub>取代基在一起,以此环A与Y-Z一起形成具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)或(a-4)的二环:



$R_{9a}$ 和 $R_{9b}$ 各自独立地代表氢;单或多卤代C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>1-4</sub>烷基羰基-;C<sub>1-4</sub>烷基-O-羰基-;被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;或任选地被一个取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基,该取代基选自下组,该组由以下各项组成:C<sub>1-4</sub>烷基氧基、氰基、氨基和单或二(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基;

$R_{10a}$ 和 $R_{10b}$ 各自独立地代表氢;C<sub>1-4</sub>烷基;氰基C<sub>1-6</sub>烷基;被一个NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被一个-C(=O)-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基,其中每一个C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1或2个羟基基团取代;R<sub>14</sub>;被一个R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;-C(=O)-R<sub>14</sub>;C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;被1或2个羟基基团取代的单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;被1或2个羟基基团取代的单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;被一个-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个或多个卤素取代基取代的-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;

被一个-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,其中-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个卤素取代基取代;

被一个-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

被一个-NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,其中-NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基任选地在碳原子上被一个或多个卤素取代基取代;

被一个-NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

单或多卤代C<sub>1-4</sub>烷基;或被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sub>11</sub>是氰基;-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;任选地被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;-NR<sub>13</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-NR<sub>13</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;C<sub>1-6</sub>烷基羰基氧基-;-C(=O)-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;-O-C(=O)-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;-COOH;-P(=O)(OH)<sub>2</sub>;或-P(=O)(O-C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>;

R<sub>12</sub>是-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基氧基、或氰基；

R<sub>13</sub>是氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sub>14</sub>是C<sub>3-8</sub>环烷基；或者4、5或6元饱和杂环基，该杂环基任选地被1个、2个或3个取代基取代，这些取代基选自下组，该组由以下各项组成：氧代、C<sub>1-4</sub>烷基、卤素、氰基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基和NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>；

x<sub>1</sub>是CR<sub>5a</sub>或N；

x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>或N；

x<sub>3</sub>是CR<sub>5c</sub>或N；

每一个R<sub>15</sub>独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、甲基、卤素、C<sub>1-4</sub>烷基氧基和羟基；

R<sub>5a</sub>和R<sub>5c</sub>各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；羟基；氰基；卤素；C<sub>1-6</sub>烷基；被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基；单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基；单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基；被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；被一个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基，其中每一个C<sub>1-6</sub>烷基基团任选地被1或2个羟基基团取代；C<sub>2-6</sub>烯基；C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-；C<sub>1-6</sub>烷基氧基；被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基；C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基氧基，其中每一个C<sub>1-6</sub>烷基基团任选地被1或2个羟基基团取代；被一个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基；以及被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基；

R<sub>5b</sub>是氢；C<sub>1-6</sub>烷基；任选地被一个氰基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基；羟基；氰基；单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基；单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基；被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>2-6</sub>烯基；C<sub>1-4</sub>烷基氧基；-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>；被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-；或被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基；

或其药学上可接受的加成盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中

y<sub>1</sub>是CR<sub>7a</sub>或N；

y<sub>2</sub>是CH；

R<sub>7a</sub>是氢；

R<sub>7</sub>是氢、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、甲基、-CH<sub>2</sub>OH、卤素或氰基；

或者当y<sub>1</sub>代表CR<sub>7a</sub>时，该R<sub>7a</sub>可以与在相邻碳原子上的R<sub>7</sub>一起形成-CH=CH-NH-或-N=CH-NH-；

X是-CR<sub>1</sub>R<sub>1a</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CHR<sub>1</sub>-；

R<sub>1</sub>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sub>1a</sub>是氢；

R<sub>2a</sub>是氢；C<sub>1-6</sub>烷基；单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基；被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基；或被一个取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基，该取代基选自下组，该组由以下各项组成：-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>、氰基和C<sub>1-4</sub>烷基氧基；

R<sub>2b</sub>是氢；或者

R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>一起形成-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2c</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2c</sub>-CH<sub>2</sub>-或=O；

R<sub>2c</sub>是氢；任选地被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基；单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>1-6</sub>烷基氧基；被一个氰基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基；或被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sub>3</sub>是氢；C<sub>1-6</sub>烷基；单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基；被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基；被1或2个羟

基基团和1个C<sub>1-6</sub>烷基氧基取代的C<sub>1-6</sub>烷基；任选地被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基-；单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-；R<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>N-C<sub>1-6</sub>烷基羰基-；C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-；C<sub>1-6</sub>烷基羰基氧基-；被一个R<sub>11</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；任选地被一个-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基；被1或2个羟基基团和1个-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基；-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>；被一个-C(=O)-R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；被1或2个羟基基团和1个R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；被一个R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；或R<sub>14</sub>；

R<sub>4a</sub>是氢；

R<sub>4b</sub>是氢；或者

R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>一起形成=O；

Y是-O-或-C(=O)-；

Z是-CHR<sub>6</sub>-或-CH<sub>2</sub>-C≡C-；

R<sub>6</sub>是氢；C<sub>1-4</sub>烷基-O-羰基-；C<sub>1-4</sub>烷基；被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基；被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基；或-C(=O)-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>；环A是苯基或6元饱和的、部分饱和的或芳香族的杂环基，所述杂环基含有1或2个氮原子；其中该苯基或该杂环基任选地被1或2个R<sub>8</sub>取代基取代；每一个R<sub>8</sub>独立地是氢；C<sub>1-4</sub>烷基氧基；羟基；氰基；C<sub>1-4</sub>烷基或卤素；或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上R<sub>8</sub>取代基可以与Z的R<sub>6</sub>取代基在一起，以此环A与Y-Z一起形成具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)或(a-4)的二环；

R<sub>9a</sub>和R<sub>9b</sub>各自独立地代表氢；单或多卤代C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>1-4</sub>烷基羰基-；C<sub>1-4</sub>烷基-O-羰基-；被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基；或任选地被一个取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基，该取代基选自下组，该组由以下各项组成：C<sub>1-4</sub>烷基氧基、氰基、氨基和单或二(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基；R<sub>10a</sub>和R<sub>10b</sub>各自独立地代表氢；C<sub>1-4</sub>烷基；氰基C<sub>1-6</sub>烷基；被一个NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；被一个-C(=O)-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；任选地被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基；C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基，其中每一个C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1或2个羟基基团取代；C<sub>1-6</sub>烷基羰基-；C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-；被1或2个羟基基团取代的单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-；被1或2个羟基基团取代的单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基；单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-；单或多卤代C<sub>1-4</sub>烷基；或被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sub>11</sub>是氰基；-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>；任选地被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基；-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基；-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>；-NR<sub>13</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基；-NR<sub>13</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>；C<sub>1-6</sub>烷基羰基氧基-；-C(=O)-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>；-O-C(=O)-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>；-COOH；-P(=O)(OH)<sub>2</sub>；或-P(=O)(O-C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>；

R<sub>12</sub>是-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基氧基、或氰基；

R<sub>13</sub>是氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sub>14</sub>是4、5或6元饱和杂环基，该杂环基任选地被1个、2个或3个取代基取代，这些取代基选自下组，该组由以下各项组成：氧代、C<sub>1-4</sub>烷基、卤素、氰基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基和NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>；

x<sub>1</sub>是CR<sub>5a</sub>或N；

x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>；

x<sub>3</sub>是CR<sub>5c</sub>或N；

每一个R<sub>15</sub>独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、甲基、卤素、C<sub>1-4</sub>烷基氧基和羟基；

R<sub>5a</sub>和R<sub>5c</sub>各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；羟基；氰基；卤素；C<sub>1-6</sub>烷基；被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基；单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基；单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基；被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；被一个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基，其中每一个C<sub>1-6</sub>

烷基基团任选地被1或2个羟基基团取代;C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基氧基;被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基氧基,其中每一个C<sub>1-6</sub>烷基基团任选地被1或2个羟基基团取代;被一个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;以及被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;

R<sub>5b</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个氰基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;羟基;氰基;单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;单或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;或被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中

y<sub>1</sub>是CR<sub>7a</sub>或N;

y<sub>2</sub>是CH;

R<sub>7a</sub>是氢;

R<sub>7</sub>是氢、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、卤素或氰基;

或者当y<sub>1</sub>代表CR<sub>7a</sub>时,该R<sub>7a</sub>可以与在相邻碳原子上的R<sub>7</sub>一起形成-CH=CH-NH-;

X是-CR<sub>1</sub>R<sub>1a</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CHR<sub>1</sub>-;

R<sub>1</sub>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>1a</sub>是氢;

R<sub>2a</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;被一个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>2b</sub>是氢;或者

R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>一起形成-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2c</sub>-CH<sub>2</sub>-或=O;

R<sub>2c</sub>是氢;或被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>3</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;被1或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被1或2个羟基基团和1个C<sub>1-6</sub>烷基氧基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;R<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>N-C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;被一个R<sub>11</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被一个-(C=O)-R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或被一个R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>4a</sub>是氢;

R<sub>4b</sub>是氢;或者

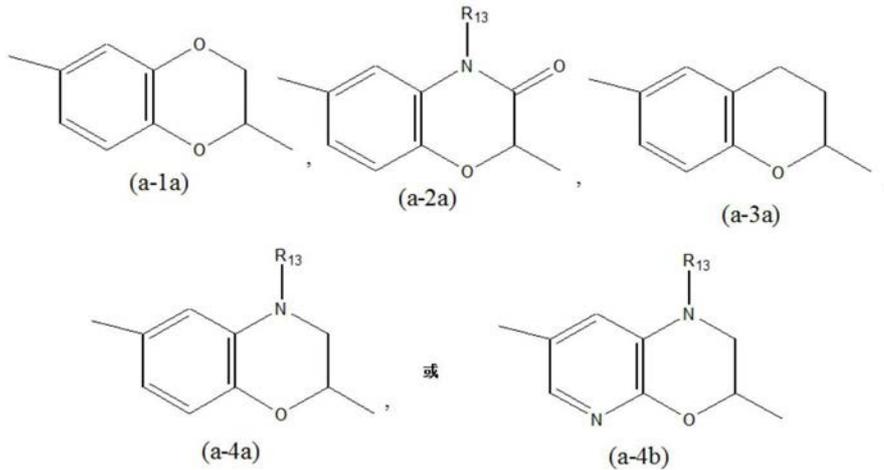
R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>一起形成=O;

Y是-O-或-C(=O)-;

Z是-CHR<sub>6</sub>-或-CH<sub>2</sub>-C≡C-;

R<sub>6</sub>是氢;C<sub>1-4</sub>烷基-O-羰基-;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;或-C(=O)-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;

环A是苯基或6元饱和的、部分饱和的或芳香族的杂环基,所述杂环基含有1或2个氮原子;其中该苯基或该杂环基任选地被1或2个R<sub>8</sub>取代基取代;每一个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;氰基;C<sub>1-4</sub>烷基或卤素;或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的R<sub>8</sub>取代基可以与Z的R<sub>6</sub>取代基在一起,以此环A与Y-Z一起形成具有化学式(a-1a)、(a-2a)、(a-3a)、(a-4a)或(a-4b)的二环:



$R_{9a}$ 和 $R_{9b}$ 各自独立地代表氢;被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;  
或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R_{10a}$ 和 $R_{10b}$ 各自独立地代表氢; $C_{1-4}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基- $O$ -羰基-;单或多卤代 $C_{1-4}$ 烷基;或被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

$R_{11}$ 是氰基;- $NR_{10a}R_{10b}$ ;任选地被一个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基;- $S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基;  
 $C_{1-6}$ 烷基羰基氧基-;- $C(=O)-NR_{10a}R_{10b}$ ;- $COOH$ ;或- $P(=O)(O-C_{1-4}$ 烷基) $_2$ ;

$R_{12}$ 是- $NR_{9a}R_{9b}$ 、 $C_{1-6}$ 烷基氧基、或氰基;

$R_{13}$ 是氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R_{14}$ 是5元饱和杂环基,该杂环基任选地被一个、二个或三个取代基取代,这些取代基选自下组,该组由以下各项组成:氧代和 $C_{1-4}$ 烷基;

$x_1$ 是 $CR_{5a}$ 或 $N$ ;

$x_2$ 是 $CR_{5b}$ ;

$x_3$ 是 $CR_{5c}$ 或 $N$ ;

每一个 $R_{15}$ 独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、卤素、和 $C_{1-4}$ 烷基氧基;

$R_{5a}$ 和 $R_{5c}$ 各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢;羟基;氰基;卤素;被1或2个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个- $NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基氧基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基; $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{1-6}$ 烷基氧基;

$R_{5b}$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;任选地被一个氰基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基;氰基;单或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基氧基;单或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基; $C_{2-6}$ 烯基; $C_{1-4}$ 烷基氧基;- $Si(CH_3)_3$ ;被一个 $R_{12}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ -羰基-。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中

$y_1$ 是 $CH$ 或 $N$ ;

$y_2$ 是 $CH$ ;

$R_7$ 是氢或- $NH_2$ ;

$X$ 是 $CH_2$ ;

$R_{2a}$ 是氢;

$R_{2b}$ 是氢;或者

$R_{2a}$ 和 $R_{2b}$ 一起形成- $CH_2-CH_2-$ 或- $CH_2-NH-CH_2-$ ;

$R_3$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;被1或2个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个 $R_{11}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或被一

个 $R_{14}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_{4a}$ 是氢；

$R_{4b}$ 是氢；或者

$R_{4a}$ 和 $R_{4b}$ 一起形成 $=O$ ；

$Y$ 是 $-O-$ ；

$Z$ 是 $-CHR_6-$ ；

$R_6$ 是氢；

环A是苯基或吡啶基，其中该苯基或吡啶基任选地被1或2个 $R_8$ 取代基取代；

每一个 $R_8$ 独立地是氢； $C_{1-4}$ 烷基氧基；氰基；或卤素；

或与携带 $Y-Z$ 取代基的原子相邻的原子上的 $R_8$ 取代基可以与 $Z$ 的 $R_6$ 取代基在一起，以此环A与 $Y-Z$ 一起形成具有化学式(a-3a)的二环；

$R_{11}$ 是任选地被一个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基；或 $-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}$ ；

$R_{10a}$ 和 $R_{10b}$ 各自独立地代表氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_{14}$ 是5元饱和杂环基，该杂环基任选地被一个、二个或三个取代基取代，这些取代基选自下组，该组由 $C_{1-4}$ 烷基组成；

$x_1$ 是 $CR_{5a}$ 或 $N$ ；

$x_2$ 是 $CR_{5b}$ ；

$x_3$ 是 $CR_{5c}$ ；

每一个 $R_{15}$ 是氢；

$R_{5a}$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_{5b}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基； $C_{3-6}$ 环烷基；单或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基氧基； $C_{2-6}$ 烯基；被一个氰基取代的 $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-4}$ 烷基氧基；或 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ -羰基-；

$R_{5c}$ 是氢。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其中

$y_1$ 是 $CH$ ；

$y_2$ 是 $CH$ ；

$R_7$ 是氢；

$X$ 是 $CH_2$ ；

$R_{2a}$ 是氢；

$R_{2b}$ 是氢；

$R_3$ 是氢；被1或2个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_{4a}$ 和 $R_{4b}$ 一起形成 $=O$ ；

$Y$ 是 $-O-$ ；

$Z$ 是 $-CH_2-$ ；

环A是任选地被1或2个 $R_8$ 取代基取代的苯基；

每一个 $R_8$ 独立地是氢； $C_{1-4}$ 烷基氧基；氰基；或 $F$ ；

$x_1$ 是 $CH$ ；

$x_2$ 是 $CR_{5b}$ ；

$x_3$ 是 $CH$ ；

每一个R<sub>15</sub>是氢；

R<sub>5b</sub>是异丙基或环丙基。

6. 根据权利要求1所述的化合物，其中环A是苯基或6元饱和的、部分饱和的或芳香族的杂环基，所述杂环基含有1或2个氮原子，其中该苯基或该杂环基任选地被1或2个R<sub>8</sub>取代基取代；

每一个R<sub>8</sub>独立地是氢；C<sub>1-4</sub>烷基氧基；羟基；氰基；或卤素。

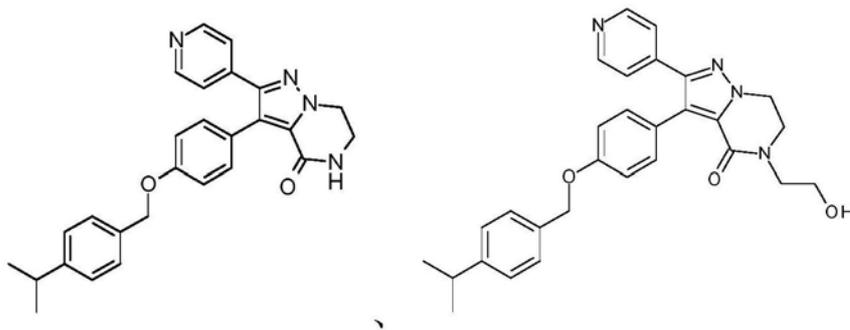
7. 根据权利要求6所述的化合物，其中环A是苯基或6元芳香族的杂环基，所述杂环基含有1或2个氮原子；其中该苯基或该杂环基任选地被1或2个R<sub>8</sub>取代基取代；每一个R<sub>8</sub>独立地是氢、C<sub>1-4</sub>烷基氧基、羟基、氰基、或卤素。

8. 根据权利要求1所述的化合物，其中环A是苯基或6元饱和的、部分饱和的或芳香族的杂环基，所述杂环基含有1或2个氮原子，其中该苯基或该杂环基在与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上被一个R<sub>8</sub>取代基取代，并且所述R<sub>8</sub>取代基与Z的R<sub>6</sub>取代基在一起，以此环A与Y-Z一起形成具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)或(a-4)的二环。

9. 根据权利要求1所述的化合物，其中x<sub>1</sub>和x<sub>3</sub>是CH；x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>；R<sub>5b</sub>是异丙基。

10. 根据权利要求1所述的化合物，其中y<sub>1</sub>和y<sub>2</sub>是CH。

11. 根据权利要求1所述的化合物，其中该化合物选自下组，该组由以下各项组成



其互变异构体和立体异构形式、

和其药学上可接受的加成盐。

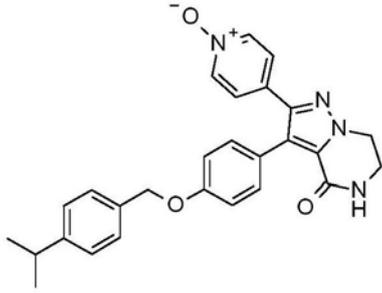
12. 一种药物组合物，该药物组合物包括药学上可接受的载体以及作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求1至11中任一项所述的化合物。

13. 权利要求1至11中任一项所定义的化合物在制备用于治疗或预防选自以下的疾病或病症的药物中的用途：非小细胞肺癌、胆管癌、胶质母细胞瘤、结肠直肠癌、胃腺癌、卵巢癌、血管肉瘤、上皮样血管内皮瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、乳腺癌和慢性髓细胞性白血病。

14. 根据权利要求13所述的用途，其中该疾病或病症选自非小细胞肺癌、胆管癌、和多形性成胶质细胞瘤。

15. 根据权利要求13所述的用途，其中所述疾病或病症是腺癌。

16. 一种具有下述结构的化合物：



(化合物 170)。

## 作为ROS1抑制剂的化合物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及作为ROS1抑制剂有用的被取代的4,5,6,7-四氢-吡唑并[1,5-a]吡嗪衍生物和5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环庚三烯衍生物。本发明进一步涉及用于制备此类化合物的方法、包括所述化合物作为活性成分的药物组合物连同所述化合物作为药剂的用途。

### [0002] 发明背景

[0003] Ros1是基于它们激酶域的序列相似性与ALK和LTK激酶密切相关的受体酪氨酸激酶。该Ros1蛋白由细胞外结构域构成,所述细胞外结构域包含几个纤连蛋白样重复和细胞质激酶结构域。Ros1的功能还没有被充分阐明,但是该纤连蛋白结构域的存在表明了细胞粘附中的作用或与细胞外基质的相互作用。然而,内源Ros1配体还没有被鉴定。它在成人的几个组织(如肾、小脑、和胃肠道)中的表达已经被检测到,但在其他组织似乎很低或不存在。它在发育中的肾和肠中的表达表明它在上皮间质转化中发挥作用。Ros1缺陷型小鼠是健康有活力的,但是由于附睾中的缺陷导致精母细胞不完全成熟,雄性小鼠无生殖能力。

[0004] 涉及ROS1的几个不同的基因组重排在各种癌症中被检测到,所述癌症包括非小细胞肺癌(NSCLC)、胶质母细胞瘤、胆管癌、结肠直肠癌、胃腺癌、卵巢癌、血管肉瘤、上皮样血管内皮瘤、黑色素瘤、和炎性肌纤维母细胞瘤。这些重排产生蛋白,这些蛋白包含与多种不同的不相关蛋白质的N-末端结构域融合的ROS1 C-末端激酶结构域。这些融合蛋白中的几个已经被显示是致癌的。在成纤维细胞中的表达促进它们在软琼脂中的增生、生长以及在小鼠中形成肿瘤的能力。在鼠类Ba/F3细胞中表达使它们在生长方面独立于IL-3并且提升它们在小鼠中形成肿瘤的能力(武内K(Takeuchi K)等人,自然医学(Nat Med.)2012,18:378-81;Gu TL等人,公共科学图书馆(PLoS One)2011,6:e15640)。致癌的Ros1融合的速率通常是低的,范围从NSCLC中的1%-2%(Kim Mh等人,肺癌(Lung Cancer)2014,83:389-95;武内K(Takeuchi K)等人,自然医学(Nat Med.)2012,18:378-81;戴维斯KD(Davies KD)等人,临床癌症研究(Clin Cancer Res.)2012,18:4570-9;Li C等人,公共科学图书馆(PLoS One)2011,6:e28204;Rimkunas VM等人,临床癌症研究(Clin Cancer Res.)2012,18:4449-57),但是可在其他癌症中相对较高,在胆管癌中高达9%(Gu TL等人,公共科学图书馆(PLoS One)2011,6(1):e15640)和在spitzoid(黑色素瘤)瘤中17%(威斯纳T(Wiesner T)等人,Nat Commun.2014,5:3116)。

[0005] 由于ALK和Ros1激酶结构域之间的相似性,许多ALK抑制剂也抑制Ros1。Ros1抑制负向地影响表达Ros1融合蛋白的工程化的Ba/F3细胞的增生以及从包含SLC34A2-ROS1融合的HCC78细胞衍生的NSCLC病人的增生。Ros1抑制也负向地影响小鼠中包含ROS1融合蛋白的工程化的Ba/F3和HEK293肿瘤的生长。

[0006] 最近,许多描述成对Ros1具有活性的抑制剂已经进入临床测试。最早的克唑替尼(Xalkori®)已经被显示出能减轻肿瘤并且显著地延长带有Ros1重排病人的存活时间。然而,初始应答后,出现抗性并且在一个报告中这种情况与Ros1激酶结构域中的G2032R突变有关,所述Ros1激酶结构域预期影响克唑替尼结合。

[0007] WO-2004/058176披露了非环的吡唑化合物,用于抑制丝裂原活化蛋白激酶激活的蛋白激酶-2。

[0008] 医学与化学杂志(J.Med.Chem.),2011,54,5820-5835公开吡唑并衍生物作为磷酸二酯酶亚型-10抑制剂。

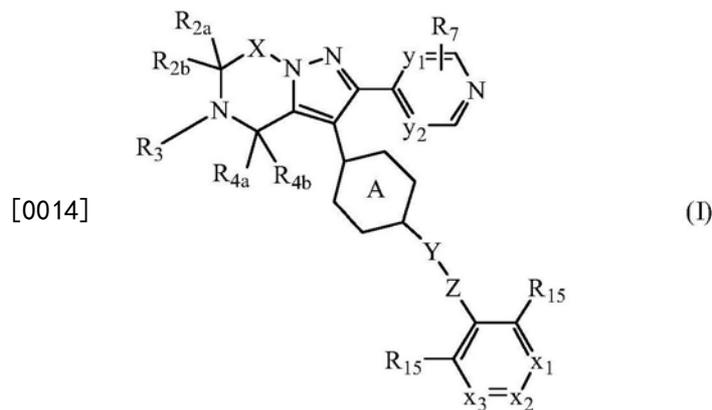
[0009] 因此对于新颖Ros1激酶抑制剂有强烈的需求,从而为治疗或预防癌症打开了新途径,特别是非小细胞肺癌(更确切的说是腺癌)、胆管癌、胶质母细胞瘤、结肠直肠癌、胃腺癌、卵巢癌、血管肉瘤、上皮样血管内皮瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、乳腺癌和慢性髓细胞性白血病。在具体的实施例中,存在对Ros1激酶抑制剂的需求,所述Ros1 激酶抑制剂不被以下突变影响,这些突变废止第一波Ros1抑制剂的抑制。

[0010] 因此本发明的目的是提供此类化合物。

[0011] 发明概述

[0012] 已经发现本发明的化合物作为ROS1抑制剂是有用的。本发明所述的化合物及其组合物在治疗或预防(特别是治疗)癌症中可以是有益的,特别是非小细胞肺癌(更确切的说是腺癌)、胆管癌、胶质母细胞瘤、结肠直肠癌、胃腺癌、卵巢癌、血管肉瘤、上皮样血管内皮瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、乳腺癌和慢性髓细胞性白血病及类似疾病。

[0013] 本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物



[0015] 其互变异构体和立体异构形式,其中

[0016]  $y_1$ 是 $CR_{7a}$ 或N;

[0017]  $y_2$ 是CH或N;

[0018]  $R_{7a}$ 是氢、卤素、三氟甲基或氰基;

[0019]  $R_7$ 是氢、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、甲基、 $-CH_2OH$ 、卤素或氰基;

[0020] 或当 $y_1$ 代表 $CR_{7a}$ 时,该 $R_{7a}$ 可以与在邻位碳原子上的 $R_7$ 一起形成 $-CH=CH-NH-$ 或 $-N=CH-NH-$ ;

[0021] X是 $-CR_1R_{1a}-$ 、 $-CH_2-CHR_1-$ ;

[0022]  $R_1$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0023]  $R_{1a}$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被1个或2个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被1个 $-NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或 $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$ ;

[0024]  $R_{2a}$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被1个或2个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或被一个选自由 $-NR_{9a}R_{9b}$ 、氰基和 $C_{1-4}$ 烷基氧基组成的组的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基;

[0025]  $R_{2b}$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基;或

[0026]  $R_{2a}$ 和 $R_{2b}$ 一起形成 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}_{2c}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_{2c}-\text{CH}_2-$ 或 $=\text{O}$ ;

[0027]  $R_{2c}$ 是氢;  $\text{C}_{1-4}$ 烷基, 任选地被1个或2个羟基基团取代; 单-或多卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;  $\text{C}_{1-6}$ 烷基氧基; 被一个氰基团取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 或被一个 $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0028]  $R_3$ 是氢;  $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 单-或多卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 被1个或2个羟基基团取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 被1个或2个羟基基团和一个 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氧基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;  $\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基-, 任选地被1个或2个羟基基团取代; 单-或多卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基-;  $\text{R}_{10a}\text{R}_{10b}\text{N}-\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基-;  $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}-$ 羰基-;  $\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基氧基-; 被1个 $\text{R}_{11}$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 任选地被1个 $-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氧基;  $\text{C}_{2-6}$ 烯基;  $\text{C}_{2-6}$ 炔基; 羟基 $\text{C}_{2-6}$ 烯基; 羟基 $\text{C}_{2-6}$ 炔基;  $\text{C}_{1-6}$ 烷基氧基 $\text{C}_{2-6}$ 烯基;  $\text{C}_{1-6}$ 烷基氧基 $\text{C}_{2-6}$ 炔基; 被1个 $-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基; 被1个 $-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$ 取代 $\text{C}_{2-6}$ 炔基; 被1个或2个羟基基团和一个 $-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}(\text{R}_{13})=\text{N}-\text{O}-\text{R}_{13}$ ;  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基;  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$ ; 被1个 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{14}$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 被1个或2个羟基基团和一个 $\text{R}_{14}$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 被1个 $\text{R}_{14}$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 被1个 $\text{R}_{14}$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基; 被1个 $\text{R}_{14}$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基; 或 $\text{R}_{14}$ ;

[0029]  $R_{4a}$ 是氢;

[0030]  $R_{4b}$ 是氢; 或

[0031]  $R_{4a}$ 和 $R_{4b}$ 一起形成 $=\text{O}$ ;

[0032]  $Y$ 是 $-\text{O}-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ ;

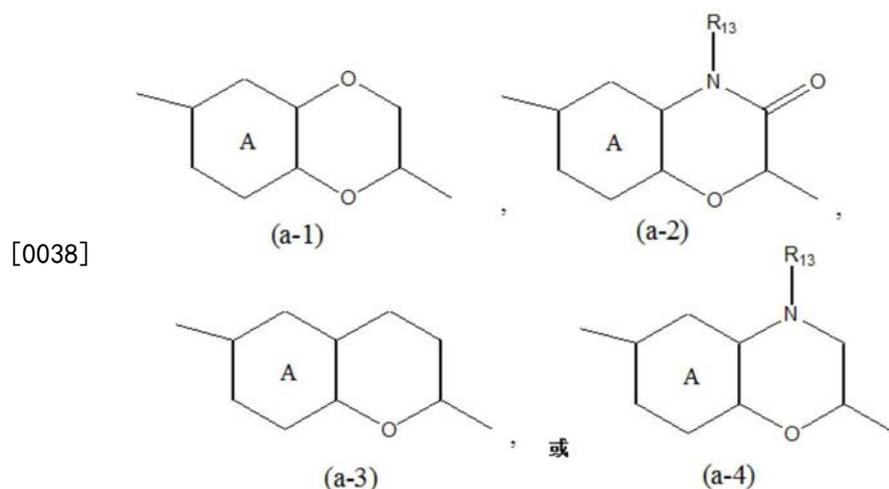
[0033]  $Z$ 是 $-\text{CHR}_6-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

[0034]  $R_6$ 是氢;  $\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-$ 羰基-;  $\text{C}_{1-4}$ 烷基; 被1个或2个羟基基团取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基; 被1个 $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$ 取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基; 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$ ;

[0035] 环A是苯基或6元饱和的、部分饱和的或芳香族的杂环, 所述杂环包含1个或2个氮原子; 其中该苯基或该杂环是任选地被1个或2个 $\text{R}_8$ 取代基取代;

[0036] 每一 $\text{R}_8$ 独立地是氢;  $\text{C}_{1-4}$ 烷基氧基; 羟基; 氰基;  $\text{C}_{1-4}$ 烷基或卤代;

[0037] 或与携带 $Y-Z$ 取代基的原子相邻的原子上的 $\text{R}_8$ 取代基可以与 $Z$ 的 $\text{R}_6$ 取代基在一起采用, 通过这种方式环A与 $Y-Z$ 一起形成具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)或(a-4)的双环:



[0039]  $R_{9a}$ 和 $R_{9b}$ 分别独立地代表氢; 单-或多卤代 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;  $\text{C}_{1-4}$ 烷基羰基-;  $\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-$ 羰基-; 被1个或2个羟基基团取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基; 或  $\text{C}_{1-4}$ 烷基任选地被一个选自 $\text{C}_{1-4}$ 烷基氧基、

氰基、氨基和单-或二(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基组成的组的取代基取代;

[0040] R<sub>10a</sub>和R<sub>10b</sub>分别独立地代表氢;C<sub>1-4</sub>烷基;氰基C<sub>1-6</sub>烷基;被1个NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被1个-C(=O)-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被1个或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1个或2个羟基基团取代;R<sub>14</sub>;被1个R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;-C(=O)-R<sub>14</sub>;C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;被1个或2个羟基基团取代的单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;被1个或2个羟基基团取代的单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;被1个-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被1个或多个卤素取代基取代的-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;被1个-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,其中-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1个或多个卤素取代基取代;被1个-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被1个-NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,其中-NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基任选地在碳原子上被1个或多个卤素取代基取代;被1个-NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-4</sub>烷基;或被1个或2个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0041] R<sub>11</sub>是氰;-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;任选地被1个或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;-NR<sub>13</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-NR<sub>13</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;C<sub>1-6</sub>烷基羰基氧基-;-C(=O)-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;-O-C(=O)-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;-COOH;-P(=O)(OH)<sub>2</sub>;或-P(=O)(O-C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>;

[0042] R<sub>12</sub>是-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>,C<sub>1-6</sub>烷基氧基,或氰基;

[0043] R<sub>13</sub>是氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0044] R<sub>14</sub>是C<sub>3-8</sub>环烷基;或4、5或6元饱和杂环,该杂环任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基选自由以下各项组成的组:氧代、C<sub>1-4</sub>烷基、卤素、氰基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基和NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;

[0045] x<sub>1</sub>是CR<sub>5a</sub>或N;

[0046] x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>或N;

[0047] x<sub>3</sub>是CR<sub>5c</sub>或N;

[0048] 每一R<sub>15</sub>独立地选自由以下各项组成的组:氢、甲基、卤代、C<sub>1-4</sub>烷基氧基和羟基;

[0049] R<sub>5a</sub>和R<sub>5c</sub>分别独立地选自由以下各项组成的组:氢;羟基;氰基;卤素;C<sub>1-6</sub>烷基;被1个或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;被1个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被1个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基,其中这些C<sub>1-6</sub>烷基基团中的每一个任选地被1个或2个羟基基团取代;C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基氧基;被1个或2个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基氧基,其中这些C<sub>1-6</sub>烷基基团中的每一个任选地被1个或2个羟基基团取代;被1个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;以及被1个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;

[0050] R<sub>5b</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被1个氰基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;羟基;氰;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被1个或2个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;被1个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;或被1个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;

[0051] 及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐以及溶剂化物。

[0052] 本发明还涉及用于制备本发明的化合物和包括它们的药物组合物的方法。

[0053] 本发明的化合物被发现能抑制ROS1,并且因此在治疗或预防(特别是治疗)癌症中

可以是有用的,特别是非小细胞肺癌(更确切的说是腺癌)、胆管癌、胶质母细胞瘤、结肠直肠癌、胃腺癌、卵巢癌、血管肉瘤、上皮样血管内皮瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、乳腺癌和慢性髓细胞性白血病及类似疾病。本发明的化合物在男性避孕上也具有效用。

[0054] 鉴于上述的具有化学式(I)的化合物和及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物的药理学,由此断定这些化合物可以适合用作药剂。

[0055] 具体而言,具有化学式(I)的化合物及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物在治疗或预防(特别是治疗)癌症中可以是适合的。

[0056] 本发明还涉及具有化学式(I)的化合物及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物用于制造用于抑制ROS1的药剂、用于治疗或预防癌症的用途。

[0057] 现在将进一步描述本发明。在下面的段落中,更加详细地定义本发明的不同方面。除非明确地表示相反,否则如此定义的每个方面可以与任一或多个其他方面结合。具体而言,表示为优选或有利的任何特征可以与表示为优选或有利的任一或多个其他特征相结合。

[0058] 发明详述

[0059] 当描述本发明的化合物时,除非上下文以另外的方式规定,使用的术语旨在依据以下定义而被理解。

[0060] 当任何变量在任何组成物或任何化学式(如化学式(I))中出现一次以上时,每次出现中其定义是独立于每一其他出现时的定义的。

[0061] 每当术语“取代”用于本发明时,除非另外指明或上下文中是明确的,它意为指明在使用“取代”的表述中指示的原子或基团上的一个或多个氢(特别是从1至3个氢、优选1或2个氢、更优选1个氢)被来自所指示组的选择项替代,其条件是正常的化合价未被超过,并且该取代导致了化学稳定的化合物(即一种足够稳健以承受从反应混合物分离至一个有用程度的纯度并且足够稳健以承受治疗剂配制的化合物)。

[0062] 每当一个原子团或基团在本发明中被定义为“可任选地取代的”时,意指所述原子团或基团是未被取代的或取代的。

[0063] 从取代基画向环系统的线指示该键可以附接至任何适合的环原子。

[0064] 如在此所用的前缀“C<sub>x-y</sub>”(其中x和y是整数)是指给定基团中碳原子的数目。因此,C<sub>1-6</sub>烷基含有从1到6个碳原子,C<sub>3-6</sub>环烷基含有从3到6个碳原子,C<sub>1-4</sub>烷氧基含有从1到4个碳原子,等等。

[0065] 除非另外指明或上下文中是明确的,作为基团或基团的一部分的术语“卤素”对于氟、氯、溴、碘是通用的。

[0066] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘单-或多卤代C<sub>1-4</sub>烷基’或‘单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基’是指一个或多个氢原子被卤素取代的如在此定义的C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷基基团。可以有一个、两个、三个或更多个氢原子被卤素取代,因此该‘单-或多卤代C<sub>1-4</sub>烷基’或‘单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基’可以具有一个、两个、三个或更多个卤素。这些基团的实例包括氟乙基、氟甲基、三氟甲基或三氟乙基及类似物。

[0067] 作为基团或基团的一部分的术语“C<sub>1-6</sub>烷基”是指具有化学式 C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>的烃基,其中n是在1到6范围内的数字。C<sub>1-6</sub>烷基基团包含从1至6个碳原子,优选从1至4个碳原子,更优选从1至3个碳原子,再更优选1至2个碳原子。烷基可以是线性的或支链的,并且可以如在此指

示的被取代。当在此在碳原子后面使用下标时,下标是指命名的基团可以包含的碳原子的数目。因此,例如,C<sub>1-6</sub>烷基包括具有1和6个之间的碳原子的、所有的线性的或支链的烷基,并且因此包括例如像甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-乙基、丁基以及它的异构体(例如正丁基、异丁基以及叔丁基)、戊烷基及其异构体、己基及其异构体、以及类似物。

[0068] 作为基团或基团的一部分的术语“C<sub>1-4</sub>烷基”是指具有化学式 C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>的烃基,其中n是在1到4范围内的数字。C<sub>1-4</sub>烷基包括从1 至4个碳原子,优选从1至3个碳原子,更优选1至2个碳原子。C<sub>1-4</sub>烷基基团可以是线性的或支链的,并且可以如在此指示的被取代。当在此在碳原子后面使用下标时,下标是指命名的基团可以包含的碳原子的数目。

[0069] C<sub>1-4</sub>烷基包括具有1与4个之间的碳原子的所有的线性的或支链的烷基,并且因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-乙基、丁基及其异构体(例如正丁基、异丁基以及叔丁基)以及类似物。

[0070] 作为基团或基团的一部分的术语‘C<sub>1-6</sub>烷基氧基’是指具有化学式或<sup>b</sup>的基团,其中R<sup>b</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。适合的烷基氧基的非限制性实例包括甲基氧基、乙基氧基、丙基氧基、异丙基氧基、丁基氧基、异丁基氧基、仲丁基氧基、叔丁基氧基、戊基氧基以及己基氧基。

[0071] 作为基团或基团的一部分的术语“C<sub>1-4</sub>烷基氧基”指的是具有化学式-OR<sup>c</sup>的基团,其中R<sup>c</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基。适合的C<sub>1-4</sub>烷基氧基的非限制性实例包括甲基氧基(也称为甲氧基)、乙基氧基(也称为乙氧基)、丙基氧基、异丙基氧基、丁基氧基、异丁基氧基、仲丁基氧基以及叔丁基氧基。

[0072] 作为基团或基团的一部分的术语‘C<sub>1-6</sub>烷基羰基’是指基团 -C(=O)-C<sub>1-6</sub>烷基。作为基团或基团的一部分的术语‘C<sub>1-4</sub>烷基羰基’是指基团-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基。

[0073] 术语“C<sub>3-8</sub>环烷基”单独的或在组合中,是指具有从3至8个碳原子的环状饱和烃基。合适的C<sub>3-8</sub>环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0074] 术语“C<sub>3-6</sub>环烷基”单独的或在组合中,是指具有从3至6个碳原子的环状饱和烃基。合适的C<sub>3-6</sub>环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0075] 在此使用的作为基团或基团的一部分的术语“C<sub>2-4</sub>烯基”或“C<sub>2-6</sub>烯基”是指包含从2至4个或2至6个碳原子和包含碳碳双键(例如,但不限于,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-丙烯-2-基、己烯基以及类似物)的线性的或支链的烃基团。

[0076] 在此使用的作为基团或基团的一部分的术语“C<sub>2-4</sub>炔基”或“C<sub>2-6</sub>炔基”是指包含从2至4个或2至6个碳原子和包含碳碳三键的线性的或支链的烃基团。

[0077] 该术语“氰基C<sub>1-6</sub>烷基”意指被一个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

[0078] 该术语“羟基C<sub>2-6</sub>烯基”意指被一个羟基取代的C<sub>2-6</sub>烯基。

[0079] 该术语“羟基C<sub>2-6</sub>炔基”意指被一个羟基取代的C<sub>2-6</sub>炔基。

[0080] 具体地,该4、5或6元饱和杂环基(如在R<sub>14</sub>的定义中)包含1、2或3个选自O、S和N的杂原子,特别地1或2个杂原子,特别地选自O和N。

[0081] 4、5或6元饱和杂环基的实例包括但不限于吡咯烷基、二氧戊环、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、以及类似物。

[0082] 包含1或2个氮原子(如在环A的定义中)的6元芳香族杂环基的实例,包括但不限于嘧啶基、吡啶基、吡嗪基以及类似物。

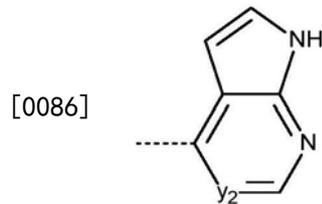
[0083] 包含1或2个氮原子(如在环A的定义中)的6元部分饱和的杂环基的实例,包括但不

限于1,2,3,6-四氢-吡啶基以及类似物。在具体的实施例中,该1,2,3,6-四氢-吡啶基用其氮原子附接至变量Y。

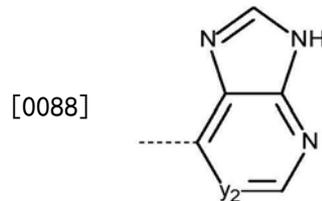
[0084] 包含1或2个氮原子(如在环A的定义中)的6元饱和的杂环基的实例,包括但不限于哌啶基以及类似物。在具体的实施例中,该哌啶基用其氮原子附接至该吡啶基环。

[0085] 在 $R_{7a}$ 连同在相邻碳原子上的 $R_7$ 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$ 的情况下,在 $\alpha$

$-\overset{\alpha}{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{NH}-$ 位置上的CH意在与在基的位置上的碳原子附接,如下清楚所示:



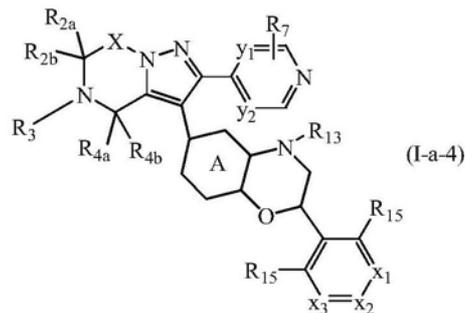
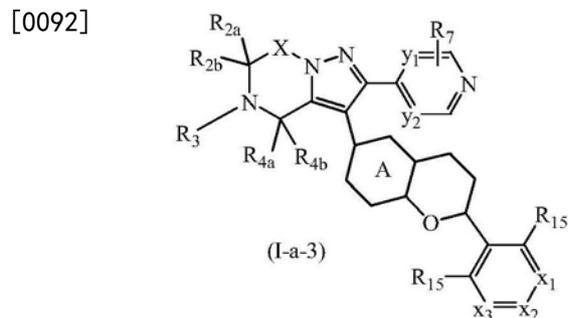
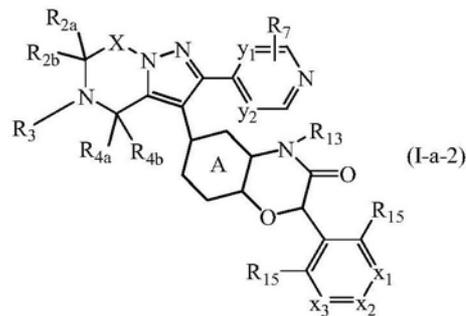
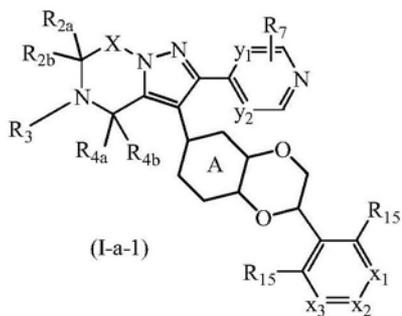
[0087] 在 $R_{7a}$ 连同在相邻碳原子上的 $R_7$ 一起形成 $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ 的情况下,在 $\alpha$   $-\overset{\alpha}{\text{N}}=\text{CH}-\text{NH}-$ 位置上的氮意在与在基的位置上的碳原子附接,如下清楚所示:



[0089] 在X是 $-\text{CH}_2-\text{CHR}_1-$ 的情况下,带有该 $R_1$ 取代基的碳原子意在与吡啶环的氮原子附接。

[0090] 在Z是 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 的情况下,该 $\text{CH}_2$ 基团意在与变量Y附接。

[0091] 将清楚的是,当在与携带该Y-Z取代基的原子相邻的原子上的 $R_8$ 取代基与Z的 $R_6$ 取代基在一起时,具有化学式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)和(I-a-4)的化合物形成:



[0093] 如在此所用,术语“受试者”是指是或已经是治疗、观察或实验的对象的动物,优选是哺乳动物(例如猫、狗、灵长类动物或人类),更优选是人类。

[0094] 如在此所用,术语“治疗有效量”意指活性化合物或药物试剂的引发组织系统(动物或人类)的生物或医药应答的量,该生物或医药应答正为研究者、兽医、医药医生或其他临床医生所寻求,包括所治疗的疾病或障碍的症状的减轻或逆转。

[0095] 术语“组合物”旨在涵盖包含规定量的规定成分的产品,以及任何直接或间接由规定量的规定成分的组合产生的产品。

[0096] 如在此所用,术语“治疗”旨在是指可能减缓、中断、遏制或阻止疾病的进展的所有过程,但未必指示所有症状都全部消除。

[0097] 如在此所用的术语“本发明的化合物”意在包括具有化学式(I)的化合物及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0098] 如在此所用,任何具有仅仅显示为实线并且不显示为实楔形键或虚楔形键的键的化学式,或者另外表示为围绕一个或多个原子具有特殊构型(例如R,S)的化学式,考虑每种可能的立体异构体,或者两种或更多种立体异构体的混合物。

[0099] 每当这些环状系统中之一被一个或多个取代基取代时,那些取代基可以替换任何连接到该环状系统的碳或氮原子上的氢原子。

[0100] 在上下文中,术语“具有化学式(I)的化合物”意为包括其立体异构体和其互变异构形式。

[0101] 在上文或下文中,术语“立体异构体”、“立体异构形式”或“立体化学同分异构形式”可互换使用。

[0102] 本发明包括为纯立体异构体或为两种或更多种立体异构体的混合物的、本发明的化合物的所有立体异构体。

[0103] 对映异构体是彼此不可重叠镜像的立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是一种外消旋体或外消旋混合物。

[0104] 非对映体(或非对映异构体)为不是对映体的立体异构体,即它们不是镜像相关的。如果化合物含有双键,那么取代基可以呈E或Z构型。二价环状(部分地)饱和基团上的取代基可具有顺式构型或反式构型;例如如果化合物包含双取代的环烷基基团,则这些取代基可以处于顺式构型或反式构型。因此,本发明包括对映异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物,只要是化学上可能的。

[0105] 所有那些术语(即对映异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物)的含义对于技术人员是已知的。

[0106] 绝对构型是根据卡恩-英戈尔德-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)系统指定的。不对称原子处的构型由R或S规定。绝对构型未知的已拆分的立体异构体可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。例如,绝对构型未知的已拆分的对映异构体可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。

[0107] 当鉴别特定立体异构体时,这意指所述立体异构体基本上不含其他立体异构体,即与少于50%、优选地少于20%、更优选地少于10%、甚至更优选地少于5%、特别是少于2%并且最优选地少于1%的其他立体异构体相关。因此,当具有化学式(I)的化合物例如被规定为(R)时,这意指该化合物基本上不含(S)异构体;当具有化学式(I)的化合物例如被

规定为E时,这意指该化合物基本上不含Z异构体;当具有化学式(I)的化合物例如被规定为顺式时,这意指该化合物基本上不含反式异构体。

[0108] 一些具有化学式(I)的化合物也可以按其互变异构形式存在。此类形式就它们可能存在而言旨在被包括在本发明的范围内。

[0109] 由此得出,单一化合物可以按立体异构和互变异构形式存在。

[0110] 为了治疗用途,具有化学式(I)的化合物的盐及其N-氧化物和溶剂化物是其中的平衡离子是药学上可接受的那些。然而,药学上不可接受的酸和碱的盐也可以在例如在药学上可接受化合物的制备或纯化中发现用途。所有的盐,不论是药学上可接受的还是不可接受的,均被包括在本发明的范围内。

[0111] 如在上文或下文提及的药学上可接受的加成盐意在包括具有化学式(I)的化合物及其N-氧化物和溶剂化物能够形成的有治疗活性的无毒的酸加成盐和碱加成盐形式。可以方便地通过用这种适当的酸来处理碱形式而获得药学上可接受的酸加成盐类。适当的酸包括例如,无机酸,如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸以及类似酸;或有机酸,例如像乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸以及类似酸。相反地,可以通过用适当的碱处理将所述盐形式转化为游离碱形式。

[0112] 还可以通过用适当的有机和无机碱处理将包含酸性质子的具有化学式(I)的化合物及其N-氧化物和溶剂化物转化为它们的无毒金属或胺加成盐形式。适当的碱盐形式包括例如:铵盐、碱金属及碱土金属盐例如锂、钠、钾、镁、钙盐及类似物,与有机碱的盐例如伯、仲及叔脂族及芳族胺,诸如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉和异喹啉;苄星、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明盐、以及与氨基酸的盐(例如,精氨酸、赖氨酸以及类似物)。相反地,该盐形式可以通过用酸处理而转化成游离酸形式。

[0113] 术语溶剂化物包括具有化学式(I)的化合物连同其N-氧化物和药学上可接受的加成盐能够形成的水合物以及溶剂加成形式。此类形式的实例是例如水合物、醇化物以及类似物。

[0114] 如在以下描述的方法中制备的本发明的化合物可以合成为对映异构体的混合物形式,特别是对映异构体的外消旋混合物,这些对映异构体可以根据本领域中已知的拆分程序相互分离。一种分离具有化学式(I)的化合物及其N-氧化物和药学上可接受的加成盐和溶剂化物的对映异构形式的方式涉及使用手性固定相的液相层析法。所述纯的立体化学异构形式还可以衍生自适当起始材料的相对应的纯的立体化学异构形式,其条件是反应立体特异性地发生。优选地,如果一种特定立体异构体是所希望的,所述化合物将通过制备的立体定向方法合成。这些方法将有利地使用对映异构体纯的起始材料。

[0115] 在本申请的框架中,元素,尤其当关于具有化学式(I)的化合物提及时,包括这种元素的所有同位素和同位素混合物,是天然存在的或合成地产生的,具有天然丰度或呈同位素富集的形式。放射性标记的具有化学式(I)化合物可以包含选自下组的放射性同位素: $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{122}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 和 $^{82}\text{Br}$ 。优选地,该放射性同位素选自下组: $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 以及 $^{18}\text{F}$ 。更优选地,放射性同位素是 $^2\text{H}$ 。具体地说,氘化的化合物旨在包括在本发

明的范围内。

[0116] 如说明书及所附权利要求书所用,单数形式“一个”、“一种”及“该”也包括复数对象,除非上下文另外明确说明。例如“化合物”意指1种化合物或1种以上的化合物。

[0117] 在实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物、其互变异构体及立体异构形式,其中

[0118]  $Y_1$ 是 $CR_{7a}$ 或N;

[0119]  $Y_2$ 是CH;

[0120]  $R_{7a}$ 是氢;

[0121]  $R_7$ 是氢、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、甲基、 $-CH_2OH$ 、卤素或氰基;

[0122] 或当 $y_1$ 代表 $CR_{7a}$ 时,这个 $R_{7a}$ 连同在相邻碳原子上的 $R_7$ 一起形成 $-CH=CH-NH-$ 或 $-N=CH-NH-$ ;

[0123] X是 $-CR_1R_{1a}-$ 、 $-CH_2-CHR_1-$ ;

[0124]  $R_1$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0125]  $R_{1a}$ 是氢;

[0126]  $R_{2a}$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;单-或

[0127] 多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或被一个选自下组的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基,该组由以下各项组成: $-NR_{9a}R_{9b}$ 、氰基和 $C_{1-4}$ 烷基氧基;

[0128]  $R_{2b}$ 是氢;或

[0129]  $R_{2a}$ 和 $R_{2b}$ 一起形成 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$ 或 $=O$ ;

[0130]  $R_{2c}$ 是氢;任选地被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基氧基;被一个氰基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或被一个 $-NR_{9a}R_{9b}$ 取代 $C_{1-6}$ 烷基;

[0131]  $R_3$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团和一个 $C_{1-6}$ 烷基氧基取代的 $C_{1-6}$ 烷基;任选地被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基-;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基羰基-; $R_{10a}R_{10b}N-C_{1-6}$ 烷基羰基-; $C_{1-6}$ 烷基- $O-$ 羰基-; $C_{1-6}$ 烷基羰基氧基-;被一个 $R_{11}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;任选地被一个 $-NR_{10a}R_{10b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基;被一个或两个羟基基团和一个 $-NR_{10a}R_{10b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;- $S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基;- $S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$ ;被一个 $-C(=O)-R_{14}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团和一个 $R_{14}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个 $R_{14}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或 $R_{14}$ ;

[0132]  $R_{4a}$ 是氢;

[0133]  $R_{4b}$ 是氢;或

[0134]  $R_{4a}$ 和 $R_{4b}$ 一起形成 $=O$ ;

[0135] Y是 $-O-$ 或 $-C(=O)-$ ;特别地Y是 $-O-$ ;

[0136] Z是 $-CHR_6-$ 或 $-CH_2-C\equiv C-$ ;

[0137]  $R_6$ 是氢; $C_{1-4}$ 烷基- $O-$ 羰基-; $C_{1-4}$ 烷基;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;被一个 $-NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或 $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$ ;

[0138] 环A是苯基或6-元饱和的、部分饱和的或芳香族的杂环基,特别地苯基或6-元芳香族杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中该苯基或该杂环基任选地被一个或两个 $R_8$ 取代基取代;

- [0139] 每个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;羟基;氰基;C<sub>1-4</sub>烷基或卤素;
- [0140] 或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的R<sub>8</sub>取代基可以跟Z的R<sub>6</sub>取代基在一起,由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)或(a-4)的二环;
- [0141] R<sub>9a</sub>和R<sub>9b</sub>各自独立地代表氢;单-或多卤代C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>1-4</sub>烷基羰基-;C<sub>1-4</sub>烷基-O-羰基-;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;或任选地被一个选自下组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基,该组由以下各项组成:C<sub>1-4</sub>烷基氧基、氰基、氨基和单-或二(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基;
- [0142] R<sub>10a</sub>和R<sub>10b</sub>各自独立地代表氢;C<sub>1-4</sub>烷基;氰基C<sub>1-6</sub>烷基;被一个NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被一个-C(=O)-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或两个羟基基团取代;C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;被一个或两个羟基基团取代的单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;被一个或两个羟基基团取代的单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;单-或多卤代C<sub>1-4</sub>烷基;或被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;
- [0143] R<sub>11</sub>是氰基;-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;任选地被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;-NR<sub>13</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-NR<sub>13</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;C<sub>1-6</sub>烷基羰基氧基-;-C(=O)-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;-O-C(=O)-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;-COOH;-P(=O)(OH)<sub>2</sub>;或-P(=O)(O-C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>;
- [0144] R<sub>12</sub>是-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基氧基、或氰基;
- [0145] R<sub>13</sub>是氢或C<sub>1-4</sub>烷基;
- [0146] R<sub>14</sub>是4、5或6元饱和杂环基,其任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:氧、C<sub>1-4</sub>烷基、卤素、氰基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基和NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;
- [0147] x<sub>1</sub>是CR<sub>5a</sub>或N;
- [0148] x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>;
- [0149] x<sub>3</sub>是CR<sub>5c</sub>或N;
- [0150] 每个R<sub>15</sub>独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、卤素、C<sub>1-4</sub>烷基氧基和羟基;
- [0151] R<sub>5a</sub>和R<sub>5c</sub>各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢;羟基;氰基;卤素;C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被一个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基基团任选地被一个或两个羟基基团取代;C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基氧基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基氧基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基基团任选地被一个或两个羟基基团取代;被一个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;以及被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;
- [0152] R<sub>5b</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个氰基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;羟基;氰基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;
- [0153] 被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;或被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;
- [0154] 其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和其溶剂化物。
- [0155] 在实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物、其互变异构体及立体异构形式,其中

- [0156]  $y_1$ 是CR<sub>7a</sub>或N;
- [0157]  $y_2$ 是CH;
- [0158] R<sub>7a</sub>是氢;
- [0159] R<sub>7</sub>是氢、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、甲基、-CH<sub>2</sub>OH、卤素或氰基;
- [0160] 或当 $y_1$ 代表CR<sub>7a</sub>时,这个R<sub>7a</sub>连同在相邻碳原子上的R<sub>7</sub>一起形成-CH=CH-NH-或-N=CH-NH-;
- [0161] X是-CR<sub>1</sub>R<sub>1a</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHR<sub>1</sub>-;
- [0162] R<sub>1</sub>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0163] R<sub>1a</sub>是氢;
- [0164] R<sub>2a</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或被一个选自下组的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,该组由以下各项组成:-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>、氰基和C<sub>1-4</sub>烷基氧基;
- [0165] R<sub>2b</sub>是氢;或
- [0166] R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>一起形成-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2c</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2c</sub>-CH<sub>2</sub>-或=O;
- [0167] R<sub>2c</sub>是氢;任选地被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基;被一个氰基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0168] R<sub>3</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团和一个C<sub>1-6</sub>烷基氧基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;R<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>N-C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基羰基氧基-;被一个R<sub>11</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;被一个或两个羟基基团和一个-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;被一个-(C=O)-R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团和一个R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被一个R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或R<sub>14</sub>;
- [0169] R<sub>4a</sub>是氢;
- [0170] R<sub>4b</sub>是氢;或
- [0171] R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>一起形成=O;
- [0172] Y是-O-或-C(=O)-;特别地Y是-O-;
- [0173] Z是-CHR<sub>6</sub>-或-CH<sub>2</sub>-C≡C-;
- [0174] R<sub>6</sub>是氢;C<sub>1-4</sub>烷基-O-羰基-;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;或-C(=O)-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;
- [0175] 环A是苯基或6-元芳香族杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中苯基或杂环基任选地被一个或两个R<sub>8</sub>取代基取代;
- [0176] 每个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;羟基;氰基;或卤素;
- [0177] 或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的R<sub>8</sub>取代基可以跟Z的R<sub>6</sub>取代基在一起,由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)或(a-4)的二环;
- [0178] R<sub>9a</sub>和R<sub>9b</sub>各自独立地代表氢;单-或多卤代C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>1-4</sub>烷基羰基-;C<sub>1-4</sub>烷基-O-羰基-;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;或任选地被一个选自下组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基,该组由以下各项组成:C<sub>1-4</sub>烷基氧基、氰基、氨基和单-或二(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基;

[0179]  $R_{10a}$ 和 $R_{10b}$ 各自独立地代表氢;  $C_{1-4}$ 烷基; 氰基 $C_{1-6}$ 烷基; 被一个 $NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基; 被一个 $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基; 任选地被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基;  $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{1-6}$ 烷基, 其中每个 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或两个羟基基团取代;  $C_{1-6}$ 烷基羰基-;  $C_{1-6}$ 烷基- $O$ -羰基-; 被一个或两个羟基基团取代的单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基羰基-; 被一个或两个羟基基团取代的单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基; 单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基羰基-; 单-或多卤代 $C_{1-4}$ 烷基; 或被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0180]  $R_{11}$ 是氰基;  $-NR_{10a}R_{10b}$ ; 任选地被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基;  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基;  $-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$ ;  $-NR_{13}-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基;  $-NR_{13}-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$ ;  $C_{1-6}$ 烷基羰基氧基-;  $-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}$ ;  $-O-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}$ ;  $-COOH$ ;  $-P(=O)(OH)_2$ ; 或 $-P(=O)(O-C_{1-4}烷基)_2$ ;

[0181]  $R_{12}$ 是 $-NR_{9a}R_{9b}$ 、 $C_{1-6}$ 烷基氧基、或氰基;

[0182]  $R_{13}$ 是氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0183]  $R_{14}$ 是4、5或6元饱和杂环基, 其任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 氧、 $C_{1-4}$ 烷基、卤素、氰基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基氧基和 $NR_{9a}R_{9b}$ ;

[0184]  $x_1$ 是 $CR_{5a}$ 或N;

[0185]  $x_2$ 是 $CR_{5b}$ ;

[0186]  $x_3$ 是 $CR_{5c}$ 或N;

[0187] 每个 $R_{15}$ 独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基氧基和羟基;

[0188]  $R_{5a}$ 和 $R_{5c}$ 各自独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 氢; 羟基; 氰基; 卤素;  $C_{1-6}$ 烷基; 被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基; 单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基; 单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基氧基; 被一个 $-NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基; 被一个氰基取代的 $C_{1-6}$ 烷基;  $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{1-6}$ 烷基, 其中每个 $C_{1-6}$ 烷基基团任选地被一个或两个羟基基团取代;  $C_{2-6}$ 烯基;  $C_{1-6}$ 烷基- $O$ -羰基-;  $C_{1-6}$ 烷基氧基; 被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基;  $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{1-6}$ 烷基氧基, 其中每个 $C_{1-6}$ 烷基基团任选地被一个或两个羟基基团取代; 被一个氰基取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基; 以及被一个 $-NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基;

[0189]  $R_{5b}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基; 任选地被一个氰基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基; 单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基氧基; 单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基; 被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;  $C_{2-6}$ 烯基;  $-Si(CH_3)_3$ ; 被一个 $R_{12}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基; 或 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ -羰基-;

[0190] 其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0191] 在实施例中, 本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物、其互变异构体及立体异构形式, 其中

[0192]  $y_1$ 是 $CR_{7a}$ 或N;

[0193]  $y_2$ 是CH或N;

[0194]  $R_{7a}$ 是氢、卤素、三氟甲基或氰基;

[0195]  $R_7$ 是氢、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、甲基、 $-CH_2OH$ 、卤素或氰基;

[0196] 或当 $y_1$ 代表 $CR_{7a}$ 时, 这个 $R_{7a}$ 可以连同在相邻碳原子上的 $R_7$ 一起形成 $-CH=CH-NH-$ 或 $-N=CH-NH-$ ;

[0197]  $X$ 是 $-CR_1R_{1a}-$ 、 $-CH_2-CHR_1-$ ;

- [0198]  $R_1$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0199]  $R_{1a}$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;单-或
- [0200] 多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个  $-NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或 $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$ ;
- [0201]  $R_{2a}$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或被一个选自下组的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基,该组由以下各项组成: $-NR_{9a}R_{9b}$ 、氰基和 $C_{1-4}$ 烷基氧基;
- [0202]  $R_{2b}$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基;或
- [0203]  $R_{2a}$ 和 $R_{2b}$ 一起形成 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$ 或 $=O$ ;
- [0204]  $R_{2c}$ 是氢;任选地被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基氧基;被一个氰基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或被一个 $-NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0205]  $R_3$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团和一个 $C_{1-6}$ 烷基氧基取代的 $C_{1-6}$ 烷基;任选地被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基羰基-;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基羰基-; $R_{10a}R_{10b}N-C_{1-6}$ 烷基羰基-; $C_{1-6}$ 烷基- $O$ -羰基-; $C_{1-6}$ 烷基羰基氧基-;被一个 $R_{11}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;任选地被一个 $-NR_{10a}R_{10b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基; $C_{2-6}$ 烯基; $C_{2-6}$ 炔基;羟基 $C_{2-6}$ 烯基;羟基 $C_{2-6}$ 炔基; $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{2-6}$ 烯基; $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{2-6}$ 炔基;被一个 $-NR_{10a}R_{10b}$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基;被一个 $-NR_{10a}R_{10b}$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基;被一个或两个羟基基团和一个 $-NR_{10a}R_{10b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;- $C_{1-6}$ 烷基- $C(R_{13})=N-O-R_{13}$ ;- $S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基;- $S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$ ;被一个- $(C=O)-R_{14}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团和一个 $R_{14}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个 $R_{14}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个 $R_{14}$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基;被一个 $R_{14}$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基;或 $R_{14}$ ;
- [0206]  $R_{4a}$ 是氢;
- [0207]  $R_{4b}$ 是氢;或
- [0208]  $R_{4a}$ 和 $R_{4b}$ 一起形成 $=O$ ;
- [0209]  $Y$ 是 $-O-$ 或 $-C(=O)-$ ;特别地 $Y$ 是 $-O-$ ;
- [0210]  $Z$ 是 $-CHR_6-$ 或 $-CH_2-C\equiv C-$ ;
- [0211]  $R_6$ 是氢; $C_{1-4}$ 烷基- $O$ -羰基-; $C_{1-4}$ 烷基;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;被一个 $-NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或 $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$ ;
- [0212] 环A是苯基或6-元饱和的、部分饱和的或芳香族的杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中苯基或杂环基任选地被一个或两个 $R_8$ 取代基取代;特别地环A是苯基或6-元芳香族杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中苯基或杂环基任选地被一个或两个  $R_8$ 取代基取代;
- [0213] 每个 $R_8$ 独立地是氢; $C_{1-4}$ 烷基氧基;羟基;氰基;或卤素;
- [0214]  $R_{9a}$ 和 $R_{9b}$ 各自独立地代表氢;单-或多卤代 $C_{1-4}$ 烷基; $C_{1-4}$ 烷基羰基-; $C_{1-4}$ 烷基- $O$ -羰基-;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或任选地被一个选自下组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基,该组由以下各项组成: $C_{1-4}$ 烷基氧基、氰基、氨基和单-或二( $C_{1-4}$ 烷基)氨基;
- [0215]  $R_{10a}$ 和 $R_{10b}$ 各自独立地代表氢; $C_{1-4}$ 烷基;氰基 $C_{1-6}$ 烷基;被一个 $NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个 $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;任选地被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基

氧基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或两个羟基基团取代;R<sub>14</sub>;被一个R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;-C(=O)-R<sub>14</sub>;C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;被一个或两个羟基基团取代的单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;被一个或两个羟基基团取代的单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;被一个-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个或多个卤素取代基取代的-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;被一个-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,其中-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个卤素取代基取代;被一个-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被一个-NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,其中-NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基任选地碳原子上被一个或多个卤素取代基取代;被一个-NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-4</sub>烷基;或被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0216] R<sub>11</sub>是氰基;-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;任选地被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;-NR<sub>13</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基;-NR<sub>13</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;C<sub>1-6</sub>烷基羰基氧基-;-C(=O)-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;-O-C(=O)-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;-COOH;-P(=O)(OH)<sub>2</sub>;或-P(=O)(O-C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>;

[0217] R<sub>12</sub>是-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基氧基、或氰基;

[0218] R<sub>13</sub>是氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0219] R<sub>14</sub>是C<sub>3-8</sub>环烷基;或4、5或6元饱和杂环基,其任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:氧、C<sub>1-4</sub>烷基、卤素、氰基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基和NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;

[0220] x<sub>1</sub>是CR<sub>5a</sub>或N;

[0221] x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>或N;

[0222] x<sub>3</sub>是CR<sub>5c</sub>或N;

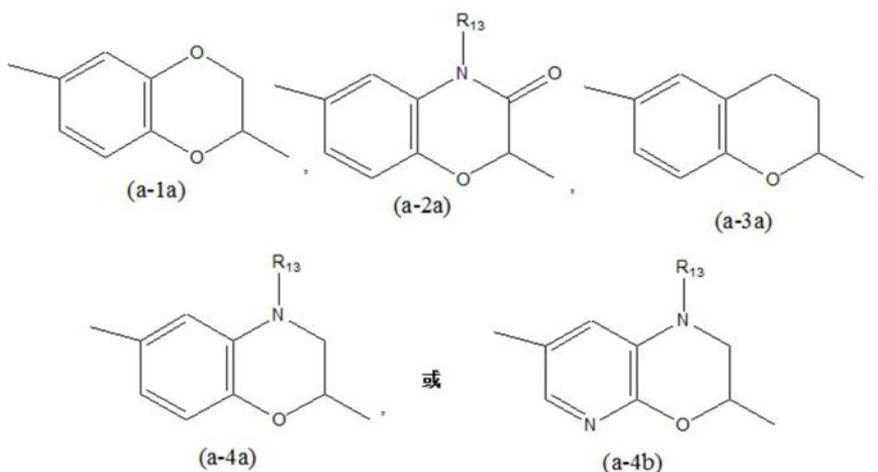
[0223] 每个R<sub>15</sub>独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、卤素、C<sub>1-4</sub>烷基氧基和羟基;

[0224] R<sub>5a</sub>和R<sub>5c</sub>各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢;羟基;氰基;卤素;C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被一个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基基团任选地被一个或两个羟基基团取代;C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基氧基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基氧基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基基团任选地被一个或两个羟基基团取代;被一个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;以及被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;

[0225] R<sub>5b</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个氰基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;羟基;氰基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;或被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;

[0226] 其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0227] 本发明的另一个实施例涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中所提及的其任何亚组,其中具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)和(a-4)的二环限于具有化学式(a-1a)、(a-2a)、(a-3a)、(a-4a)以及(a-4b)的、具有以下结构的二环:



[0229] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物、其互变异构体及立体异构形式,其中

[0230]  $y_1$ 是 $CR_{7a}$ 或N;

[0231]  $y_2$ 是CH;

[0232]  $R_{7a}$ 是氢;

[0233]  $R_7$ 是氢、 $-NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、卤素或氰基;

[0234] 或当 $y_1$ 代表 $CR_{7a}$ 时,这个 $R_{7a}$ 可以连同在相邻碳原子上的 $R_7$ 一起形成 $-CH=CH-NH-$ ;

[0235] X是 $-CR_1R_{1a}-$ 、 $-CH_2-CHR_1-$ ;

[0236]  $R_1$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0237]  $R_{1a}$ 是氢;

[0238]  $R_{2a}$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或被一个 $-NR_{9a}R_{9b}$ 取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基;

[0239]  $R_{2b}$ 是氢;或

[0240]  $R_{2a}$ 和 $R_{2b}$ 一起形成 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$ 或 $=O$ ;

[0241]  $R_{2c}$ 是氢;或被一个 $-NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;

[0242]  $R_3$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团和一个 $C_{1-6}$ 烷基氧基取代的 $C_{1-6}$ 烷基; $R_{10a}R_{10b}N-C_{1-6}$ 烷基羰基-; $C_{1-6}$ 烷基-O-羰基-;被一个 $R_{11}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个 $-C(=O)-R_{14}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或被一个 $R_{14}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;

[0243]  $R_{4a}$ 是氢;

[0244]  $R_{4b}$ 是氢;或

[0245]  $R_{4a}$ 和 $R_{4b}$ 一起形成 $=O$ ;

[0246] Y是 $-O-$ 或 $-C(=O)-$ ;

[0247] Z是 $-CHR_6-$ 或 $-CH_2-C\equiv C-$ ;

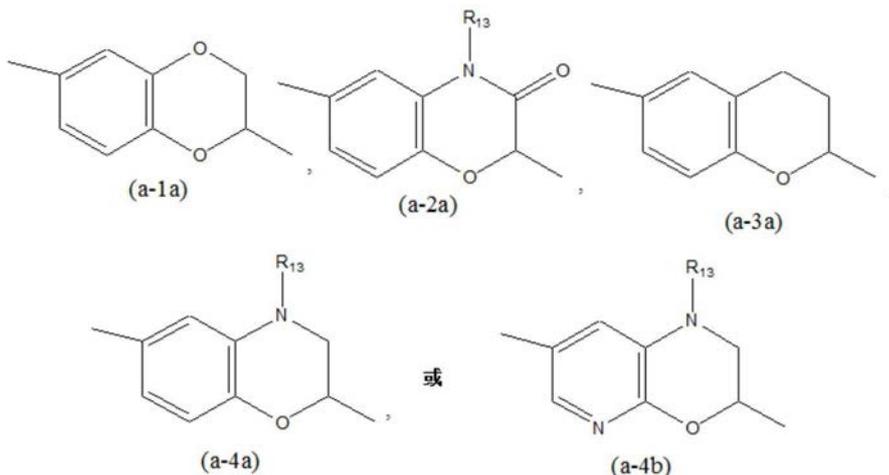
[0248]  $R_6$ 是氢; $C_{1-4}$ 烷基-O-羰基-; $C_{1-4}$ 烷基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;被一个 $-NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或 $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$ ;

[0249] 环A是苯基或6-元饱和的、部分饱和的或芳香族的杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中苯基或杂环基任选地被一个或两个 $R_8$ 取代基取代;

[0250] 每个 $R_8$ 独立地是氢; $C_{1-4}$ 烷基氧基;氰基; $C_{1-4}$ 烷基或卤素;

[0251] 或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的 $R_8$ 取代基可以跟Z的 $R_6$ 取代基在一起,

由此环A和Y-Z一起形成具有化学式 (a-1a)、(a-2a)、(a-3a)、(a-4a) 或 (a-4b) 的二环:



[0252]

[0253]  $R_{9a}$ 和 $R_{9b}$ 各自独立地代表氢;被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0254]  $R_{10a}$ 和 $R_{10b}$ 各自独立地代表氢; $C_{1-4}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基-O-羰基-;单-或多卤代 $C_{1-4}$ 烷基;或被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0255]  $R_{11}$ 是氰基;- $NR_{10a}R_{10b}$ ;任选地被一个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基;- $S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基羰基氧基-;- $C(=O)-NR_{10a}R_{10b}$ ;- $COOH$ ;或- $P(=O)(O-C_{1-4}烷基)_2$ ;

[0256]  $R_{12}$ 是- $NR_{9a}R_{9b}$ 、 $C_{1-6}$ 烷基氧基、或氰基;

[0257]  $R_{13}$ 是氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0258]  $R_{14}$ 是5元饱和杂环基,其任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:氧和 $C_{1-4}$ 烷基;

[0259]  $x_1$ 是 $CR_{5a}$ 或N;

[0260]  $x_2$ 是 $CR_{5b}$ ;

[0261]  $x_3$ 是 $CR_{5c}$ 或N;

[0262] 每个 $R_{15}$ 独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、卤素、和 $C_{1-4}$ 烷基氧基;

[0263]  $R_{5a}$ 和 $R_{5c}$ 各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢;羟基;氰基;卤素;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个- $NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基氧基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基; $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{1-6}$ 烷基氧基;

[0264]  $R_{5b}$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;任选地被一个氰基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基;氰基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基氧基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基; $C_{2-6}$ 烯基; $C_{1-4}$ 烷基氧基;- $Si(CH_3)_3$ ;被一个 $R_{12}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或 $C_{1-6}$ 烷基-O-羰基-;

[0265] 其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0266] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物、其互变异构体及立体异构形式,其中

[0267]  $y_1$ 是CH或N;

[0268]  $y_2$ 是CH;

[0269]  $R_7$ 是氢或- $NH_2$ ;

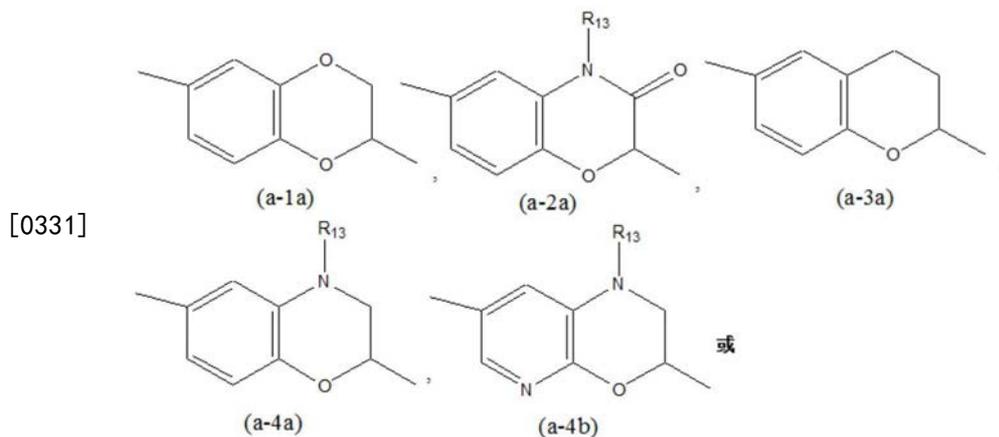
[0270] X是 $CH_2$ ;

[0271]  $R_{2a}$ 是氢;

[0272]  $R_{2b}$ 是氢;或

- [0273]  $R_{2a}$ 和 $R_{2b}$ 一起形成 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ;
- [0274]  $R_3$ 是氢;  $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 被一个或两个羟基基团取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;
- [0275] 被一个 $R_{11}$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 或被一个 $R_{14}$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;
- [0276]  $R_{4a}$ 是氢;
- [0277]  $R_{4b}$ 是氢; 或
- [0278]  $R_{4a}$ 和 $R_{4b}$ 一起形成 $=\text{O}$ ;
- [0279] Y是 $-\text{O}-$ ;
- [0280] Z是 $-\text{CHR}_6-$ ;
- [0281]  $R_6$ 是氢;
- [0282] 环A是苯基或吡啶基; 其中该苯基或吡啶基任选地被一个或两个  $R_8$ 取代基取代;
- [0283] 每个 $R_8$ 独立地是氢;  $\text{C}_{1-4}$ 烷基氧基; 氰基; 或卤素;
- [0284] 或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的 $R_8$ 取代基可以跟Z 的 $R_6$ 取代基在一起, 由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-3a)的二环;
- [0285]  $R_{11}$ 是任选地被一个羟基基团取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氧基; 或  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$ ;
- [0286]  $R_{10a}$ 和 $R_{10b}$ 各自独立地代表氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;
- [0287]  $R_{14}$ 是5元饱和杂环基, 其任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成:  $\text{C}_{1-4}$ 烷基;
- [0288]  $x_1$ 是 $\text{CR}_{5a}$ 或N;
- [0289]  $x_2$ 是 $\text{CR}_{5b}$ ;
- [0290]  $x_3$ 是 $\text{CR}_{5c}$ ;
- [0291] 每个 $R_{15}$ 是氢;
- [0292]  $R_{5a}$ 是氢或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氧基 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;
- [0293]  $R_{5b}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;  $\text{C}_{3-6}$ 环烷基; 单-或多卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氧基;  $\text{C}_{2-6}$ 烯基; 被一个氰基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;  $\text{C}_{1-4}$ 烷基氧基; 或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}$ -羰基-;
- [0294]  $R_{5c}$ 是氢;
- [0295] 其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0296] 在一个实施例中, 本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物、其互变异构体及立体异构形式, 其中
- [0297]  $y_1$ 是CH;
- [0298]  $y_2$ 是CH;
- [0299]  $R_7$ 是氢;
- [0300] X是 $\text{CH}_2$ ;
- [0301]  $R_{2a}$ 是氢;
- [0302]  $R_{2b}$ 是氢;
- [0303]  $R_3$ 是氢; 或被一个或两个羟基基团取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;
- [0304]  $R_{4a}$ 和 $R_{4b}$ 一起形成 $=\text{O}$ ;
- [0305] Y是 $-\text{O}-$ ;
- [0306] Z是 $-\text{CH}_2-$ ;
- [0307] 环A是苯基, 任选地被一个或两个 $R_8$ 取代基取代;

- [0308] 每个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;氰基;或F;
- [0309] x<sub>1</sub>是CH;
- [0310] x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>;
- [0311] x<sub>3</sub>是CH;
- [0312] 每个R<sub>15</sub>是氢;
- [0313] R<sub>5b</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>2-6</sub>烯基;被一个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;特别地R<sub>5b</sub>是异丙基或环丙基;
- [0314] 其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0315] 本发明的另一个实施例涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中适用以下限制中的一者或多者:
- [0316] (i) y<sub>2</sub>是CH;
- [0317] (ii) R<sub>7a</sub>是氢;
- [0318] (iii) R<sub>7</sub>是氢、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、卤素或氰基;
- [0319] 或当y<sub>1</sub>代表CR<sub>7a</sub>时,这个R<sub>7a</sub>可以连同在相邻碳原子上的R<sub>7</sub>一起形成-CH=CH-NH-;
- [0320] (iv) R<sub>1a</sub>是氢;
- [0321] (v) R<sub>2a</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;被一个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0322] R<sub>2b</sub>是氢;或
- [0323] R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>一起形成-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2c</sub>-CH<sub>2</sub>-或=O;
- [0324] (vi) R<sub>2c</sub>是氢;或被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0325] (vii) R<sub>3</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团和一个C<sub>1-6</sub>烷基氧基取代的C<sub>1-6</sub>烷基; R<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>N-C<sub>1-6</sub>烷基羰基-;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;被一个R<sub>11</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被一个-(C=O)-R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或被一个R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0326] (viii) Y是-O-或-C(=O)-;
- [0327] Z是-CHR<sub>6</sub>-或-CH<sub>2</sub>-C≡C-;
- [0328] R<sub>6</sub>是氢;C<sub>1-4</sub>烷基-O-羰基-;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;或-C(=O)-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;
- [0329] 每个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;氰基;C<sub>1-4</sub>烷基或卤素;
- [0330] 或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的R<sub>8</sub>取代基可以跟Z的R<sub>6</sub>取代基在一起,由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-1a)、(a-2a)、(a-3a)、(a-4a)或(a-4b)的二环:



[0332] (ix)  $R_{9a}$ 和 $R_{9b}$ 各自独立地代表氢;被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0333] (x)  $R_{10a}$ 和 $R_{10b}$ 各自独立地代表氢; $C_{1-4}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基- $O$ -羰基-;单-或多卤代 $C_{1-4}$ 烷基;或被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0334] (xi)  $R_{11}$ 是氰基;- $NR_{10a}R_{10b}$ ;任选地被一个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基;- $S(=O)_2$ - $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基羰基氧基-;- $C(=O)-NR_{10a}R_{10b}$ ;- $COOH$ ;或- $P(=O)(O-C_{1-4}烷基)_2$ ;

[0335] (xii)  $R_{14}$ 是5元饱和杂环基,其任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:氧和 $C_{1-4}$ 烷基;

[0336] (xiii)  $R_6$ 是氢; $C_{1-4}$ 烷基- $O$ -羰基-; $C_{1-4}$ 烷基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基;被一个- $NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或- $C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$ ;

[0337] (xiv)  $X_2$ 是 $CR_{5b}$ ;

[0338] (xv) 每个 $R_{15}$ 独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、卤素、和 $C_{1-4}$ 烷基氧基;

[0339] (xvi)  $R_{5a}$ 和 $R_{5c}$ 各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢;羟基;氰基;卤素;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个- $NR_{9a}R_{9b}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{1-6}$ 烷基; $C_{1-6}$ 烷基氧基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基氧基; $C_{1-6}$ 烷基氧基 $C_{1-6}$ 烷基氧基;

[0340] (xvii)  $R_{5b}$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;任选地被一个氰基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基;氰基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基氧基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基; $C_{2-6}$ 烯基; $C_{1-4}$ 烷基氧基;- $Si(CH_3)_3$ ;被一个 $R_{12}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或 $C_{1-6}$ 烷基- $O$ -羰基-。

[0341] 本发明的另一个实施例涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其 $N$ -氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中所提及的其任何亚组,其中适用以下限制中的一者或多者:

[0342] (i)  $y_1$ 是 $CH$ 或 $N$ ;

[0343] (ii)  $y_2$ 是 $CH$ ;

[0344] (iii)  $R_7$ 是氢或- $NH_2$ ;

[0345] (iv)  $X$ 是 $CH_2$ ;

[0346] (v)  $R_{2a}$ 是氢;

[0347]  $R_{2b}$ 是氢;或

[0348]  $R_{2a}$ 和 $R_{2b}$ 一起形成- $CH_2-CH_2$ -或- $CH_2-NH-CH_2$ -;

[0349] (vi)  $R_3$ 是氢; $C_{1-6}$ 烷基;被一个或两个羟基基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;被一个 $R_{11}$ 取代的

C<sub>1-6</sub>烷基;或被一个R<sub>14</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

[0350] (vii) R<sub>4a</sub>是氢;

[0351] R<sub>4b</sub>是氢;或

[0352] R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>一起形成=O;

[0353] (viii) Y是-O-;

[0354] Z是-CHR<sub>6</sub>-;

[0355] R<sub>6</sub>是氢;

[0356] 环A是苯基或吡啶基;其中该苯基或吡啶基任选地被一个或两个 R<sub>8</sub>取代基取代;

[0357] 每个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;氰基;或卤素;

[0358] 或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的R<sub>8</sub>取代基可以跟Z 的R<sub>6</sub>取代基在一起,由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-3a)的二环;

[0359] (ix) R<sub>11</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基氧基,任选地被一个羟基基团取代;或 -C(=O)-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>;

[0360] R<sub>10a</sub>和R<sub>10b</sub>各自独立地代表氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0361] (x) R<sub>14</sub>是5元饱和杂环基,其任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C<sub>1-4</sub>烷基;

[0362] (xi) X<sub>1</sub>是CR<sub>5a</sub>或N;

[0363] x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>;

[0364] x<sub>3</sub>是CR<sub>5c</sub>;

[0365] (xiii) 每个R<sub>15</sub>是氢;

[0366] (xiv) R<sub>5a</sub>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基;

[0367] (xv) R<sub>5b</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;单-或

[0368] 多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>2-6</sub>烯基;被一个氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;或C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;

[0369] (xvi) R<sub>5c</sub>是氢。

[0370] 本发明的另一个实施例涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中所提及的其任何亚组,其中适用以下限制中的一者或多者:

[0371] (i) y<sub>1</sub>是CH;

[0372] (ii) y<sub>2</sub>是CH;

[0373] (iii) R<sub>7</sub>是氢;

[0374] (iv) X是CH<sub>2</sub>;

[0375] (v) R<sub>2a</sub>是氢;

[0376] (vi) R<sub>2b</sub>是氢;

[0377] (vii) R<sub>3</sub>是氢;或被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

[0378] (viii) R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>一起形成=O;

[0379] (ix) 环A是苯基,任选地被一个或两个R<sub>8</sub>取代基取代;

[0380] 每个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;氰基;或F;

[0381] (x) Y是-O-;

[0382] (xi) Z是-CH<sub>2</sub>-;

[0383] (xii)  $X_1$ 是CH;

[0384]  $x_2$ 是 $CR_{5b}$ ;

[0385]  $x_3$ 是CH;

[0386] (xiii) 每个 $R_{15}$ 是氢;

[0387] (xiv)  $R_{5b}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基; $C_{3-6}$ 环烷基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基氧基; $C_{2-6}$ 烯基;被一个氰基取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或 $C_{1-6}$ 烷基-O-羰基-;特别地  $R_{5b}$ 是异丙基或环丙基。

[0388] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中Y是O。

[0389] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中每个 $R_8$ 独立地是氢; $C_{1-4}$ 烷基氧基;羟基;氰基;或卤素;或

[0390] 或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的 $R_8$ 取代基可以跟Z的 $R_6$ 取代基在一起,由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)或(a-4)的二环。

[0391] 在一个实施例中,本发明涉及具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中环A是苯基或6-元饱和的、部分饱和的和或芳香族的杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中苯基或杂环基任选地被一个或两个 $R_8$ 取代基取代;

[0392] 每个 $R_8$ 独立地是氢; $C_{1-4}$ 烷基氧基;羟基;氰基; $C_{1-4}$ 烷基或卤素。

[0393] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中环A是苯基或6-元饱和的、部分饱和的或芳香族的杂环基,特别是苯基或6-元芳香族杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中苯基或杂环基任选地被一个或两个 $R_8$ 取代基取代;

[0394] 每个 $R_8$ 独立地是氢; $C_{1-4}$ 烷基氧基;羟基;氰基;或卤素。

[0395] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中环A是苯基或6-元饱和的、部分饱和的或芳香族的杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中该苯基或该杂环基在与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子被一个 $R_8$ 取代基取代,并且所述 $R_8$ 取代基与Z(Z是 $-CHR_6-$ )的 $R_6$ 取代基在一起,由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)或(a-4)的二环。

[0396] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中环A是苯基或6-元芳香族杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中该苯基或该杂环基在与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子被一个 $R_8$ 取代基取代,并且所述 $R_8$ 取代基与Z(Z是 $-CHR_6-$ )的 $R_6$ 取代基在一起,由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-1a)、(a-2a)、(a-3a)、(a-4a)或(a-4b)的二环。

[0397] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中环A是苯基或6-元芳香族杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子,特别地环A是苯基;其中苯基或杂环基任选地被一个或两个 $R_8$ 取代基取代。

[0398] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中环A是苯基或6-元芳香族杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子。

[0399] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中环A是苯基。

[0400] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中每个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;羟基;氰基;或卤素。

[0401] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中每个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;羟基;氰基;或卤素;或

[0402] 或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的R<sub>8</sub>取代基可以跟Z的R<sub>6</sub>取代基在一起,由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-1a)、(a-2a)、(a-3a)、(a-4a)或(a-4b)的二环。

[0403] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中Z是-CHR<sub>6</sub>-并且Y是O。

[0404] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>8</sub>不为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0405] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中环A是苯基或6-元芳香族杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中苯基或杂环基任选地被一个或两个R<sub>8</sub>取代基取代;

[0406] 每个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;羟基;氰基;或卤素;或

[0407] 或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的R<sub>8</sub>取代基可以跟Z的R<sub>6</sub>取代基在一起,由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)或(a-4)的二环;并且

[0408] Y是-O-。

[0409] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)或(a-4)的二环;特别地(a-1a)、(a-2a)、(a-3a)、(a-4a)、或(a-4b)。

[0410] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>14</sub>是5-元饱和杂环基,其任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:氧、C<sub>1-4</sub>烷基、卤素、氰基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基和NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;特别地,其中R<sub>14</sub>是5-元饱和杂环基,其任选地被一个或两个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:氧、或C<sub>1-4</sub>烷基。

[0411] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>14</sub>是5-

元饱和杂环基,其选自1-吡咯烷基、1,3-二氧戊环-4-基、5-噁唑烷基、3-氧杂环丁烷基和四氢-2-咪喃基,每个任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:氧、C<sub>1-4</sub>烷基、卤素、氰基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基氧基和NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>;特别地,其中R<sub>14</sub>是5-元饱和杂环基,其选自1-吡咯烷基、1,3-二氧戊环-4-基、5-噁唑烷基、3-氧杂环丁烷基和四氢-2-咪喃基,每个任选地被一个或两个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:氧、和C<sub>1-4</sub>烷基。

[0412] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>1a</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或被一个-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

[0413] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中

[0414] R<sub>2a</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或被一个选自下组的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,该组由以下各项组成:-NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>、氰基和C<sub>1-4</sub>烷基氧基;

[0415] R<sub>2b</sub>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基;或

[0416] R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>一起形成-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2c</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2c</sub>-CH<sub>2</sub>-。

[0417] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>5b</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个氰基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;羟基;氰基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基。

[0418] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>5b</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个氰基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>2-6</sub>烯基;-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-。

[0419] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>5b</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个氰基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>2-6</sub>烯基;-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;或C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;并且其中R<sub>8</sub>不为C<sub>1-4</sub>烷基。

[0420] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中

[0421] 环A是苯基或6-元芳香族杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中苯基或杂环基任选地被一个或两个R<sub>8</sub>取代基取代;

[0422] 每个R<sub>8</sub>独立地是氢;C<sub>1-4</sub>烷基氧基;羟基;氰基;或卤素;或

[0423] 或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的R<sub>8</sub>取代基可以跟Z的R<sub>6</sub>取代基在一起,

由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-1)、(a-2)、(a-3)或(a-4)的二环;

[0424]  $x_2$ 是 $CR_{5b}$ ;  $R_{5b}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基;任选地被一个氰基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基氧基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基; $C_{2-6}$ 烯基; $-Si(CH_3)_3$ ;被一个 $R_{12}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或 $C_{1-6}$ 烷基-O-羰基-。

[0425] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中

[0426] 环A是苯基或6-元芳香族杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中苯基或杂环基任选地被一个或两个 $R_8$ 取代基取代;

[0427] 每个 $R_8$ 独立地是氢; $C_{1-4}$ 烷基氧基;氰基;或卤素;或

[0428] 或与携带Y-Z取代基的原子相邻的原子上的 $R_8$ 取代基可以跟Z的 $R_6$ 取代基在一起,由此环A和Y-Z一起形成具有化学式(a-1a)、(a-2a)、(a-3a)、(a-4a)或(a-4b)的二环;

[0429]  $x_2$ 是 $CR_{5b}$ ;  $R_{5b}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基;任选地被一个氰基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基氧基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基; $C_{2-6}$ 烯基; $-Si(CH_3)_3$ ;被一个 $R_{12}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或 $C_{1-6}$ 烷基-O-羰基-。

[0430] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中

[0431] 环A是苯基或6-元芳香族杂环基,所述杂环基包含一个或两个氮原子;其中苯基或杂环基任选地被一个或两个 $R_8$ 取代基取代;

[0432] 每个 $R_8$ 独立地是氢; $C_{1-4}$ 烷基氧基;羟基;氰基;或卤素;特别地每个 $R_8$ 独立地是氢; $C_{1-4}$ 烷基氧基;氰基;或卤素;

[0433]  $x_2$ 是 $CR_{5b}$ ;  $R_{5b}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基;任选地被一个氰基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基氧基;单-或多卤代 $C_{1-6}$ 烷基;被一个羟基基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基; $C_{2-6}$ 烯基; $-Si(CH_3)_3$ ;被一个 $R_{12}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或 $C_{1-6}$ 烷基-O-羰基-。

[0434] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中X是 $-CR_1R_{1a}-$ ;特别地 $CH_2$ 。

[0435] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中 $R_1$ 和 $R_{1a}$ 是氢。

[0436] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中-Y-Z-是 $-O-CH_2-$ 。

[0437] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中Z是 $CHR_6$ ,特别是 $CH_2$ 。

[0438] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中 $R_6$ 是H。

[0439] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中 $R_3$ 是氢

或被一个或两个,特别是一个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

[0440] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>是氢。

[0441] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>4a</sub>是氢;R<sub>4b</sub>是氢;或R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>一起形成=O。

[0442] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>是氢。

[0443] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>一起形成=O。

[0444] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中x<sub>1</sub>和x<sub>3</sub>是CH;并且x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>。

[0445] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中X<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>;R<sub>5b</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个氰基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;羟基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>2-6</sub>烯基;-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基。

[0446] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>5b</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个氰基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;羟基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>2-6</sub>烯基;-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基-O-羰基-;被一个R<sub>12</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基。

[0447] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物以及其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>5a</sub>和R<sub>5c</sub>各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢;羟基;氰基;卤素;C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基基团任选地被一个或两个羟基基团取代;C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>1-6</sub>烷基氧基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基基团任选地被一个或两个羟基基团取代。

[0448] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施例中提及的其任何亚组,其中R<sub>3</sub>是氢;C<sub>1-6</sub>烷基;单-或多卤代C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基;被一个或两个羟基基团和一个C<sub>1-6</sub>烷基氧基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;C<sub>1-6</sub>烷基羰基氧基-;被一个R<sub>11</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;任选地被一个-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>2-6</sub>炔基;羟基C<sub>2-6</sub>烯基;羟基C<sub>2-6</sub>炔基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>2-6</sub>烯基;C<sub>1-6</sub>烷基氧基C<sub>2-6</sub>炔基;被一个-NR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>取

代的C2-6烯基；被一个-NR10aR10b取代的C2-6炔基；被一个或两个羟基基团和一个-NR10aR10b取代的C1-6烷基；-C1-6烷基-C(R13)=N-O-R13；-S(=O)<sub>2</sub>-C1-6烷基；-S(=O)<sub>2</sub>-NR9aR9b；被一个-(C=O)-R14取代的C1-6烷基；被一个或两个羟基基团和一个R14取代的C1-6烷基；被一个R14取代的C1-6烷基；被一个R14取代的C2-6烯基；被一个R14取代的C2-6炔基；或R14。

[0449] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施例中提及的其任何亚组，其中R<sub>15</sub>是氢。

[0450] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施例中提及的其任何亚组，其中R<sub>15</sub>是氢或氟，特别地氟。

[0451] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施例中提及的其任何亚组，其中

[0452] R<sub>7a</sub>是氢、卤素、三氟甲基或氰基；

[0453] R<sub>7</sub>是氢、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、甲基、-CH<sub>2</sub>OH、卤素或氰基。

[0454] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施例中提及的其任何亚组，其中R<sub>7a</sub>是氢；R<sub>7</sub>是氢、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、卤素或氰基。

[0455] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施例中提及的其任何亚组，其中环A是苯基，任选地被一个或两个R<sub>8</sub>取代基取代；

[0456] 每个R<sub>8</sub>独立地是氢；C<sub>1-4</sub>烷基氧基；氰基；或卤素；

[0457] Y是-O-；Z是-CH<sub>2</sub>-；R<sub>15</sub>是H；X<sub>1</sub>和X<sub>3</sub>是CH；x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>；R<sub>5b</sub>是异丙基。

[0458] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施例中提及的其任何亚组，其中

[0459] y<sub>1</sub>和y<sub>2</sub>是CH；R<sub>7</sub>是H；X是CH<sub>2</sub>；R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>是H；

[0460] R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>一起形成=O；

[0461] 环A是苯基，任选地被一个或两个R<sub>8</sub>取代基取代；

[0462] 每个R<sub>8</sub>独立地是氢；C<sub>1-4</sub>烷基氧基；氰基；或卤素；

[0463] Y是-O-；Z是-CH<sub>2</sub>-；R<sub>15</sub>是H；x<sub>1</sub>和X<sub>3</sub>是CH；x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>；R<sub>5b</sub>是异丙基。

[0464] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施例中提及的其任何亚组，其中

[0465] y<sub>1</sub>和y<sub>2</sub>是CH；R<sub>7</sub>是H；X是CH<sub>2</sub>；R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>是H；

[0466] R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>一起形成=O；

[0467] 环A是苯基；Y是-O-；Z是-CH<sub>2</sub>-；R<sub>15</sub>是H；x<sub>1</sub>和X<sub>3</sub>是CH；x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>；R<sub>5b</sub>是异丙基。

[0468] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施例中提及的其任何亚组，其中x<sub>1</sub>和x<sub>3</sub>是CH；x<sub>2</sub>是CR<sub>5b</sub>；R<sub>5b</sub>是异丙基。

[0469] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施例中提及的其任何亚组，其中y<sub>1</sub>和y<sub>2</sub>是

CH。

[0470] 本发明的另一个实施例涉及那些具有化学式 (I) 的化合物以及其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物, 或如任何其他实施例中提及的其任何亚组, 其中适用以下限制中的一者或多者:

[0471] (i)  $y_1$  和  $y_2$  是 CH;

[0472] (ii)  $R_7$  是 H;

[0473] (iii) X 是  $\text{CH}_2$ ;

[0474] (iv)  $R_{2a}$  和  $R_{2b}$  是 H;

[0475] (v)  $R_{4a}$  和  $R_{4b}$  一起形成  $=\text{O}$ ;

[0476] (vi) 环 A 是苯基, 任选地被一个或两个  $R_8$  取代基取代;

[0477] 每个  $R_8$  独立地是氢;  $\text{C}_{1-4}$  烷基氧基; 氰基; 或卤素;

[0478] (vii) Y 是  $-\text{O}-$ ;

[0479] (viii) Z 是  $-\text{CH}_2-$ ;

[0480] (ix)  $R_{15}$  是 H;

[0481] (x)  $x_1$  和  $x_3$  是 CH;

[0482] (xi)  $X_2$  是  $\text{CR}_{5b}$ ;  $R_{5b}$  是异丙基。

[0483] 在一个实施例中, 本发明涉及那些具有化学式 (I) 的化合物和其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物, 或如任何其他实施例中提及的其任何亚组, 其中  $x_2$  是  $\text{CR}_{5b}$ ;  $R_{5b}$  是异丙基

[0484] 在一个实施例中, 本发明涉及那些具有化学式 (I) 的化合物和其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物, 或如任何其他实施例中提及的其任何亚组, 其中  $\text{C}_{1-6}$  烷基限于  $\text{C}_{1-4}$  烷基。

[0485] 在一个实施例中, 本发明涉及那些具有化学式 (I) 的化合物和其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物, 或如任何其他实施例中提及的其任何亚组, 其中

[0486]  $R_{7a}$  是氢、卤素、三氟甲基或氰基;

[0487]  $R_7$  是氢、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、甲基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、卤素或氰基。

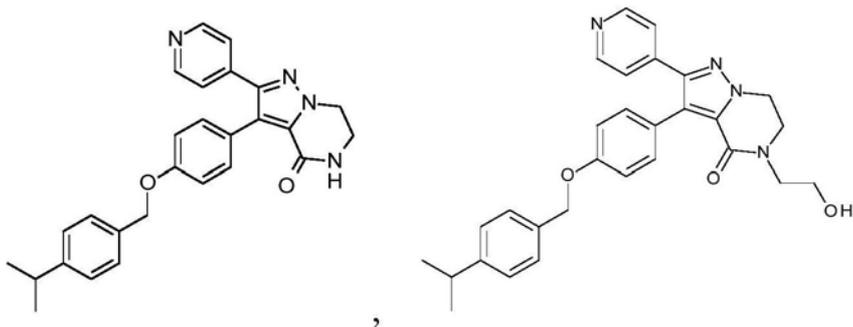
[0488] 在一个实施例中, 本发明涉及那些具有化学式 (I) 的化合物和其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物, 或如任何其他实施例中提及的其任何亚组, 其中  $R_8$  不和 Z 的  $R_6$  取代基一起形成二环。

[0489] 在一个实施例中, 本发明涉及那些具有化学式 (I) 的化合物和其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物, 或如任何其他实施例中提及的其任何亚组, 其中  $R_{14}$  是 4、5 或 6 元饱和杂环基, 其任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 氧、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤素、氰基、羟基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基氧基和  $\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$ 。

[0490] 在一个实施例中, 本发明涉及化学式 (I) 和其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐和溶剂化物的亚组, 如在通用反应方案中定义的。

[0491] 在一个实施例中, 具有化学式 (I) 的化合物选自下组, 该组由以下各项组成

[0492]

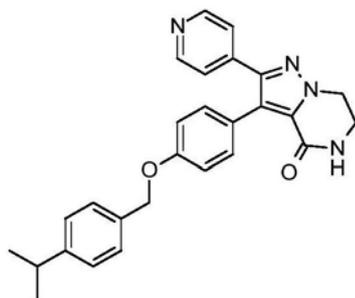


[0493] 其互变异构体和立体异构形式,

[0494] 其N-氧化物、药学上可接受的加成盐和其溶剂化物。

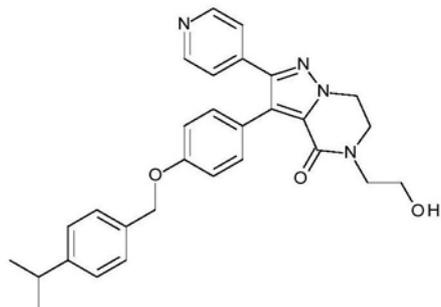
[0495] 在一个实施例中,具有化学式 (I) 的化合物是

[0496]



[0497] 在一个实施例中,具有化学式 (I) 的化合物是

[0498]



[0499] 以上指示的实施例的所有可能组合都视为包涵在本发明的范围内。

[0500] 用于制备具有化学式 (I) 的化合物的方法

[0501] 在本节中,与所有其他节中一样,除非语境另外说明,引用化学式 (I) 的情况也包括了如在此所定义的所有其他的亚组及其实例。

[0502] 具有化学式 (I) 的化合物的一些典型实例的一般制备在下文以及在具体实例中进行了描述,并且通常制备自可商购的或通过本领域的普通技术人员常用的标准合成工艺制备的起始材料。以下方案仅意在代表本发明的实例并且决不意在是本发明的限制。

[0503] 可替代地,还可以通过将如在下面的通用方案中所描述的类似反应试验方案与有机化学领域的普通技术人员常用的标准合成工艺组合来制备本发明的化合物。

[0504] 技术人员将认识到,在方案中所描述的反应中,可能需要保护在终产物中所希望的反应性官能团,例如羟基、氨基、或羧基基团,以避免它们参与所不希望的反应。可根据标准实践使用常规保护基团。

[0505] 技术人员将认识到,在方案中所描述的反应中,在惰性气氛下进行反应或许是可取的或必要的,例如像在 $N_2$ 气氛下,比如当NaH被用于反应时。技术人员将清楚的是,可能需

要在反应处理前,冷却反应混合物,反应处理指的是分离和纯化一个化学反应的产物所必须的一系列操作,例如像淬灭、柱色谱法、萃取。技术人员将认识到,在搅拌下加热该反应混合物可增加反应产出。在一些反应中,可使用微波加热替代常规的加热以缩短整个反应时间。

[0506] 技术人员将认识到,下面的方案中展示的中间体和最终化合物可以根据本领域技术人员熟知的方法被进一步官能化。

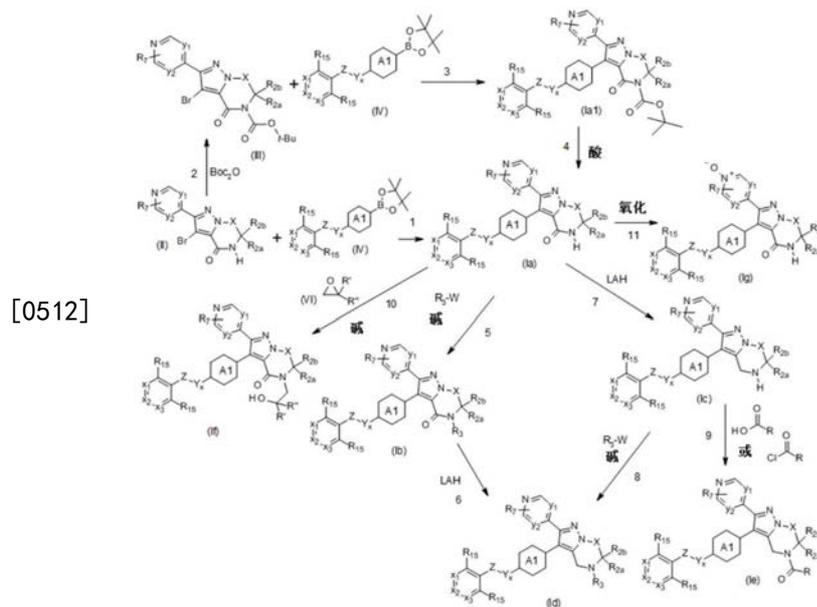
[0507] 所有变量都如以上提到的定义,除非另外指明或上下文中是明确的。

[0508] 1) 方案1:

[0509] 通常,具有化学式 (Ia1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If) 和 (Ig) 的化合物可以根据方案1来制备:在方案1中,下列定义适用: $Y_x$ 被定义为O;

[0510] 环A1是苯基或含有1或2个氮原子的6元芳香族杂环基;其中苯基或杂环基任选地被1或2个 $R_8$ 取代基取代;

[0511] 每一个 $R_8$ 独立地是氢、 $C_{1-4}$ 烷基氧基、羟基、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基或卤素、或者环A1的与携带 $Y_x-Z$ 取代基的原子相邻的原子上的 $R_8$ 取代基与Z的 $R_6$ 取代基在一起,以此环A1与 $Y_x-Z$ 一起形成二环; $R$ 、 $R'$ 和 $R''$ 是在范围的界限内的官能团;并且方案1中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。



[0513] 1:具有化学式 (II) 的中间体可以与具有化学式 (IV) 的中间体在合适的催化剂例如像乙酸钯 (II) 或 [1,1'-双(二苯基膦-P)二茂铁]二氯钯 ( $PdCl_2dppf$ ), 和适合的碱例如像磷酸钾 ( $K_3PO_4$ ) 或碳酸铯 ( $CS_2CO_3$ ), 以及合适的溶剂或溶剂混合物例如像二甲基甲酰胺或二噁烷和水的存在下发生反应,以获得具有化学式 (Ia) 的化合物。该类反应还可在一种合适的配体例如像三环己基膦的存在下进行。

[0514] 2:具有化学式 (II) 的中间体可以与叔-丁氧基羰基酸酐 ( $Boc_2O$ ) 在一种合适的碱例如像三乙胺 ( $Et_3N$ ), 一种合适的催化剂例如像4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 和一种合适的溶剂例如像四氢呋喃的存在下发生反应,以获得具有化学式 (III) 的中间体。

[0515] 3:具有化学式 (III) 的中间体可以与具有化学式 (IV) 的中间体在一种合适的催化剂例如像 [1,1'-双(二苯基膦-P)二茂铁]二氯钯 ( $PdCl_2dppf$ ), 一种合适的碱例如像磷酸

钾 ( $K_3PO_4$ ), 和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像二噁烷和水的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (Ia1) 的化合物。

[0516] 4: 具有化学式 (Ia1) 的化合物可以在一种合适的酸例如像 HCl 和一种合适的溶剂例如像乙腈或醇比如甲醇下进行脱保护为具有化学式 (Ia) 的化合物。

[0517] 5: 具有化学式 (Ia) 的化合物可以与具有化学式  $R_3-W$  的中间体 (其中 W 代表合适的离去基团例如像碘、溴、氯或甲苯磺酸盐) 在合适的碱例如像氢化钠, 和合适的溶剂例如像 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (Ib) 的化合物。

[0518] 6: 具有化学式 (Ib) 的化合物可以通过与氢化铝锂在一种合适的溶剂例如像四氢呋喃的存在下发生反应, 转化成具有化学式 (Id) 的化合物。

[0519] 7: 具有化学式 (Ia) 的化合物可以通过与氢化铝锂在一种合适的溶剂例如像四氢呋喃的存在下发生反应, 转化成具有化学式 (Ic) 的化合物。

[0520] 8: 具有化学式 (Ic) 的化合物可以与具有化学式  $R_3-W$  的中间体在一种合适的碱例如像氢化钠、 $Et_3N$  或  $K_2CO_3$ , 和一种合适的溶剂例如像 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (Id) 的化合物, 其中 W 代表合适的离去基团例如像碘、溴、氯或甲苯磺酸盐。

[0521] 9: 具有化学式 (Ic) 的化合物可以与具有化学式  $R-COOH$  的中间体在一种合适的肽偶联剂例如像 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲鎓 (HATU) 或羰基二咪唑 (CDI), 一种合适的碱例如像二异丙基乙胺 (DIPEA), 和一种合适的溶剂例如像二氯甲烷或四氢呋喃的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (Ie) 的化合物。

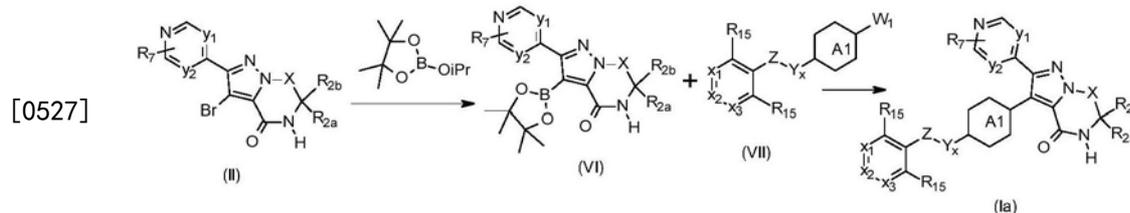
[0522] 或者可替代地, 具有化学式 (Ic) 的化合物可以与具有化学式  $R-CO-Cl$  的中间体在一种合适的碱例如像 DIPEA 和一种合适的溶剂例如像二氯甲烷的存在下发生反应。

[0523] 10: 具有化学式 (If) 的化合物可以通过使具有化学式 (Ia) 的化合物和具有化学式 (V) 的中间体在一种合适的碱例如像氢化钠, 和一种合适的溶剂例如像二甲基甲酰胺的存在下发生反应来制备。

[0524] 11: 具有化学式 (Ia) 的化合物可以在一种合适的氧化剂例如像间氯过氧苯甲酸 (mCpBA), 和一种合适的溶剂例如像二氯甲烷的存在下, 转化成具有化学式 (Ig) 的化合物。

[0525] 2) 方案 1a: 第二方法 最终化合物 (Ia)

[0526] 具有化学式 (Ia) 的化合物, 其中所有变量都是如前所定义的, 可以根据以下反应方案 1a 制备。



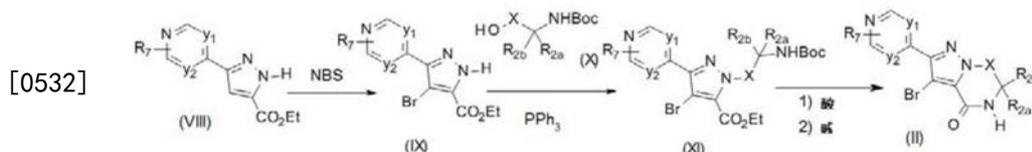
[0528] 在方案 1a 中, 具有化学式 (II) 的中间体可以与 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化代环戊硼烷在异丙基氯化镁和一种合适的溶剂例如像四氢呋喃 (THF) 的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (VI) 的中间体。

[0529] 具有化学式 (VI) 的中间体可以与具有化学式 (VII) (其中  $W_1$  代表一种合适的卤素例如像溴) 的中间体在合适的预催化劑例如像 (SP-4-4)-[2'-(氨基- $\kappa N$ )[1,1'-联苯基]-

2-基-κC]氯[二环己基[2',4',6'-三(1-甲基乙基)[1,1'-联苯基]-2-基]膦基]-钯(X-Phos氨基联苯基氯化钯预催化剂、X-Phos Pd G2),一种合适的碱例如像磷酸钾(K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>),和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像THF和水的存在下发生反应,以获得具有化学式(Ia)的中间体。

[0530] 3) 方案1b: 中间体(II)

[0531] 具有化学式(II)的中间体,其中所有变量都是如前所定义的,可以根据以下反应方案1b制备。

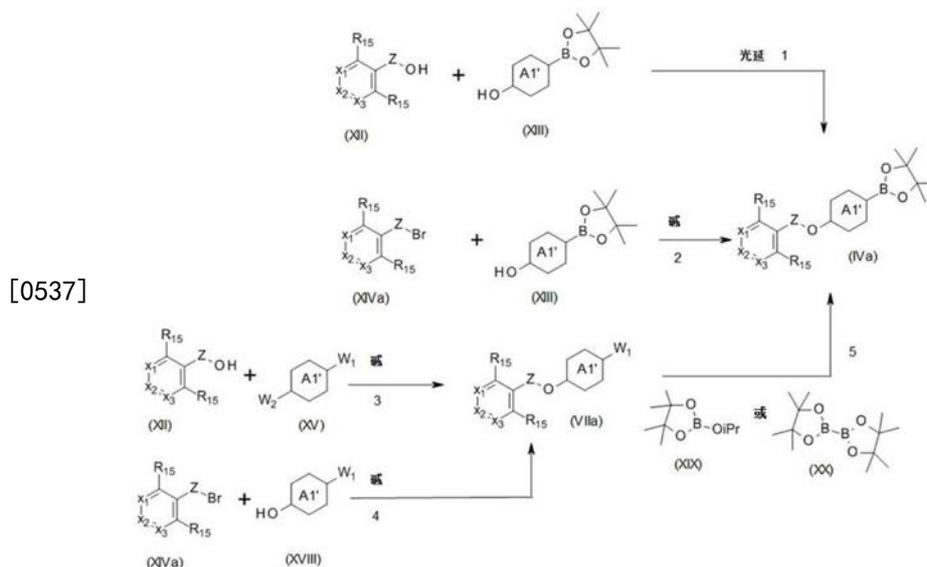


[0533] 在方案1b中,具有化学式(VIII)的中间体可以与N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)在一种合适的溶剂例如像DCM或DMF的存在下发生反应,以获得具有化学式(IX)的中间体。该中间体可以在下一个步骤中与具有化学式(X)的中间体在三苯基膦(PPh<sub>3</sub>),一种合适的光延试剂例如像偶氮二甲酸二叔丁酯(DBAD)和一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应,以获得具有化学式(XI)的中间体。

[0534] 具有化学式(XI)的中间体然后可以在一种合适的酸例如像三氟乙酸(TFA)和一种合适的溶剂例如像DCM的存在下进行脱保护。所得中间体可以在一种合适的碱例如像碳酸铯(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)或碳酸氢钠(NaHCO<sub>3</sub>)和一种合适的溶剂例如像MeOH或水的存在下转化成具有化学式(II)的中间体。

[0535] 4) 方案1c: 中间体(IVa)

[0536] 具有化学式(IV)的中间体(其中环A1被限制为A1' (不与Y<sub>x</sub>-Z形成二环,此处被称作具有化学式(Iva)的中间体)可以根据如下反应方案1c来制备。环A1'是任选地被取代的苯基或任选地被取代的含有1或2个氮原子的6元芳香族杂环基(因此不与Y<sub>x</sub>-Z形成二环),并且所有变量都是如前所定义的。



[0538] 1: 具有化学式(XII)的中间体可以与具有化学式(XIII)的中间体在三苯基膦(PPh<sub>3</sub>),一种合适的光延试剂例如像DBAD和一种合适的溶剂例如像二氯甲烷(DCM)或THF的

存在下发生反应,以获得具有化学式 (IV) 的中间体。

[0539] 2: 具有化学式 (XIVa) 的中间体可以与具有化学式 (XIII) 的中间体在一种合适的碱例如像 $K_2CO_3$ 或 $Ag_2CO_3$ , 和一种合适的溶剂例如像 $CH_3CN$ 或DMF的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (Iva) 的中间体。

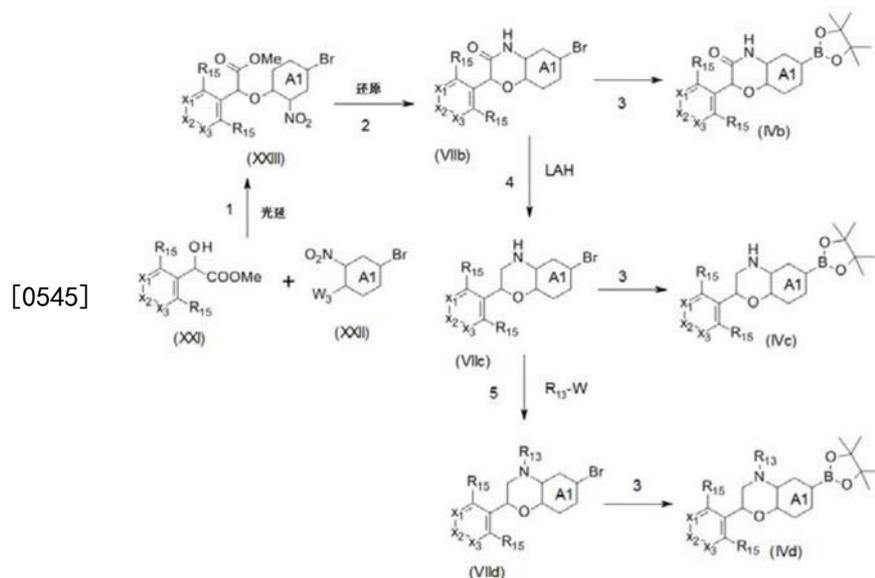
[0540] 3: 具有化学式 (XII) 的中间体可以与具有化学式 (XV) 的中间体 (其中W1代表一种合适的卤素例如像碘或溴, 并且其中W2代表一种合适的离去基团例如像氯, 氟或溴) 在一种合适的碱例如像氢化钠 (NaH) 和一种合适的溶剂例如像DMF的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (VIIa) 的中间体。

[0541] 4: 具有化学式 (XIVa) 的中间体可以与具有化学式 (XVIII) 的中间体 (其中W1代表一种合适的卤素例如像碘或溴) 在一种合适的碱例如像 $K_2CO_3$ 或 $Ag_2CO_3$ , 和一种合适的溶剂例如像 $CH_3CN$ 或DMF 的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (VIIa) 的中间体。

[0542] 5: 具有化学式 (VIIa) 的中间体可以与具有化学式 (XIX) 或 (XX) 的中间体在一种合适的碱例如像 $nBuLi$ 或乙酸钾 (AcOK), 和一种合适的溶剂例如像THF或二噁烷的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (Iva) 的中间体。

[0543] 5) 方案1d: 具有化学式 (IV) (二环) 的中间体

[0544] 具有化学式 (IV) 的中间体 (其中 $Y_x-Z$ 与具有化学式 (IVb)、(IVc) 和 (IVd) 的中间体所示的环A1形成二环) 可以根据如下反应方案 1d-1来制备。在方案1d-1中, 所有变量都是如前所定义的:



[0546] 1: 具有化学式 (XXI) 的中间体可以与具有化学式 (XXII) 的中间体 (其中 $W_3$ 代表羟基) 在 $PPh_3$ , 一种合适的光延试剂例如像DBAD 和一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应以获得具有化学式 (XXIII) 的中间体。

[0547] 具有化学式 (XXI) 的中间体还可以与具有化学式 (XXII) 的中间体 (其中 $W_3$ 代表溴) 在一种合适的碱例如像NaH和一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (XXIII) 的中间体。

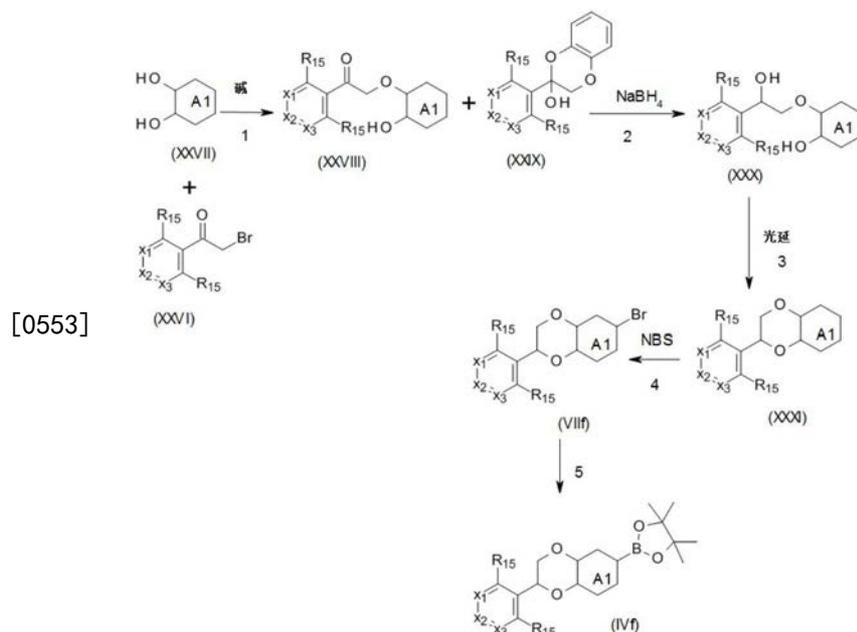
[0548] 2: 具有化学式 (XXIII) 的中间体可以通过与Fe在一种合适的溶剂例如像乙酸 (AcOH) 的存在下发生反应而转化为具有化学式 (VIIb) 的中间体。

[0549] 3:具有化学式(VIIb)、(VIIc)或(VIId)的中间体可以与双(戊酰)二硼在一种合适的碱例如像乙酸钾(AcOK),一种合适的催化剂例如像PdCl<sub>2</sub>(dppf)和一种合适的溶剂例如像1,2-二甲氧基乙烷(DME)的存在下发生反应,以分别地获得具有化学式(IVb)、(IVc)或(IVd)的中间体。

[0550] 4:具有化学式(VIIb)的中间体可以在具有化学式(VIIc)的中间体中通过与LAH在一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应进行还原。

[0551] 5:具有化学式(VIIc)的中间体可以与具有化学式R<sub>13</sub>-W(其中W代表一种合适的离去基团例如像碘)的中间体在一种合适的碱例如像K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和一种合适的溶剂例如像DMF的存在下发生反应,以获得具有化学式(VIIId)的中间体。

[0552] 具有化学式(IV)的中间体(其中Y<sub>x</sub>-Z与在中间体(IVf)中所示的环A1形成二环),可以根据如下反应方案1d-2来制备。在方案1d-2中,所有变量都是如前所定义的:



[0554] 1:具有化学式(XXVI)的中间体可以与具有化学式(XXVII)的中间体在一种合适的碱例如像Et<sub>3</sub>N,和一种合适的溶剂例如像2-丙醇(iPrOH)的存在下发生反应,以获得具有化学式(XXVIII)的中间体和具有化学式(XXIX)的中间体的混合物。

[0555] 2:一具有化学式(XXVIII)的中间体和具有化学式(XXIX)的中间体的混合物可以通过与NaBH<sub>4</sub>在一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像THF和MeOH的存在下发生反应而转化为具有化学式(XXX)的中间体。

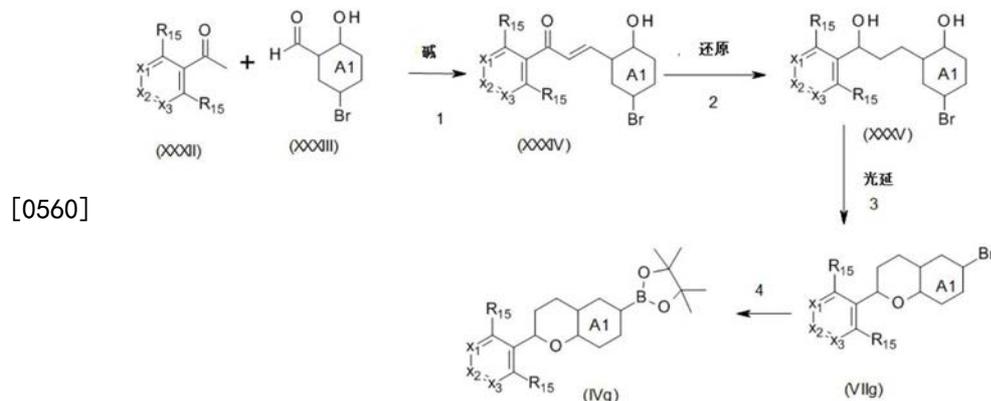
[0556] 3:具有化学式(XXX)的中间体可以通过与PPh<sub>3</sub>,一种合适的光延试剂例如像DBAD和一种合适的溶剂例如像DCM发生反应而转化为具有化学式(XXXI)的中间体。

[0557] 4:具有化学式(XXXI)的中间体可以与NBS在一种合适的溶剂例如像AcOH的存在下发生反应,以获得具有化学式(VIIIf)的中间体。

[0558] 5:具有化学式(VIIIf)的中间体可以与双(戊酰)二硼在一种合适的碱例如像AcOK,一种合适的催化剂例如像PdCl<sub>2</sub>(dppf)和一种合适的溶剂例如像DME的存在下发生反应,以获得具有化学式(IVf)的中间体。

[0559] 具有化学式(IV)的中间体(其中Y<sub>x</sub>-Z与具有化学式(IVg)的中间体所示的环A1形

成二环)可以根据如下反应方案1d-3来制备。在方案1d-3中,所有变量都是如前所定义的:



[0561] 1:具有化学式(XXXII)的中间体可以与具有化学式(XXXIII)的中间体在一种合适的碱例如像KOH,和一种合适的溶剂例如像 EtOH的存在下发生反应,以获得具有化学式(XXXIV)的中间体。

[0562] 2:具有化学式(XXXIV)的中间体可以通过与NaBH<sub>4</sub>在氯化铷和一种合适的溶剂例如像乙腈的存在下发生反应而转化为具有化学式(XXXV)的中间体。

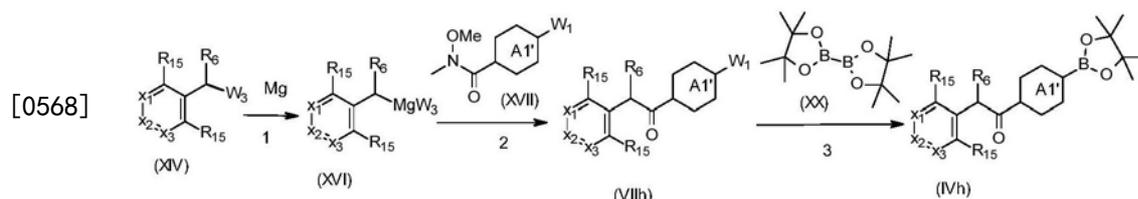
[0563] 3:具有化学式(XXXV)的中间体可以通过与PPh<sub>3</sub>,一种合适的光延试剂例如像DBAD和一种合适的溶剂例如像DCM发生反应而转化为具有化学式(VIIg)的中间体。

[0564] 4:具有化学式(VIIg)的中间体可以与双(戊酰)二硼在一种合适的碱例如像AcOK,一种合适的催化剂例如像PdCl<sub>2</sub>(dppf)和一种合适的溶剂例如像DME的存在下发生反应,以获得具有化学式(IVg)的中间体。

[0565] 6) 方案1e:具有化学式(IVh)的中间体(Y是羰基)

[0566] 通过制备具有化学式(IV)的中间体的衍生物(其中Y的通用定义是羰基并且其中Z是CHR<sub>6</sub>,此处被称作具有化学式(IVh)的中间体),更多具有化学式(I)的化合物可以通过使用上述或下述的类似反应方案和/或技术人员已知的反应方案来制备。

[0567] 这一具有化学式(IVh)的中间体可以根据如下反应方案1e(其中环A1'是任选地被取代的苯基或任选地被取代的含有1或2个氮原子的6元芳香族杂环基,并且其中所有变量都是如前所定义的)来制备:



[0569] 1:具有化学式(XIV)的中间体可以通过与镁和一种合适的溶剂例如像THF或二乙醚(Et<sub>2</sub>O)发生反应而转化为具有化学式(XVI)的中间体。该类反应还可以在一种合适的试剂例如像1,2-二溴乙烷的存在下进行。

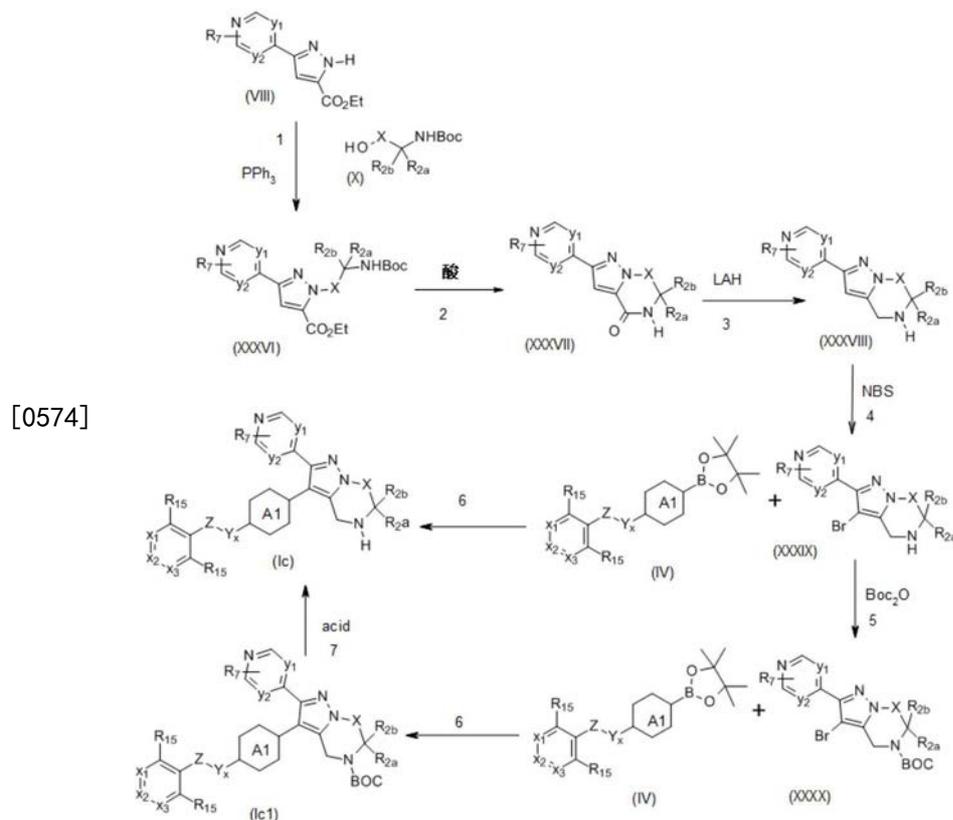
[0570] 2:具有化学式(XVI)的中间体可以与具有化学式(XVII)的中间体在一种合适的溶剂例如像甲基四氢呋喃(甲基-THF)或THF的存在下发生反应,以获得具有化学式(VIIh)的中间体。

[0571] 3:具有化学式(VIIh)的中间体可以与具有化学式(XX)的中间体在一种合适的碱例如像AcOK,和一种合适的溶剂例如像二噁烷的存在下发生反应,以获得具有化学式(IVh)

的中间体。

[0572] 7) 方案2:具有化学式(Ic)的化合物的替代

[0573] 具有化学式(Ic)和(Ic1)的化合物(其中所有变量都是如前所定义的)还可以根据如下反应方案2来制备。



[0575] 1:具有化学式(VIII)的中间体可以与具有化学式(X)的中间体在PPh<sub>3</sub>,一种合适的光延试剂例如像DBAD和一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应,以获得具有化学式(XXXVI)的中间体。

[0576] 2:具有化学式(XXXVI)或(II)的中间体可以在一种合适的酸例如像TFA,和一种合适的溶剂例如像DCM的存在下转化为具有化学式(XXXVII)的中间体。

[0577] 3:具有化学式(XXXVII)的中间体可以通过与氢化铝锂在一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应而转化为具有化学式(XXXVIII)的中间体。

[0578] 4:具有化学式(XXXVIII)的中间体可以与NBS在一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像AcOH或AcOH和DCM的存在下发生反应,以获得具有化学式(XXXIX)的中间体。

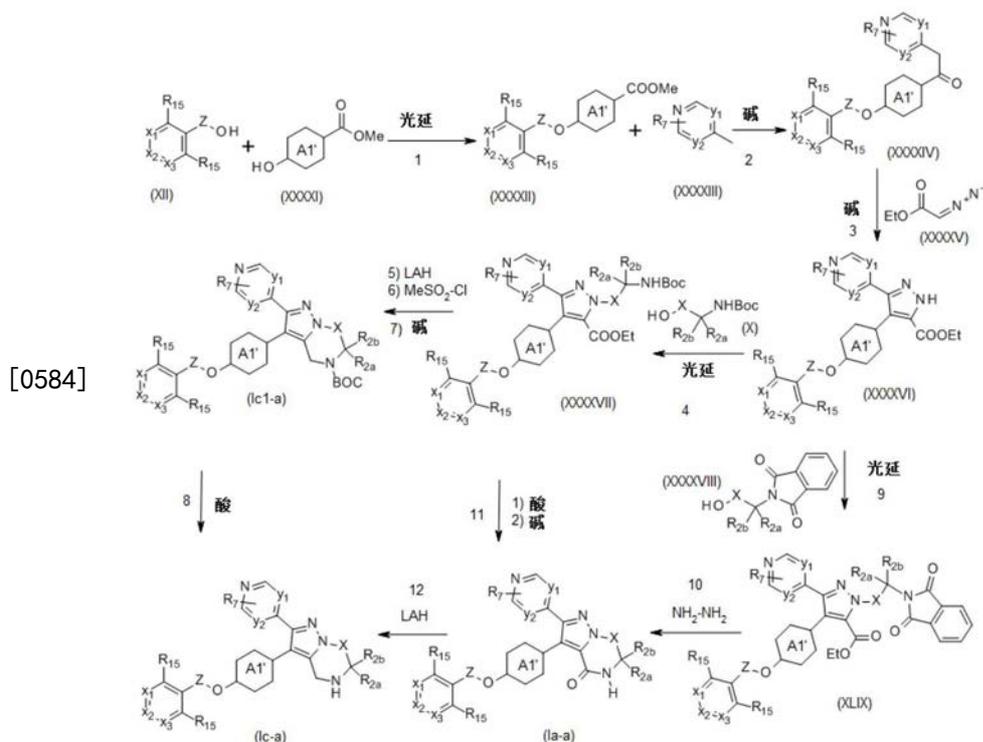
[0579] 5:具有化学式(XXXIX)的中间体可以与Boc<sub>2</sub>O在一种合适的碱例如像Et<sub>3</sub>N,和一种合适的溶剂例如像DCM的存在下发生反应,以获得具有化学式(XXXX)的中间体。

[0580] 6:具有化学式(IV)的中间体可以与具有化学式(XXXVIII)或(XXXIX)的中间体在一种合适的催化剂例如像[1,1'-双(二苯基膦)-二茂铁]二氯化钯(PdCl<sub>2</sub>dppf),一种合适的碱例如像磷酸钾(K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像二噁烷和水的存在下发生反应,以获得在具有化学式(Ic)的化合物。

[0581] 7:具有化学式(Ic1)的化合物可以在具有化学式(Ic)的化合物中在一种合适的酸例如像HCl,和一种合适的溶剂例如像MeOH的存在下进行转化。

[0582] 8) 方案3a:第三方法 最终化合物

[0583] 具有化学式 (Ia) 和 (Ic) 的化合物 (其中环A1被限制为A1' (无二环) 此处被称作具有化学式 (Ia-a) 和 (Ic-a) 的化合物), 还可以通过方案3a (其中环A1' 和所有变量都是如前所定义的) 中所描述的合成方案来制备,



[0585] 1: 具有化学式 (XII) 的中间体可以在  $\text{PPh}_3$ , 一种合适的光延试剂例如像 DBAD 和一种合适的溶剂例如像 THF 的存在下与具有化学式 (XXXI) 的中间体发生反应, 以获得具有化学式 (XXXII) 的中间体。

[0586] 2: 具有化学式 (XXXII) 的中间体在一种合适的碱例如像  $\text{LiHMDS}$ , 和一种合适的溶剂例如像 THF 的存在下可以与具有化学式 (XXXIII) 的中间体发生反应, 以获得具有化学式 (XXXIV) 的中间体。

[0587] 3: 具有化学式 (XXXIV) 的中间体在一种合适的碱例如像 DBU, 和一种合适的溶剂例如像  $\text{CH}_3\text{CN}$  的存在下可以与具有化学式 (XXXV) 的中间体发生反应, 以获得具有化学式 (XXXVI) 的中间体。

[0588] 4: 具有化学式 (XXXVI) 的中间体在  $\text{PPh}_3$ , 一种合适的光延试剂例如像 DBAD 和一种合适的溶剂例如像 THF 或 DCE 的存在下可以与具有化学式 (X) 的中间体发生反应, 以获得具有化学式 (XXXVII) 的中间体。

[0589] 5-6-7: 具有化学式 (XXXVII) 的中间体在一种合适的溶剂例如像 THF 的存在下可以与氢化铝锂发生反应。获得的中间体在一种合适的碱例如像  $\text{Et}_3\text{N}$ , 和一种合适的溶剂例如像 DCM 的存在下可以与甲磺酰氯发生反应。获得的中间体可以与一种合适的碱例如像  $\text{NaH}$ , 和一种合适的溶剂例如像 DMF 发生反应, 以获得具有化学式 (Ic1-a) 的化合物。

[0590] 8: 具有化学式 (Ic1-a) 的化合物可以在一种合适的酸例如像  $\text{HCl}$ , 和一种合适的溶剂例如像  $\text{CH}_3\text{CN}$  的存在下反应成为具有化学式 (Ic-a) 的化合物。

[0591] 9: 具有化学式 (XXXVI) 的中间体可以与具有化学式 (XXXVIII) 的中间体在

PPh<sub>3</sub>、一种合适的光延试剂例如像DBAD和一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应以获得具有化学式 (XLIX) 的中间体。

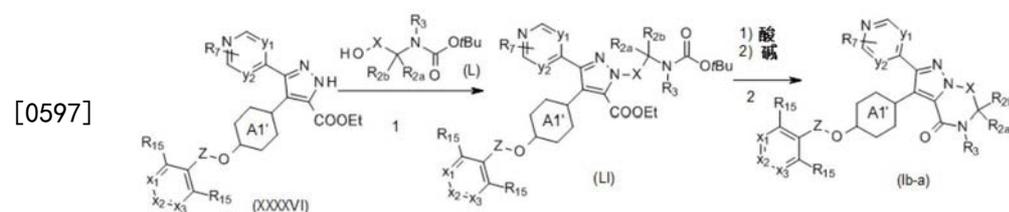
[0592] 10: 具有化学式 (XLIX) 的中间体可以用水合肼和一种合适的溶剂例如像EtOH脱保护成为具有化学式 (Ia-a) 的化合物。

[0593] 11: 具有化学式 (XXXXVII) 的中间体可以用一种合适的酸例如像HCl, 和一种合适的溶剂例如像二噁烷或ACN进行脱保护。获得的中间体在一种合适的碱例如像Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 和一种合适的溶剂例如像DCM或MeOH的存在下, 可以转化为具有化学式 (Ia) 的化合物。

[0594] 12: 具有化学式 (Ia-a) 的化合物可以通过与氢化铝锂在一种合适的溶剂例如像四氢呋喃或DME中发生反应而转化为具有化学式 (Ic-a) 的化合物。

[0595] 9) 方案3b: 可替代的方案烷基化的最终化合物

[0596] 具有化学式 (Ib-a) 的化合物 (其中环A1' 是如前所定义的 (无二环), 并且其中所有变量都是如前所定义的) 可以通过在方案3b中所描述的合成方案来制备:

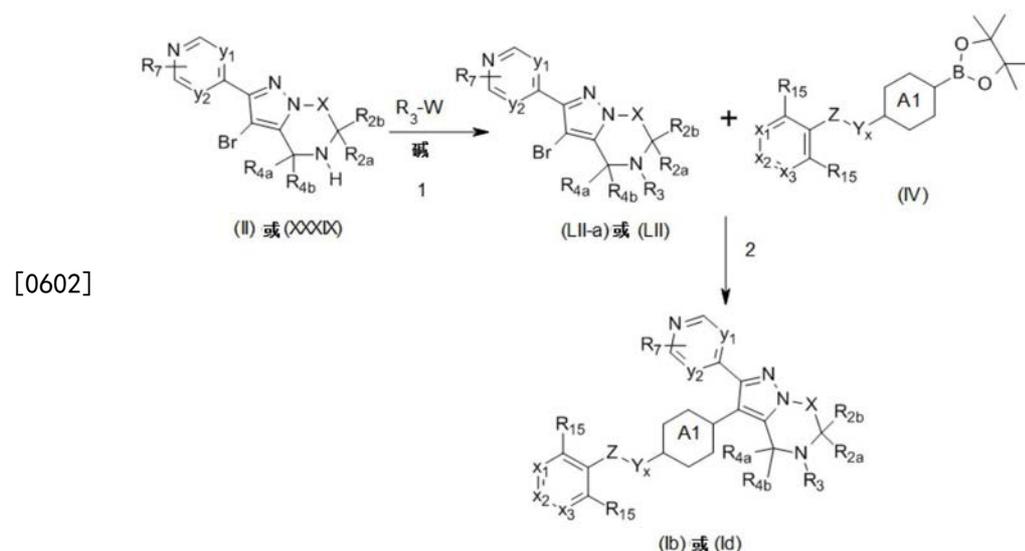


[0598] 1: 具有化学式 (XXXXVI) 的中间体可以与具有化学式 (L) (tBu 是叔丁酯) 的中间体在PPh<sub>3</sub>、一种合适的光延试剂例如像DBAD和一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (LI) 的中间体。

[0599] 2: 具有化学式 (LI) 的中间体可以用一种合适的酸例如像HCl, 和一种合适的溶剂例如像二噁烷或ACN进行脱保护。获得的中间体在一种合适的碱例如像Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 和一种合适的溶剂例如像DCM或 MeOH的存在下可以转化为具有化学式 (Ib-a) 的化合物。

[0600] 10) 方案4:

[0601] 具有化学式 (Ib) 的化合物 (其中R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>在一起形成=O) 和具有化学式 (Id) 的化合物 (其中R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>是氢) 还可以根据如下反应方案4来制备。

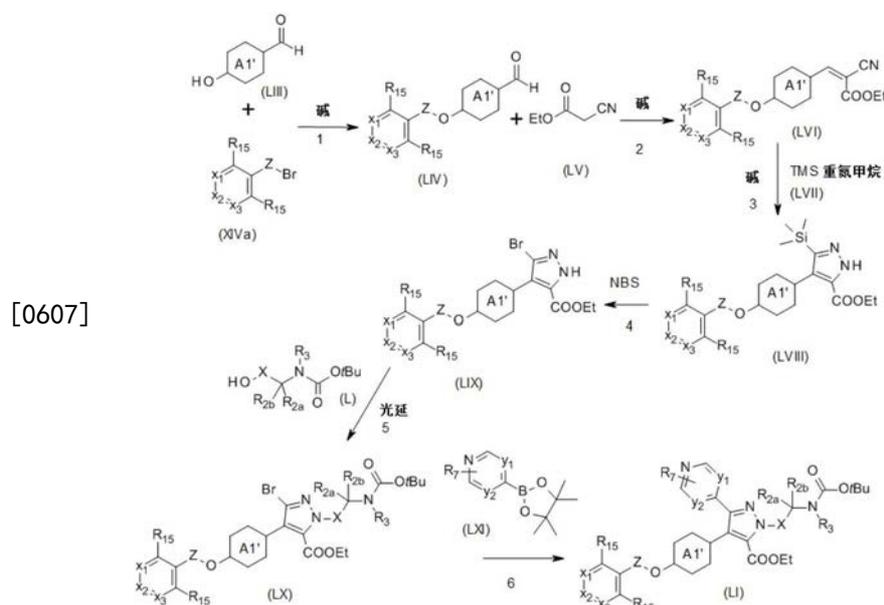


[0603] 1: 具有化学式 (II) 的中间体 (其中  $R_{4a}$  和  $R_{4b}$  在一起形成 =O)、或具有化学式 (XXXIX) 的中间体 (其中  $R_{4a}$  和  $R_{4b}$  是氢) 可以与具有化学式  $R_3$ -W 的中间体 (其中 W 代表: 一种合适的离去基团, 例如像碘、溴、氯或甲苯磺酸盐) 在合适的碱例如像氢氧化钠、 $Et_3N$  或  $K_2CO_3$ , 和一种合适的溶剂例如像 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (LII-a) 的中间体, 其中  $R_{4a}$  和  $R_{4b}$  在一起形成 =O 或 (LII), 其中  $R_{4a}$  和  $R_{4b}$  是氢。

[0604] 2: 具有化学式 (LII-a) 或 (LII) 的中间体可以与具有化学式 (IV) 的中间体在一种合适的催化剂例如像 [1,1'-双(二苯基膦)-2-茂铁]二氯化钯 ( $PdCl_2dppf$ ), 一种合适的碱例如磷酸钾 ( $K_3PO_4$ ), 和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像二噁烷和水的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (Ib) 的化合物, 其中  $R_{4a}$  和  $R_{4b}$  在一起形成 =O 或 (Id), 其中  $R_{4a}$  和  $R_{4b}$  是氢。

[0605] 11) 方案5: 可替代的合成法 吡唑酯

[0606] 具有化学式 (LI) 的中间体 (其中所有变量都是如前所定义的 (Et 的意思是乙基)) 还可以根据如下反应方案5来制备:



[0608] 1: 具有化学式 (XIVa) 的中间体可以与具有化学式 (LIII) 的中间体在一种合适的碱例如像  $K_2CO_3$ , 和一种合适的溶剂例如像  $CH_3CN$  的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (LIV) 的中间体。

[0609] 2: 具有化学式 ((LIV) 的中间体可以与具有化学式 (LV) 的中间体在一种合适的碱例如像哌啶, 和一种合适的溶剂例如像  $EtOH$  的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (LVI) 的中间体。

[0610] 3: 具有化学式 (LVI) 的中间体可以通过与具有化学式 (LVII) (=三甲基硅烷基重氮甲烷) 的中间体在一种合适的碱例如像  $nBuLi$  和一种合适的溶剂例如像 THF 的存在下发生反应而转化为具有化学式 (LVIII) 的中间体。

[0611] 4: 具有化学式 (LVIII) 的中间体可以与 NBS 在一种合适的溶剂例如像 ACN 的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (LIX) 的中间体。

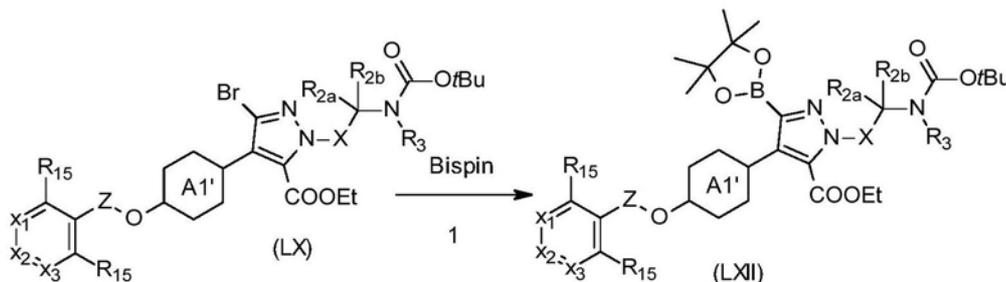
[0612] 5: 具有化学式 (LIX) 的中间体可以与具有化学式 (L) 的中间体在  $PPh_3$ , 一种合适的光延试剂例如像 DBAD 和一种合适的溶剂例如像 THF 的存在下发生反应, 以获得具有化学式

(LX)的中间体。

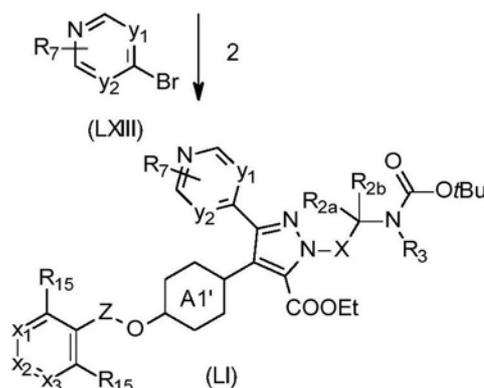
[0613] 6:具有化学式(LX)的中间体可以与具有化学式(LXI)的中间体在合适的催化剂例如像乙酸钯( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ),一种合适的配体例如像 $\text{PCy}_3$ ,一种合适的碱,例如磷酸钾( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ),和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像二噁烷和水的存在下发生反应,以获得具有化学式(LI)的中间体。

[0614] 12) 方案5a:可替代的II合成法吡唑酯

[0615] 具有化学式(LI)的中间体还可以根据如下反应方案5a来制备:



[0616]



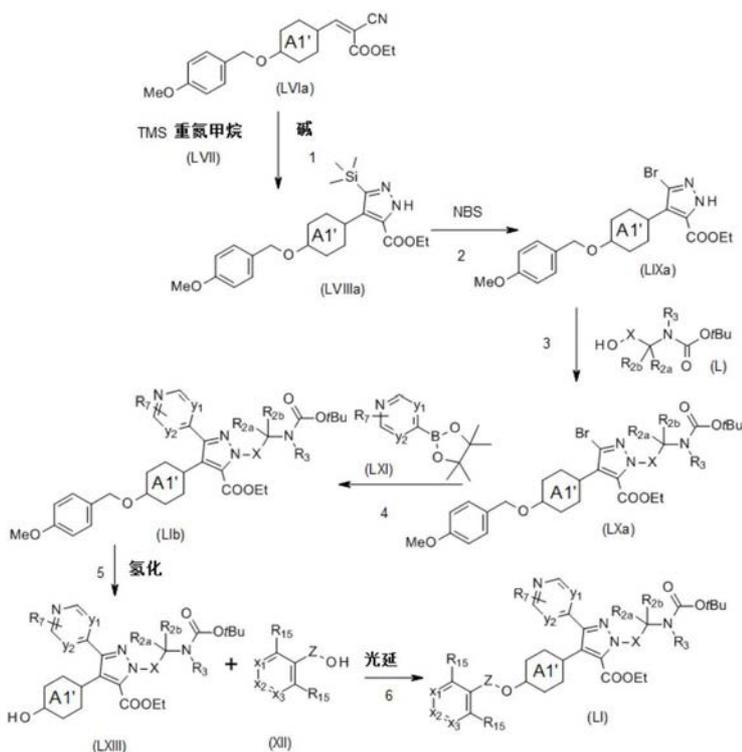
[0617] 1:具有化学式(LX)的中间体可以与双(戊酰)二硼(Bispin)在一种合适的催化剂例如像 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ,一种合适的碱例如像 $\text{AcOK}$ 和一种合适的溶剂例如像DME的存在下发生反应,以获得具有化学式(LXII)的中间体。

[0618] 2:具有化学式(LXII)的中间体可以与具有化学式(LXIII)的中间体在一种合适的催化剂例如像乙酸钯( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ),一种合适的配体例如像三环己基膦( $\text{PCy}_3$ ),一种合适的碱例如磷酸钾( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ),和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像二噁烷和水的存在下发生反应,以获得具有化学式(LI)的中间体。

[0619] 13) 方案5b:可替代的III合成法吡唑酯

[0620] 具有化学式(LI)的中间体还可以根据如下反应方案5b来制备。

[0621]



[0622] 1:具有化学式(LVIa)的中间体可以通过与具有化学式(LVII)的中间体在一种合适的碱例如像nBuLi和一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应而转化为具有化学式(LVIIIa)的中间体。

[0623] 2:具有化学式(LVIIIa)的中间体可以与NBS在一种合适的溶剂例如像ACN的存在下发生反应,以获得具有化学式(LIXa)的中间体。

[0624] 3:具有化学式(LIXa)的中间体可以与具有化学式(L)的中间体在PPh<sub>3</sub>,一种合适的光延试剂例如像DBAD和一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应,以获得具有化学式(LIXa)的中间体。

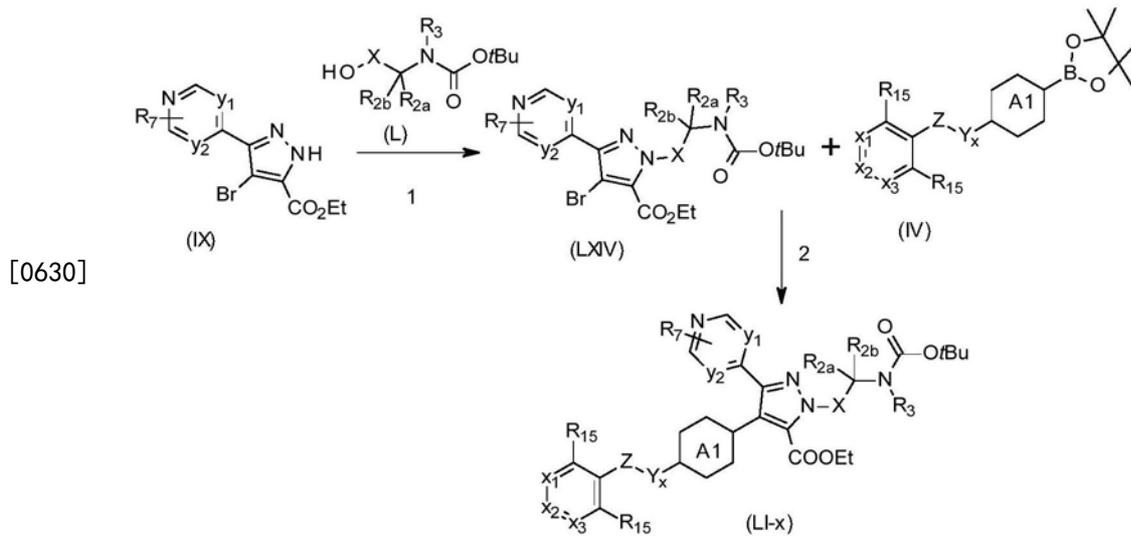
[0625] 4:具有化学式(LIXa)的中间体可以与具有化学式(LXI)的中间体在一种合适的催化剂例如像乙酸钯(Pd(OAc)<sub>2</sub>),一种合适的配体例如像PCy<sub>3</sub>,一种合适的碱例如磷酸钾(K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>),和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像二噁烷和水的存在下发生反应,以获得具有化学式(LIb)的中间体。

[0626] 5:具有化学式(LIb)的中间体可以通过在一种合适的催化剂例如像Pd/C 10%,和一种合适的溶剂例如像EtOH的存在下的氢化作用转化为具有化学式(LXIII)的化合物。

[0627] 6:具有化学式(LXIII)的中间体可以与具有化学式(XII)的中间体在PPh<sub>3</sub>,一种合适的光延试剂例如像DBAD和一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应,以获得具有化学式(LI)的中间体。

[0628] 14) 方案5c:可替代的IV合成法吡啶酯

[0629] 在方案5c的合成方法下,可以制备具有化学式(LI-x)的中间体,其还包括环A1与Z-Y<sub>x</sub>形成二环的可能性。方案5c中的所有变量都是如前所定义的。

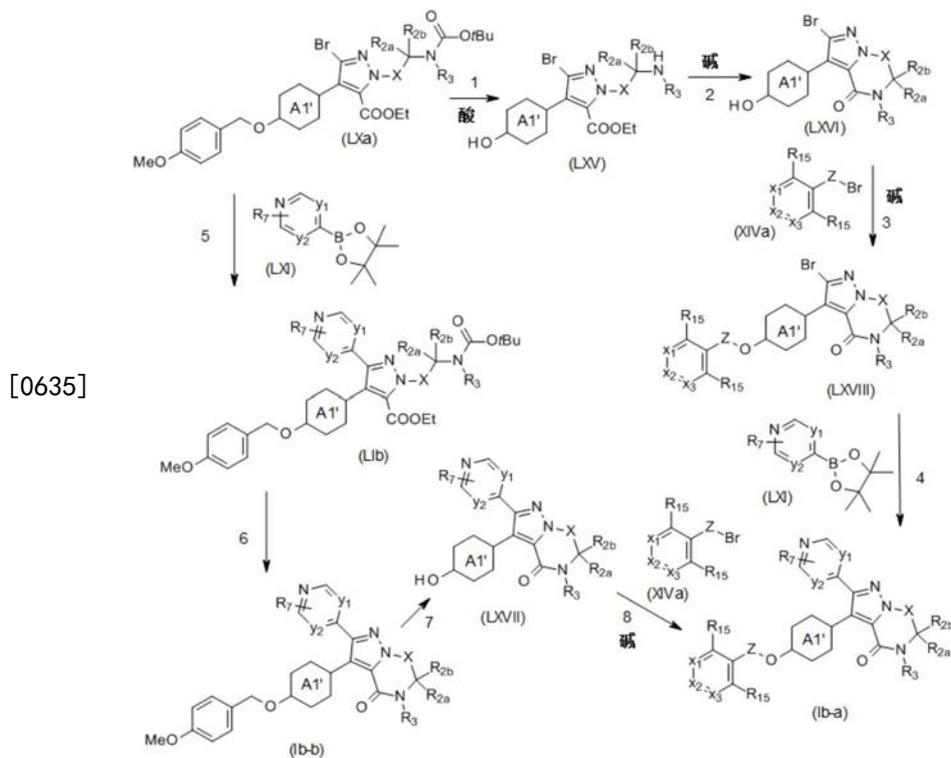


[0631] 1: 具有化学式 (IX) 的中间体可以与具有化学式 (L) 的中间体在  $\text{PPh}_3$ , 一种合适的光延试剂例如像 DBAD 和一种合适的溶剂例如像 THF 的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (LXIV) 的中间体。

[0632] 2: 具有化学式 (IV) 的中间体可以与具有化学式 (LXIV) 的中间体在一种合适的催化剂例如像  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$ , 一种合适的碱例如像磷酸钾 ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) 和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像二噁烷和水的存在下发生反应, 以获得具有化学式 (LI-x) 的中间体。

[0633] 15) 方案6: 第四方法最终化合物

[0634] 具有化学式 (Ib-a) 和 (Ib-b) 的化合物 (其中所有变量都是如前所定义的) 可以根据如下反应方案6来制备。



[0636] 1: 具有化学式 (Lxa) 的中间体可以通过与一种合适的酸例如像  $\text{HCl}$ , 和一种合适的溶剂例如像二噁烷的反应而转化为具有化学式 (LXV) 的中间体。

[0637] 2:具有化学式(LXV)的中间体可以通过与一种合适的碱例如像  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,和一种合适的溶剂例如像MeOH的反应而转化为具有化学式(LXVI)的中间体。

[0638] 3:具有化学式(LXVI)的中间体可以与具有化学式(XIVa)的中间体在一种合适的碱例如像 $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,和一种合适的溶剂例如像DMF 的存在下反应,以获得具有化学式(LXVIII)的中间体该类反应可在合适的试剂例如像NaI的存在下进行。

[0639] 4:具有化学式(LXVIII)的中间体可以与具有化学式(LXI)的中间体在一种合适的催化剂例如像乙酸钯( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ),一种合适的配体例如像 $\text{PCy}_3$ ,一种合适的碱例如磷酸钾( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ),和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像二噁烷和水的存在下进行反应,以获得在具有化学式(Ib-a)的中间体

[0640] 5:具有化学式(Lxa)的中间体可以与具有化学式(LXI)的中间体在一种合适的催化剂例如像乙酸钯( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ),一种合适的配体例如像 $\text{PCy}_3$ ,一种合适的碱,例如磷酸钾( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ),和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像二噁烷和水的存在下发生反应,以获得具有化学式(LIb)的中间体。

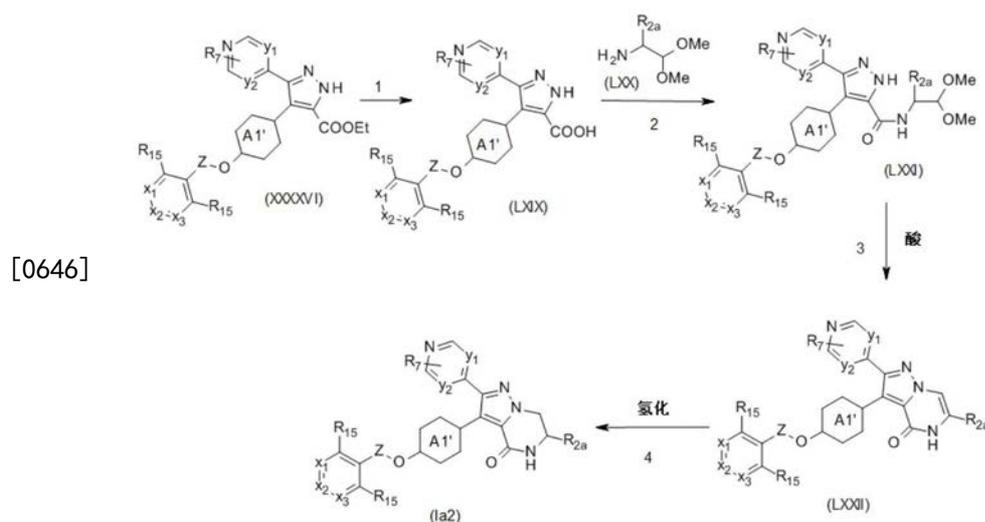
[0641] 6:具有化学式(LIb)的中间体可以用一种合适的酸例如像HCl,和一种合适的溶剂例如像二噁烷或ACN进行脱保护。获得的中间体可以在一种合适的碱例如像 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 或 $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,和一种合适的溶剂例如像DCM或MeOH的存在下转化为具有化学式(Ib-b)的化合物。

[0642] 7:具有化学式(Ib-b)的化合物可以通过与一种合适的酸例如像 TFA,和一种合适的溶剂例如像甲苯的反应而转化为具有化学式(LXVII)的中间体。

[0643] 8:具有化学式(LXVII)的中间体可以与具有化学式(XIVa)的中间体在一种合适的碱例如像 $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,和一种合适的溶剂例如像DMF 的存在下发生反应,以获得具有化学式(Ib-a)的化合物。

[0644] 16) 方案7:第七方法最终化合物

[0645] 具有化学式(Ia)的化合物(其中环A1被限制为A1'(无二环),其中 $\text{R}_{2b}$ 是氢并且X是 $\text{CH}_2$ ,此处被称作具有化学式(Ia2)的化合物)还可以根据如下反应方案7来制备。



[0647] 1:具有化学式(XXXXVI)的中间体可以通过与一种合适的碱例如像KOH,和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像EtOH和水的反应而转化为具有化学式(LXIX)的中间体。

[0648] 2:具有化学式(LXIX)的中间体可以与具有化学式(LXX)的中间体在一种合适的肽偶联剂例如像HATU,一种合适的碱,例如像 DIPEA,和一种合适的溶剂例如像DMF的存在下

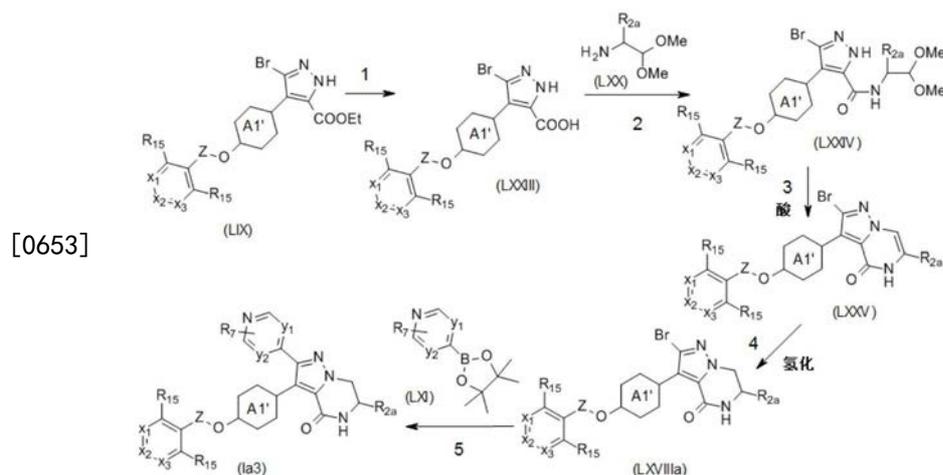
发生反应,以获得具有化学式 (LXXI) 的中间体。

[0649] 3:具有化学式 (LXXI) 的中间体可以通过与一种合适的酸例如像甲磺酸、HCl 或 TFA,和一种合适的溶剂例如像丙酮或DCM的反应而转化为具有化学式 (LXXII) 的中间体。

[0650] 4:具有化学式 (LXXII) 的中间体可以通过在一种合适的催化剂例如像Pd/C 10% 或PtO<sub>2</sub>,和一种合适的溶剂例如像EtOH或MeOH 的存在下的氢化作用转化为具有化学式 (Ia2) 的化合物。

[0651] 17) 方案8:另一替代

[0652] 具有化学式 (Ia3) 的化合物 (其中所有变量都是如前所定义的) 还可以根据如下反应方案8来制备。



[0654] 1:具有化学式 (LIX) 的中间体可以通过与一种合适的碱例如像 KOH,和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像EtOH和水的反应而转化为具有化学式 (LXXIII) 的中间体。

[0655] 2:具有化学式 (LXXIII) 的中间体可以与具有化学式 (LXX) 的中间体在一种合适的肽偶联剂例如像HATU,一种合适的碱例如像 DIPEA,和一种合适的溶剂例如像DMF的存在下发生反应,以获得具有化学式 (LXXIV) 的中间体。

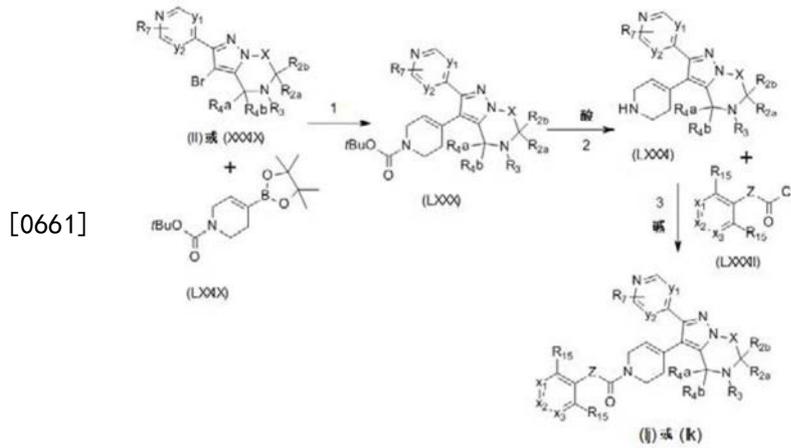
[0656] 3:具有化学式 (LXXIV) 的中间体可以通过与一种合适的酸例如像甲磺酸、HCl 或 TFA,和一种合适的溶剂例如像丙酮或DCM的反应而转化为具有化学式 (LXXV) 的中间体。

[0657] 4:具有化学式 (LXXV) 的中间体可以通过在一种合适的催化剂例如像Pd/C 10% 或PtO<sub>2</sub>,和一种合适的溶剂例如像EtOH或MeOH 的条件下的氢化作用转化为具有化学式 (LXVIIIa) 的化合物。

[0658] 5:具有化学式 (LXVIII) 的中间体可以与具有化学式 (LXI) 的中间体在一种合适的催化剂例如像乙酸钯 ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ),一种合适的配体例如像PCy<sub>3</sub>,一种合适的碱例如磷酸钾 ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ),和一种合适的溶剂或溶剂混合物例如像二噁烷和水的存在下发生反应,以获得具有化学式 (Ia3) 的化合物。

[0659] 18) 方案9:当环A部分地饱和时,最终化合物的合成:

[0660] 具有化学式 (I) 的化合物 (其中Y是C=O且环A部分地饱和,并且其中所有其他变量都是如前所定义的,此处被称作具有化学式 (I-j) 或 (I-k) 的化合物) 可以根据如下反应方案9来制备:



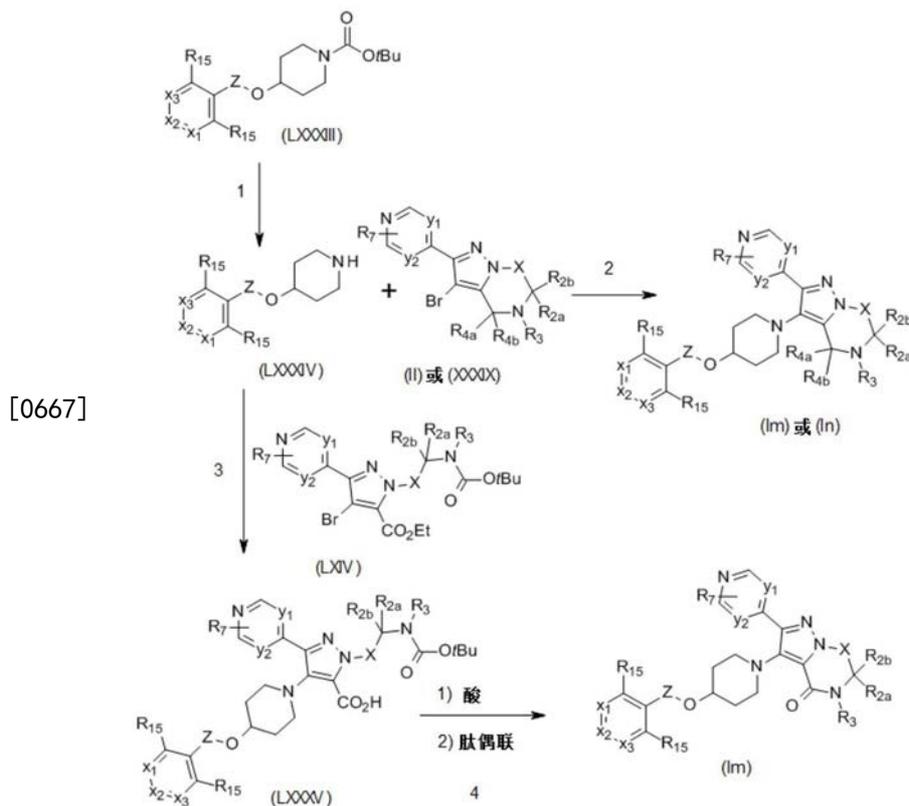
[0662] 1:具有化学式(II)或(XXXIX)的中间体可以与具有化学式(LXXIX)的中间体在一种合适的催化剂例如像乙酸钯(PdCl<sub>2</sub>dppf),一种合适的碱例如Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,和一种合适的溶剂例如像二噁烷的存在下发生反应,以获得具有化学式(LXXX)的中间体。

[0663] 2:具有化学式(LXXX)的中间体可以通过与一种合适的酸例如像HCl,和一种合适的溶剂例如像ACN的反应而脱保护为具有化学式(LXXXI)的中间体。

[0664] 3:具有化学式(LXXXI)的中间体可以与具有化学式(LXXXII)的中间体在一种合适的碱例如像Et<sub>3</sub>N,和一种合适的溶剂例如像DCM的存在下发生反应,以获得具有化学式(Ij)的化合物,其中R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>在一起形成=O,或具有化学式(Ik)的化合物,其中R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>是氢。

[0665] 19) 方案10:当环A饱和时,最终化合物的合成:

[0666] 具有化学式(I)的化合物(其中Y是O且环A饱和,并且其中所有其他变量都是如前所定义的,此处被称作具有化学式(Im)或(In)的化合物)可以根据如下反应方案10来制备:



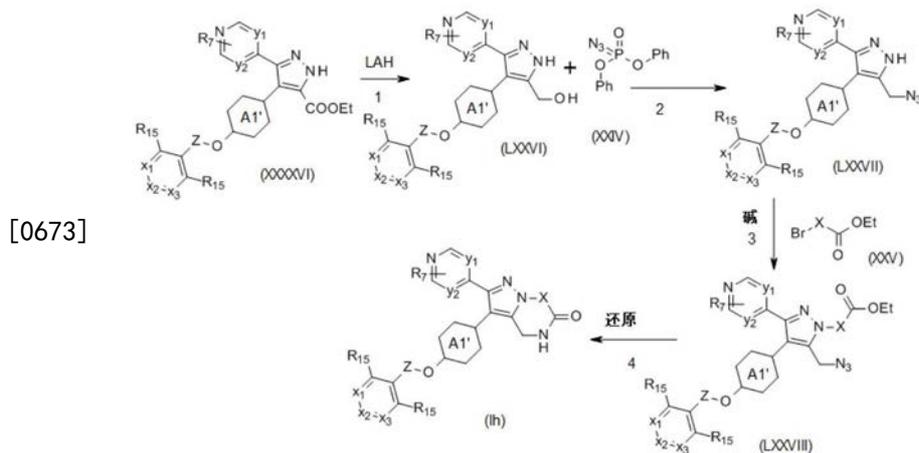
[0668] 1:具有化学式(LXXXIII)的中间体可以通过与一种合适的酸例如像HCl,在一种合适的溶剂例如像ACN的存在下反应而脱保护成为具有化学式(LXXXIV)的中间体。

[0669] 2:具有化学式(II)或(XXXIX)的中间体可以与具有化学式(LXXXIV)的中间体在一种合适的催化剂例如像(SP-4-4)-[2-[2-(氨基-κN)乙基]苯基-κC]氯[二环己基[3,6-甲酰基-2',4',6'-三(1-甲基乙基)[1,1'-联苯基]-2-基]膦基-κP]-钼(BrettPhos钼环),一种合适的碱,例如NaOtBu,和一种合适的溶剂例如像甲苯的存在下发生反应,以获得具有化学式(Im)的化合物(其中R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>在一起形成=O)和具有化学式(In)的化合物(其中R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>是氢)。

[0670] 3:具有化学式(LXXXIV)的中间体可以与具有化学式(LXIV)的中间体在一种合适的碱例如像Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,一种合适的催化剂例如像CuI和2-乙酰基环己烷,和一种合适的溶剂例如像DMF的存在下发生反应,以获得具有化学式(LXXXV)的中间体。

[0671] 4:具有化学式(LXXXV)的中间体可以通过与一种合适的酸例如像HCl,在一种合适的溶剂例如像ACN的存在下发生反应进行脱保护。获得的中间体可以通过与合适的肽偶联剂例如像1-羟基-苯并三唑和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺HCl,一种合适的碱,例如像Et<sub>3</sub>N,和一种合适的溶剂例如像DCM的反应而转化为具有化学式(Im)的化合物(其中R<sub>4a</sub>和R<sub>4b</sub>在一起形成=O)。

[0672] 方案11:具有化学式(Ih)的化合物,其中所有变量都是如前所定义的,可以根据如下反应方案11来制备:



[0674] 1:具有化学式(XXXXVI)的中间体可以通过与LAH在一种合适的溶剂例如像THF的存在下的反应而转化为具有化学式(LXXVI)的中间体。

[0675] 2:具有化学式(LXXVI)的中间体可以与具有化学式(XXIV)的中间体在一种合适的碱例如像DBU,和一种合适的溶剂例如像THF的存在下发生反应,以获得具有化学式(LXXVII)的中间体。

[0676] 3:具有化学式(LXXVII)的中间体可以与具有化学式(XXV)的中间体在一种合适的碱例如像 $K_2CO_3$ ,和一种合适的溶剂例如像DMF的存在下发生反应,以获得具有化学式(LXXVIII)的中间体。

[0677] 4:具有化学式(LXXVIII)的中间体可以通过在一种合适的催化剂例如像拉内镍(Nickel of Raney),和一种合适的溶剂例如像EtOH的存在下的氢化作用转化为具有化学式(Ih)的化合物。

[0678] 在所有这些制备中,这些反应产物可以从反应介质分离并且,必要时,进一步根据本领域普遍已知的方法进行纯化,诸如例如,萃取、结晶、研磨及层析。具体地,立体异构体可以使用基于多糖类的手性固定相通过超临界流体层析(SFC)层析分离。

[0679] 具有化学式(I)的化合物的手性纯的形式形成了一种优选的化合物组。因此该中间体的手性纯的形式和它们的盐形式在制备手性纯的具有化学式(I)的化合物中是特别有用的。中间体的对映异构混合物在制备具有相应构型的具有化学式(I)的化合物的制备中也是有用的。

[0680] 药理学

[0681] 已经发现本发明的化合物可抑制ROS1激酶活性。特别地,本发明中的化合物是有效的和选择性的Ros1抑制剂。

[0682] 作为在抑制ROS激酶中的其活性的结果,其化合物和组合物将有助于提供一种防止瘤形成的生长或诱导瘤形成的细胞凋亡的手段。因此,预期其化合物或组合物将证明在治疗或预防(特别是治疗)增生性障碍(例如癌症)上是有用的。此外,本发明中的化合物可以在疾病(其中有增生性、细胞凋亡或分化方面的障碍)的治疗上是有用的。

[0683] 可治疗的(或抑制的)癌症的实例包括但不限于癌,例如膀胱癌、乳癌、结肠癌(例如例如结肠直肠癌,如结肠腺癌和结肠腺瘤)、肾癌、尿道上皮癌、子宫癌、表皮癌、肝癌、肺癌(例如腺癌、小细胞肺癌以及非小细胞肺癌、鳞状肺癌)、食管癌、头颈癌、胆囊癌、卵巢癌、胰脏癌(例如外分泌胰脏癌)、胃癌、胃肠癌(也称为胃癌)(例如胃肠间质肿瘤)、子宫颈癌、

子宫内膜癌、甲状腺癌、前列腺癌或皮肤癌(例如鳞状细胞癌或隆凸性皮肤纤维肉瘤);垂体癌,淋巴系造血肿瘤,例如白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、B-细胞淋巴瘤(例如弥漫性大B-细胞淋巴瘤)、T-细胞淋巴瘤、(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、毛细胞淋巴瘤或伯克特氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma);骨髓系造血肿瘤,例如白血病、急性和慢性骨髓性白血病、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、骨髓增生性疾病、骨髓增生性综合症、骨髓增生异常综合征或前髓细胞性白血病;多发性骨髓瘤;甲状腺滤泡癌;肝细胞癌,间充质源肿瘤(例如尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)),例如纤维肉瘤或横纹肌肉瘤;中枢或周边神经系统肿瘤,例如星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤(如多形性成胶质细胞瘤)或神经鞘瘤;黑色素瘤;精原细胞瘤;畸胎瘤;骨肉瘤;着色性干皮病;角化棘皮瘤;甲状腺滤泡癌;或卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)。

[0684] 特别地,可治疗的(或抑制的)癌症的实例包括非小细胞肺癌(确切地说是腺癌)、胆管癌、成胶质细胞瘤、结肠直肠癌、胃腺癌、卵巢癌、血管肉瘤、上皮样血管内皮细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、乳腺癌和慢性髓细胞性白血病。

[0685] 在一个实施例中,本发明的化合物及其组合物可以有用于治疗或预防(特别是治疗)非小细胞肺癌、胆管癌和多形性成胶质细胞瘤。

[0686] 在一个实施例中,本发明的所有或某些化合物及其组合物可以有用于在Ros1激酶结构域中携带G2032R突变的病人中减少肿瘤或延长存活中使用。

[0687] 在一个实施例中,本发明的所有或某些化合物及其组合物可以有用于在Ros1激酶结构域中携带L2026M突变的病人中减少肿瘤或延长存活中使用。

[0688] 本发明中的化合物也可用于治疗异常细胞增殖的造血疾病,无论是恶化前的还是稳定的,例如骨髓增生性疾病。骨髓增生性疾病("MPD"s)是一组产生过量细胞的骨髓疾病。它们涉及并且可演变成骨髓增生异常综合征。骨髓增生性疾病包括真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化。另一种血液障碍是嗜酸细胞增多综合征。T-细胞淋巴增生性疾病包括衍生自自然杀伤细胞的疾病。

[0689] 因此,在本发明的用于治疗包含异常细胞生长的疾病或病症的药物组合物、用途或方法中,在一个实施例中的包含异常细胞生长的疾病或病症是癌症。

[0690] 本发明的化合物及其组合物可以有用于治疗其他由增殖障碍引起的病症,例如,II型或非胰岛素依赖型糖尿病、自身免疫病、头部创伤、中风、癫痫、神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病)、运动神经元病、进行性核上性麻痹、皮层基底节变性和皮克病(例如自身免疫性疾病和神经退行性疾病)。

[0691] 还已知ROS在细胞凋亡、增殖、分化和转录中发挥作用,因此,本发明中的化合物也可以用于治疗除癌症以外的下述疾病:慢性炎症性疾病(例如系统性红斑狼疮、自身免疫介导肾小球肾炎、类风湿关节炎、白痢、炎性肠病、自身免疫性糖尿病、湿疹超敏反应、哮喘、COPD、鼻炎和上呼吸道疾病);心血管疾病(例如,心脏肥大、再狭窄、动脉粥样硬化);神经退行性障碍(例如,阿尔茨海默病、与AIDS相关的痴呆、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症、视网膜色素变性、脊髓性肌萎缩症和小脑变性);肾小球肾炎;骨髓增生异常综合征、与缺血性损伤相关的心肌梗塞、中风和再灌注损伤、心律失常、动脉粥样硬化、毒素诱发的或酒精所致的肝病、血液疾病,例如,慢性贫血和再生障碍性贫血;肌肉骨骼系统的退行性病,例如,

骨质疏松症和关节炎、阿司匹林敏感性鼻窦炎、囊性纤维化、多发性硬化症、肾病和癌痛。

[0692] 本发明中的化合物及其组合物还可以在男性避孕方面具有效用。

[0693] 本发明中的化合物还可以在使肿瘤细胞对放射治疗和化学治疗敏感方面有治疗应用。

[0694] 因此,本发明的化合物可以用作“辐射增敏剂”和/或“化疗增敏剂”,或者可与另一种“辐射增敏剂”和/或“化疗增敏剂”组合给予。

[0695] 如在此使用的术语“辐射增敏剂”是被定义为分子,优选地是低分子量的分子,向动物给予治疗有效量来提升细胞对电离辐射的敏感性和/或促进疾病的治疗,这些疾病用电离辐射是可治疗的。

[0696] 如在此使用的术语“化疗增敏剂”是被定义为分子,优选地是低分子量的分子,向动物给予治疗有效量来提升细胞对化学治疗的敏感性和/或促进疾病的治疗,这些疾病用化疗药物是可治疗的。

[0697] 在文献中,已经提出了几种针对辐射增敏剂的作用方式的机制,包括乏氧细胞放射线增敏剂(例如,2-硝基咪唑化合物和苯并三嗪二氧化物)模拟氧或在缺氧下可替代地行为像生物还原剂;非乏氧细胞辐射增敏剂(例如,卤化嘧啶)可以是类似于DNA碱基并且优先地掺入癌症细胞的DNA,并且从而提升辐射诱发的DNA分子裂解和/或阻止正常的DNA修复机制;针对疾病治疗中的辐射增敏剂,已经假设了多种其他潜在的作用机制。

[0698] 许多癌症治疗方案目前使用与X射线的辐射相结合的辐射增敏剂。X射线激活的辐射增敏剂实例包括但不限于下述:甲硝哒唑、甲氧甲基硝基咪唑乙醇、去甲基醚醇硝唑、哌莫硝唑、依他硝唑、硝唑吗啉、丝裂霉素C、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、烟酰胺、5-溴化脱氧尿嘧啶核苷(BUdR)、5-碘[代脱氧尿嘧啶核]苷(IUdR)、溴脱氧胞苷、氟脱氧尿嘧啶核苷(FudR)、羟基脲、顺铂和其治疗有效的类似物和衍生物。

[0699] 癌症的光动力学疗法(PDT)使用可见光作为增敏剂的辐射激活剂。光动力辐射增敏剂的实例包括但不限于:血卟啉衍生物、光敏素、苯并卟啉衍生物、锡初卟啉、脱镁叶绿酸-a、菌绿素-a、萘酞菁、酞菁、锌酞菁和其治疗有效的类似物和衍生物。

[0700] 辐射增敏剂可与治疗有效量的一种或多种其他化合物结合给予,这些化合物包括但不限于:促进辐射增敏剂向靶细胞的掺入的化合物;控制流向靶细胞的治疗剂、营养和/或氧的流速的化合物;作用于带或不带另外的辐射的肿瘤的化疗剂;或用于治疗癌症或其他疾病的其他治疗有效量。

[0701] 化疗增敏剂可与治疗有效量的一种或多种其他化合物结合给予,这些化合物包括但不限于:促进化疗增敏剂向靶细胞的掺入的化合物;控制流向靶细胞的治疗剂、营养和/或氧的流速的化合物;作用于肿瘤的化疗剂或治疗癌症或其他疾病的其他治疗有效量。发现钙拮抗剂(例如维拉帕米)可用于与抗肿瘤药物联合,以在对公认化疗剂有抗性的肿瘤细胞中建立化学敏感性,并加强此类化合物在药物敏感性恶性肿瘤中的功效。

[0702] 本发明涉及用作一种药剂的具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0703] 本发明还涉及用于在抑制ROS(特别是ROS1)激酶活性中使用的具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0704] 本发明的化合物可以是“抗癌剂”,该术语还涵盖“抗肿瘤细胞生长剂”和“抗肿瘤

剂”。

[0705] 本发明还涉及用于在治疗上述疾病中使用的具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0706] 本发明还涉及用于治疗或预防(特别是治疗)所述疾病的具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0707] 本发明还涉及用于治疗或预防(特别是治疗)ROS(特别是ROS1)介导的疾病或病症的具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0708] 本发明还涉及具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物用于制造药剂的用途。

[0709] 本发明还涉及具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物用于制造抑制ROS(特别是ROS1)的药剂的用途。

[0710] 本发明还涉及具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物用于制造用于治疗或预防(特别是治疗)任一种上文提及的疾病病症的药剂的用途。

[0711] 本发明还涉及具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物用于制造用于治疗任一种上文提及的疾病病症的药剂的用途。

[0712] 可以将具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物给予至哺乳动物,优选人类,用于治疗或预防任一种上文提及的疾病。

[0713] 鉴于具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物的用途,提供一种治疗罹患任一种上文提及的疾病的温血动物(包括人类)的方法,或一种预防温血动物(包括人类)罹患任一种上文提及的疾病的方法。

[0714] 所述方法包括向温血动物(包括人类)给予,即,全身给予或局部给予,优选口服给予,有效量的具有化学式(I)的化合物或其N-氧化物、药学上可接受的加成盐或其溶剂化物。

[0715] 在此类疾病的治疗中,普通技术人员可以从下文提供的测试结果确定有效治疗日剂量。有效治疗日剂量应是从约0.005mg/kg到50 mg/kg,特别是0.01mg/kg到50mg/kg体重,更特别是从0.01mg/kg到25mg/kg体重,优选是从约0.01mg/kg到约15mg/kg,更优选是从约0.01mg/kg到约10mg/kg,甚至更优选是从约0.01mg/kg到约1 mg/kg,最优选是从约0.05mg/kg到约1mg/kg体重。达到治疗有效所需的根据本发明的化合物(在此也称为活性成分)的量当然可根据情况不同而变化,例如特定的化合物、给药途径、接受者的年龄及状况以及被治疗的特定障碍或疾病。

[0716] 治疗方法还可以包括按照每天一次与四次之间的摄取方案来给予活性成分。在这些治疗方法中,根据本发明的化合物优选地在给予之前进行配制。如在此下文中所述的,适合的药物配制品通过已知程序使用熟知并且容易可用的成分来制备。

[0717] 可以适合于治疗或预防癌症或癌症相关的病症的本发明的化合物可以单独给予或与一种或多种另外的治疗剂联合给予。组合疗法包括:包含具有化学式(I)的化合物、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐或溶剂化物以及一种或多种另外的治疗剂的单个药物剂量配制品的给予,连同具有化学式(I)的化合物、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐或其溶剂化物以及以其自身分开的药物剂量配制品存在的每种另外的治疗剂的给予。例如,可

以向患者给予一起处于单个口服剂量组合物(诸如片剂或胶囊剂)中的具有化学式(I)的化合物、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐或溶剂化物以及一种治疗剂,或可以将每种药剂以分开的口服剂量配制品给予。

[0718] 虽然可以单独给予活性成分,但可优选的是以药物组合物形式呈递。

[0719] 因此,本发明进一步提供一种药物组合物,该药物组合物包括药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的具有化学式(I)的化合物、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐或溶剂化物。

[0720] 该载体或稀释剂在与该组合物的其他成分相容的意义上必须是“可接受的”而对于其接受者是无害的。

[0721] 为了便于给予,这些主题化合物可以被配制或用于给予目的的各种药物形式。根据本发明的化合物,特别是具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组或组合可以被配制或用于给予目的的各种药物形式。可引用通常用于全身性投与药物的所有组合物作为适宜组合物。

[0722] 为了制备本发明的药物组合物,将有效量的特定化合物作为活性成分与一种药学上可接受的载体组合在均匀掺合物中,该载体可以采用多种形式,取决于用于给予的所希望的制剂的形式。令人希望的是这些药物组合物处于特别适合用于经口服、直肠、经皮、肠胃外注射或吸入给予的单元剂型。例如,在制备处于口服剂型的组合物中,可使用任何常见药物介质,在口服液体制剂(例如悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳液以及溶液)的情况中,例如像水,二醇类、油类、醇类以及类似物;或者在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况中,固体载体诸如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂以及类似物。因为其容易给予,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型,在该情况下显然使用固体药物载体。对于肠胃外组合物来说,载体通常将包括至少呈大部分的无菌水,但也可以包括其他成分例如以辅助溶解性。可以制备例如可注射溶液,其中载体包括生理盐水溶液、葡萄糖溶液或生理盐水与葡萄糖溶液的混合物。可以制备例如可注射溶液,其中载体包括生理盐水溶液、葡萄糖溶液或生理盐水与葡萄糖溶液的混合物。包含具有化学式(I)的化合物、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐或溶剂化物的可注射溶液可以在油中配制以延长作用。用于此目的的适当的油是例如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、长链脂肪酸的合成甘油酯以及这些与其它油的混合物。还可以制备可注射悬浮液,在该情况下,可以使用适当的液体载体、悬浮剂等。还包括固体形式制剂,这些固体形式制剂旨在使用之前不久被转化为液体形式制剂。在适合用于经皮给予的组合物中,该载体可任选地包括渗透增强剂和/或合适的润湿剂,可任选地与小比例的具有任何性质的合适添加剂组合,这些添加剂并不在皮肤上引入显著的有害作用。所述添加剂可以促进对皮肤的给予和/或可以有助于制备所希望的组合物。能以不同方式给予这些组合物,例如,作为透皮贴剂、作为点剂(spot-on)、作为软膏剂。具有化学式(I)的化合物的酸或碱加成盐更适合于制备水性组合物,因为相对于相应碱或酸形式其水溶性增加。

[0723] 为了便于给药和剂量的均一性,将上述药物组合物配制成单位剂型是特别有利的。如在此所用的单位剂型是指适合作为单元剂量的物理离散单位,各单位含有预定量的活性成分,该预定量的活性成分经计算与所需药物载体相结合而产生所希望的治疗效果。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊剂、丸剂、粉末包(powder

packet)、糯米纸囊剂(wafer)、栓剂、可注射溶液或悬浮液以及类似剂型,及其分离多倍剂(segregated multiple)。

[0724] 为了增强具有化学式(I)的化合物和其N-氧化物及药学上可接受的加成盐和溶剂化物在药物组合物中的可溶性和/或稳定性,有利的是可采用 $\alpha$ -、 $\beta$ -或 $\gamma$ -环糊精或其衍生物,特别是羟烷基取代环糊精,例如2-羟丙基- $\beta$ -环糊精或磺丁基- $\beta$ -环糊精。辅助溶剂(例如醇类)也可以改进在药物组合物中根据本发明的化合物的可溶性和/或稳定性。

[0725] 取决于给药方式,药物组合物将优选地包括按重量计从0.05%至99%,更优选地按重量计从0.1%至70%,甚至更优选地按重量计从0.1%至50%的具有化学式(I)的化合物、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐或溶剂化物,以及按重量计从1%至99.95%,更优选地按重量计从30%至99.9%,甚至更优选地按重量计从50%至99.9%的药学上可接受的载体,所有的百分数都基于组合物的总重量。

[0726] 作为本发明的另一方面,设想了本发明的化合物与另一种抗癌剂的组合,尤其是用作药物,更确切地说用于在癌症或相关疾病的治疗中使用。

[0727] 为了治疗以上病状,本发明的化合物可以有利地与一种或多种其他医药剂、更具体地说与其他抗癌剂或癌症疗法中的佐剂组合使用。抗癌剂或佐剂(疗法中的支持剂)的实例包括但不限于:

[0728] -铂配位化合物,例如顺铂(任选地与阿米福汀(amifostine)组合)、卡铂或奥沙利铂;

[0729] -紫杉烷化合物,例如紫杉醇、紫杉醇蛋白结合颗粒(Abraxane™)或多西他赛;

[0730] -拓扑异构酶I抑制剂,如喜树碱化合物,例如伊立替康、SN-38、拓扑替康、盐酸拓扑替康;

[0731] -拓扑异构酶II抑制剂,如抗肿瘤表鬼臼毒素或鬼臼毒素衍生物,例如依托泊苷、磷酸依托泊苷或替尼泊苷;

[0732] -抗肿瘤长春花生物碱,例如长春碱、长春新碱或长春瑞滨;

[0733] -抗肿瘤核苷衍生物,例如5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、吉西他滨、盐酸吉西他滨、卡培他滨、克拉屈滨、氟达拉滨、奈拉滨;

[0734] -烷基化剂,如氮芥或亚硝基脲,例如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、卡莫司汀、噻替派、马法兰(美法仑)、洛莫司汀、六甲蜜胺、白消安、达卡巴嗪、雌莫司汀、异环磷酰胺(任选地与美司钠组合)、哌泊溴烷、丙卡巴肼、链佐星、替莫唑胺、尿嘧啶;

[0735] -抗肿瘤蒽环霉素衍生物,例如道诺霉素、多柔比星(任选地与右雷佐生组合)、阿霉素脂质体(doxil)、伊达比星、米托蒽醌、表柔比星、盐酸表柔比星、戊柔比星;

[0736] -靶向IGF-1受体的分子,例如鬼臼苦素;

[0737] -替曲卡星衍生物,例如替曲卡星A;

[0738] -糖皮质激素,例如强的松;

[0739] -抗体,例如曲妥珠单抗(HER2抗体)、利妥昔单抗(CD20 抗体)、吉妥珠单抗、吉妥珠单抗奥唑米星、西妥昔单抗、帕妥珠单抗、贝伐单抗、阿仑单抗、艾库组单抗、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、诺非单抗、帕尼单抗、托西莫单抗、CNT0 328;

[0740] -雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂或雌激素合成抑制剂,例如它莫西芬、氟维司群、托瑞米芬、屈洛昔芬、芙仕得(faslodex)、雷洛昔芬或来曲唑;

- [0741] -芳香酶抑制剂,如依西美坦、阿那曲唑、来曲唑、睾内酯以及伏氯唑;
- [0742] -分化剂,如类视黄醇、维生素D或视黄酸,和视黄酸代谢阻断剂(RAMBA),例如异维甲酸;
- [0743] -DNA甲基转移酶抑制剂,例如氮胞苷或地西他滨;
- [0744] -抗叶酸剂,例如培美曲塞二钠;
- [0745] -抗生素,例如抗霉素D、博莱霉素、丝裂霉素C、放线菌素、洋红霉素、道诺霉素、左旋咪唑、普卡霉素、光神霉素;
- [0746] -抗代谢物,例如氯法拉滨、氨基喋呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷或甲氨蝶呤、阿扎胞苷、阿糖胞苷、氟尿苷、喷司他汀、硫鸟嘌呤;
- [0747] -细胞凋亡诱导剂和抗血管生成剂,如Bcl-2抑制剂,例如YC 137、BH 312、ABT 737、棉子酚、HA 14-1、TW 37或癸酸;
- [0748] -微管蛋白结合剂,例如康普瑞汀、秋水仙碱或诺考达唑;
- [0749] -激酶抑制剂(例如EGFR(上皮生长因子受体)抑制剂、MTKI(多靶激酶抑制剂)、mTOR抑制剂),例如夫拉平度、甲磺酸伊马替尼、埃罗替尼、吉非替尼、达沙替尼、拉帕替尼、二甲苯磺酸拉帕替尼、索拉非尼、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、坦罗莫司;
- [0750] -法呢基转移酶抑制剂,例如替吡法尼;
- [0751] -组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂,例如丁酸钠、辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)、缩肽(FR 901228)、NVP-LAQ824、R306465、JNJ-26481585、曲古霉素A、伏立诺他;
- [0752] -泛素-蛋白酶体路径抑制剂,例如PS-341、MLN.41或硼替佐米;
- [0753] -曲贝替定(Yondelis);
- [0754] -端粒酶抑制剂,例如端粒抑素;
- [0755] -基质金属蛋白酶抑制剂,例如巴马司他、马立马司他、普林司他或美他司他;
- [0756] -重组白细胞介素,例如阿地白介素、地尼白介素迪夫托斯、干扰素 $\alpha$ 2a、干扰素 $\alpha$ 2b、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 2b;
- [0757] -MAPK抑制剂;
- [0758] -类视黄素,例如亚利崔托宁、贝瑟罗汀、维甲酸;
- [0759] -三氧化二砷;
- [0760] -天冬酰胺酶;
- [0761] -类固醇,例如丙酸屈他雄酮、乙酸甲地孕酮、诺龙(癸酸盐、苯丙酸盐)、地塞米松;
- [0762] -促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂,例如阿巴瑞克、乙酸戈舍瑞林、乙酸组胺瑞林、乙酸亮丙立德;
- [0763] -沙立度胺、来那度胺;
- [0764] -巯嘌呤、米托坦、帕米膦酸盐、培加酶、培门冬酶、拉布立酶
- [0765] -BH3模拟物,例如ABT-737;
- [0766] -MEK抑制剂,例如PD98059、AZD6244、CI-1040;
- [0767] -集落刺激因子类似物,例如非格司亭、乙二醇化非格司亭、沙格司亭;红细胞生成素或其类似物(例如达贝泊汀 $\alpha$ );白细胞介素 11;奥普瑞白介素;唑来膦酸盐、唑来膦酸;芬太尼;双膦酸盐;帕利夫明;
- [0768] -类固醇细胞色素P450 17 $\alpha$ -羟化酶-17,20-裂解酶抑制剂(CYP17),例如阿比特

龙、乙酸阿比特龙；

[0769] -糖酵解抑制剂,例如2-脱氧葡萄糖；

[0770] -mTOR抑制剂,例如,雷帕霉素和雷帕霉素类似物,和mTOR 激酶抑制剂

[0771] -PI3K抑制剂和mTOR/PI3K双重抑制剂；

[0772] -自噬抑制剂,例如氯喹和羟基-氯喹；

[0773] -雄激素受体拮抗剂药物,例如,恩杂鲁胺或ARN-509；

[0774] -再激活对肿瘤的免疫应答的抗体,例如纳武单抗(抗PD-1)、lambrolizumab(抗PD-1)、易普利姆玛(抗CTLA4)和MPDL3280A(抗PD-L1)。

[0775] 本发明进一步涉及一种产品,含有一种根据本发明的化合物作为第一活性成分和一种或多种抗癌剂作为另一种活性成分,以组合制剂形式用于同时、分开或连续用于治疗罹患癌症的患者。

[0776] 一种或多种其他医药剂与根据本发明的化合物可以同时(例如以单独或单元组合物形式)或以任一顺序依序给予。在后一种情况下,两种或更多种化合物将在一个时间段内并且以一定量和方式给予,以便足以确保实现一种有利或协同作用。应了解,组合的每种组分的优选给予方法和顺序以及对应的剂量和方案将取决于所给予的具体其他医药剂和本发明的化合物、其给药途径、所治疗的具体肿瘤以及所治疗的具体宿主。最佳给予方法和顺序以及剂量和方案可以由本领域技术人员使用常规方法并且鉴于在此陈述的信息而容易地确定。

[0777] 当以组合形式给出时,根据本发明的化合物与一种或多种其他抗癌剂的重量比可以由本领域的普通技术人员确定。所述比率以及确切的给予剂量和频率取决于所用的具体的根据本发明的化合物以及其他一种或多种抗癌剂、所治疗的具体病症、所治疗的病症的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、给药时间和一般身体状况、给药方式以及个体可以服用的其他药物,如本领域技术人员所熟知的。此外,显然该有效的每日用量可以降低或提高,这取决于所治疗的受试者的响应和/或取决于给出本发明化合物处方的医生的评估。本发明的具有化学式(I)的化合物与另一种抗癌剂的具体重量比可以在从1/10到10/1,更尤其从1/5到5/1,甚至更尤其从1/3到3/1的范围内。

[0778] 铂配位化合物有利地以1到500毫克/平方米( $\text{mg}/\text{m}^2$ ),例如50到400 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积的剂量给予,特别是对于顺铂,以每个疗程约75 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予,并且对于卡铂,以每个疗程约300 $\text{mg}/\text{m}^2$ 给予。

[0779] 紫杉烷化合物有利地以50到400毫克/平方米( $\text{mg}/\text{m}^2$ ),例如75到250 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积的剂量给予,特别是对于紫杉醇,以每个疗程约175到250 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予,并且对于多西他赛,以每个疗程约75到150 $\text{mg}/\text{m}^2$ 给予。

[0780] 喜树碱化合物有利地以0.1到400毫克/平方米( $\text{mg}/\text{m}^2$ ),例如1到300 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积的剂量给予,特别地对于伊立替康,以每个疗程约100到350 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予,并且对于拓扑替康,以每个疗程约1到2 $\text{mg}/\text{m}^2$ 给予。

[0781] 抗肿瘤鬼臼毒素衍生物有利地以30到300毫克/平方米( $\text{mg}/\text{m}^2$ ),例如50到250 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积的剂量给予,特别对于依托泊苷,以每个疗程约35到100 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量给予,并且对于替尼泊苷,以每个疗程约50到250 $\text{mg}/\text{m}^2$ 给予。

[0782] 抗肿瘤长春花生物碱有利地以2到30毫克/平方米( $\text{mg}/\text{m}^2$ )体表面积的剂量给予,

特别对于长春碱,以每个疗程约3到12mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,对于长春新碱,以每个疗程约1到2mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,并且对于长春瑞滨,以每个疗程约10到30mg/m<sup>2</sup>的剂量给予。

[0783] 抗肿瘤核苷衍生物有利地以200到2500毫克/平方米 (mg/m<sup>2</sup>),例如700到1500mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量给予,特别对于5-FU,以每个疗程200到500mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,对于吉西他滨,以每个疗程约 800到1200mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,并且对于卡培他滨,以每个疗程约1000 到2500mg/m<sup>2</sup>给予。

[0784] 烷基化剂(如氮芥或亚硝基脲)有利地以100到500毫克/平方米 (mg/m<sup>2</sup>),例如120到200mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量给予,特别对于环磷酰胺,以每个疗程约100到500mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,对于苯丁酸氮芥,以每个疗程约0.1到0.2mg/kg的剂量给予,对于卡莫司汀,以每个疗程约150到200mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,并且对于洛莫司汀,以每个疗程约100到150mg/m<sup>2</sup>的剂量给予。

[0785] 抗肿瘤蒽环霉素衍生物有利地以10到75毫克/平方米 (mg/m<sup>2</sup>),例如15到60mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量给予,特别对于多柔比星,以每个疗程约40到75mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,对于道诺霉素,以每个疗程约 25到45mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,并且对于伊达比星,以每个疗程约10到15mg/m<sup>2</sup>的剂量给予。

[0786] 抗雌激素剂有利地取决于具体药剂和所治疗的病症而以每天约1 到100mg的剂量给予。它莫西芬有利地以一天两次5到50mg,优选 10到20mg的剂量经口给予,使该疗法持续充足时间以达到并且维持一种治疗作用。托瑞米芬有利地以一天一次约60mg的剂量经口给予,使该疗法持续充足时间以达到并且维持一种治疗作用。阿那曲唑有利地以一天一次约1mg的剂量经口给予。屈洛昔芬有利地以一天一次约20-100mg的剂量经口给予。雷洛昔芬有利地以一天一次约60mg 的剂量经口给予。依西美坦有利地以一天一次约25mg的剂量经口给予。

[0787] 抗体有利地以约1到5毫克/平方米 (mg/m<sup>2</sup>) 体表面积的剂量给予,或如果不同,那么如本领域中已知。曲妥珠单抗有利地以每个疗程1到5毫克/平方米 (mg/m<sup>2</sup>),尤其2到4mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量给予。

[0788] 这些剂量可以每个疗程给予例如一次、两次或更多次,可以例如每7、14、21或28天重复该疗程。

[0789] 下面的实例说明本发明。如果针对一种化合物的立构中心没有指示特定的立体化学,这意指获得该化合物的呈R和S对映体的混合物。

[0790] 对于许多化合物来说,用梅特勒-托利多(Mettler Toledo)的DSC 1STAR<sup>e</sup>系统来测定熔点(m.p.)。使用10°C/分钟直至350°C的温度梯度来测量熔点。熔点是由峰值给出。

#### [0791] 实例

[0792] 在下文中,术语“NaH”是指氢化钠(60%,在矿物油中);“DCM”是指二氯甲烷;“TBAF”是指氟化四丁基铵;“Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>”是指双[三(1,1-二甲基乙基)膦]-钯;“quant.”是指定量的;“Ac”是指乙酰基;“MeI”是指碘代甲烷;“sat.”是指饱和的;“DBU”是指1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳烯-7;“LAH”是指氢化铝锂;“NBS”是指N-溴代丁二酰亚胺;“sol.”是指溶液;“prep.”是指制备型;“MeMgCl”是指甲基氯化镁;“nBuLi”是指正丁基锂;“aq.”是指水性的;“Int.”是指中间体;“Co.”是指化合物;“r.t.”是指室温;“r.m.”是指反应混合物;“KOAc”是指乙酸钾;“AcONH<sub>4</sub>”是指乙酸铵;“BisPin”是指双(戊酰)二硼;“DCE”是指1,2-二

氯乙烷;“DIPE”是指二异丙醚;“Boc”或“BOC”是指叔-丁氧基羰基;“CDI”是指1,1'-羰基二咪唑;“N-Boc肌氨酸”是指N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-N-甲基-甘氨酸;“Boc-乙醇胺”是指N-(叔-丁氧基羰基)乙醇胺;“(BOC)<sub>2</sub>O”是指二碳酸二叔丁酯;“ACN”是指乙腈;“EDCI”是指N'-(乙基碳亚胺基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺单盐酸盐;“HOBT”是指1-羟基-1H-苯并三唑;“TBDPS”是指叔-丁基二苯基甲硅烷基;“OTBDPS”是指叔-丁基二苯基甲硅氧烷基;“TBDMS”是指叔-丁基二甲基甲硅烷基;“TBDMSO”或“OTBDMS”是指叔-丁基二甲基甲硅氧烷基;“S-Phos”是指2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯;“LiHMDS”是指六甲基二硅氮烷锂;“DMAP”是指4-(二甲氨基)吡啶;“MeOH”是指甲醇;“PCy<sub>3</sub>”是指三环己基膦;“LC”是指液相色谱法;“LCMS”是指液相色谱/质谱;“HATU”是指1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐;“HPLC”是指高效液相色谱法;“TFA”是指三氟乙酸;“m.p.”是指熔点;“N<sub>2</sub>”是指氮气;“DBAD”是指二-叔-丁基偶氮二羧酸酯;“RP”是指反相;“min”是指分钟;“EtOAc”是指乙酸乙酯;“Et<sub>3</sub>N”是指三乙胺;“EtOH”是指乙醇;“THF”是指四氢呋喃;“Celite<sup>®</sup>”是指硅藻土;“DMF”是指N,N-二甲基甲酰胺;“DMSO”是指二甲基亚砷;“iPrOH”是指2-丙醇;“iPrNH<sub>2</sub>”是指异丙胺;“SFC”是指超临界流体色谱;“DIPEA”是指N,N-二异丙基乙胺;“Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>”是指四(三苯基膦)钯;“w/v”是指重量/体积;“PPh<sub>3</sub>”是指三苯基膦;“PPh<sub>3</sub>supp.”是指负载型三苯基膦(高分子结合);“Et<sub>2</sub>O”是指二乙醚;“Pd/C”是指钯碳;“Pt/C”是指铂碳;“Pd(OAc)<sub>2</sub>”是指乙酸钯(II);“Et”是指乙基;“Me”是指甲基;“h”是指小时;“预催化剂”是指(SP-4-4)-[2'-(氨基-κN)[1,1'-联苯基]-2-基-κC]氯[二环己基[2',4',6'-三(1-甲基乙基)[1,1'-联苯基]-2-基]膦]-钯(CAS登记号[1310584-14-5]);并且“PdCl<sub>2</sub>(dppf)”是指[1,1'-双(二苯基膦基-κP)二茂铁]二氯钯。

[0793] 在下文中,“Int.1或1”是‘3-(4-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸,乙酯’;“Int.6或6”是‘4-(1-甲基乙基)-苯甲醇’;“Int.7或7”是‘4-羟基苯硼酸频哪醇酯’;“Int.8或8”是‘(1-(溴甲基)-4-(1-甲基乙基)-苯)’;“Int.9或9”是‘4-[[4-(1-甲基乙基)苯基]甲氧基]-苯甲酸,甲酯’;“Int.13或13”是‘4-[[4-(1-甲基乙基)苯基]甲氧基]-苯甲醛’;“Int.19或19”是‘2-氰基-3-[4-[(4-甲氧基苯基)-甲氧基]苯基]-2-丙烯酸,乙酯’;“Int.29或29”是‘6-环丙基-3-吡啶甲醇’;“Int.31或31”是‘4-环丙基-苯甲醇’;“Int.33或33”是‘4-羟基-苯甲酸,甲酯’;“Int.39或39”是‘4-羟基-2-氟苯硼酸频哪醇酯’。

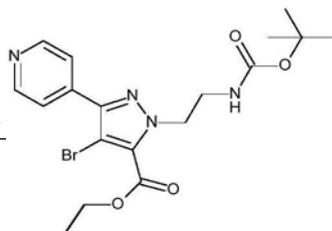
[0794] 中间体和最终化合物的制备

[0795] 实例A1:Co.1的制备(第一方法)



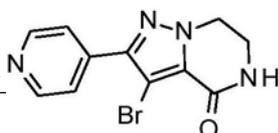
[0797] 将1(3-(4-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸,乙酯)(34.7g;160mmol)在DCM(464mL)中的溶液用NBS(31.3g;176mmol)进行处理并且在室温下搅拌20h。将该粗混合物在真空下浓缩并且然后溶于Et<sub>2</sub>O(200mL)中并且在玻璃料上进行过滤。将该固体用Et<sub>2</sub>O(100mL)洗涤并且用MeOH和Et<sub>2</sub>O(10mL/40mL)洗涤两次。将该固体进行收集并且在真空中干燥以给出43.57g的Int.2(92%)。

[0798] b-Int.3的合成:



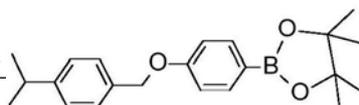
[0799] 向2 (Int.2) (25g, 84.4mmol)、叔-丁基N-(2-羟基乙基)氨基甲酸酯(20.4g, 126mmol)以及PPh<sub>3</sub>supp. (39.6g, 127mmol)在干THF (700mL)中的混合物中添加DBAD (29.2g, 126.6mmol)。将该混合物在室温下搅拌4h然后通过玻璃料过滤。将该滤液在真空下蒸发以给出79.8g残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(不规则 SiOH 35-40 $\mu$ m; 330g; 流动相从100%DCM至97%DCM, 3%MeOH, 0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发以给出33.2 g的Int.3 (90%)。

[0800] c-Int.4的合成:



[0801] 将TFA (49.5mL, 646mmol)添加至3 (35.5g, 80.8mmol)在 DCM (320mL)中的溶液里并且将该反应混合物在室温下搅拌17h。将该反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub> (2000mL)溶液淬灭并且搅拌10min。将该沉淀在玻璃料上过滤并且用Et<sub>2</sub>O洗涤并且在真空下干燥以给出 23g呈白色固体状的残余物。将该残余物置于在MeOH (150mL)中的悬浮液中并且用Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.27g, 16.2mmol)进行处理。将该反应混合物在室温下搅拌17h。将该粗混合物通过玻璃料过滤。将该白色沉淀用水 (2x50mL)洗涤,用MeOH (2x10mL)洗涤并且用Et<sub>2</sub>O (4x50mL)洗涤。将该白色沉淀收集并且在真空下干燥以得到17.8 g呈白色固体状的 (75%) Int.4。

[0802] d-Int.5的合成:

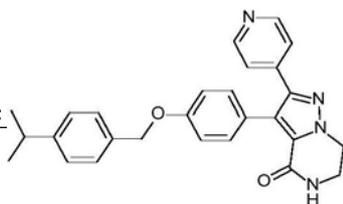


[0803] 向7 (4-羟基苯硼酸频哪醇酯) (5.00g, 22.7mmol)、6 (4-(1-甲基乙基)-苯甲醇) (5.12g, 34.1mmol)、PPh<sub>3</sub>supp (8.94g, 34.1mmol)在干DCM (150mL)中的悬浮液中添加DBAD (7.85g, 34.1mmol)并且将该反应混合物在室温下搅拌18h。然后将该反应混合物通过玻璃料过滤并且用EtOAc洗涤。将该滤液在真空下蒸发以给出呈黄色油状的残余物 (27g)。将该残余物通过硅胶色谱法(不规则SiOH 15-40  $\mu$ m, 150g, 流动相: 90%庚烷, 10%EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出8.00g呈白色胶质(定量的)的5。

[0804] 合成Int.5的另一方法:

[0805] 在室温下将在ACN (75mL)中的7 (7.00g, 31.8mmol)的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.28g, 38.2mmol)和8 (1-(溴甲基)-4-(1-甲基乙基)-苯) (6.03mL, 35.0mmol)进行处理。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。然后,将该反应混合物在Celite®垫上过滤并且用DCM洗涤。将溶剂蒸发至体积100mL并且添加Et<sub>2</sub>O和庚烷。将溶剂在真空下蒸发以得到12.36g呈黄色固体状的残余物。将该残余物通过制备型LC(规则SiOH 50 $\mu$ m, 220g Grace, 流动相梯度从庚烷100%至庚烷80%, EtOAc 20%)进行纯化。将这些级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出9.88g呈白色粘性固体 (88%)的Int.5。

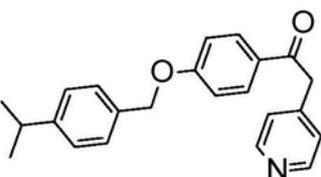
[0806] e-Co.1的合成:



[0807] 将4 (9.5g, 32.4mmol)、5 (22.8g, 64.7mmol)、 $K_3PO_4$  (27.5 g, 0.13mol) 在1,4-二噁烷 (165mL) 和 $H_2O$  (60mL) 中的混合物用 $N_2$ 小心吹扫。添加 $PCy_3$  (1.8g, 6.5mmol) 和 $Pd(OAc)_2$  (0.73g, 3.2mmol) 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。在 $80^\circ C$ 将该反应混合物搅拌18h。将该粗材料倾倒入水中并且添加EtOAc。将该混合物通过Celite®垫过滤。将该Celite®垫用DCM+MeOH的热溶液洗涤两次并且将该滤液蒸发至干燥,然后稀释于DCM (500mL) 中并且通过硅胶色谱法 (不规则SiOH 15-40 $\mu m$ , 400g, 流动相梯度从100% DCM至95%DCM, 5%MeOH, 0.1% $NH_4OH$ ) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干以给出6.4g第一残余物和2.25g第二残余物。将该第一残余物用MeOH洗涤, 过滤并且干燥以产生6.07g的 Co.1 (43%)。熔点: $264^\circ C$  (DSC)。将该第二残余物用MeOH洗涤, 过滤并且干燥以产生2.02g的Co.1 (95%纯的) (14%)。

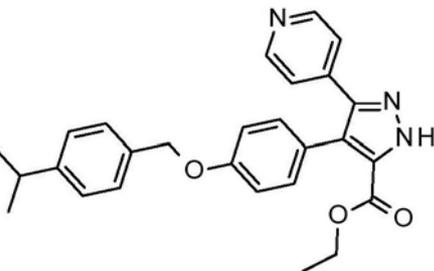
[0808] 实例A2:Co.1的制备 (第二方法)

[0809] a-Int.10的合成:



[0810] 在干烧瓶中, 在 $N_2$ 下, 将9 (4-[[4-(1-甲基乙基)苯基]甲氧基]-苯甲酸, 甲酯) (45g, 0.158mol) 和4-甲基吡啶 (16.9mL, 0.174mol) 在THF (350mL) 中的溶液冷却至 $0^\circ C$ 并且用LiHMDS (316.5mL, 0.317mol) 进行处理。(缓慢添加)。将该反应混合物在室温下搅拌 20h 并且用饱和的 $NH_4Cl$ 水溶液淬灭。添加EtOAc并且将该不溶性物质过滤, 用 $H_2O$ 洗涤然后用 $Et_2O$ 洗涤并且干燥以产生33.7g第一批的10 (62%)。将该有机层萃取并且蒸发。将该残余物从 $Et_2O$ 和 $H_2O$ 中结晶, 过滤并且干燥以给出17.22g第二批的Int.10 (31%)。将该有机层萃取并且蒸发以给出5.8g的残余物。将该残余物通过硅胶色谱法 (SiOH 35-40 $\mu m$ , 80g, 流动相梯度从100%DCM至98% DCM, 2%MeOH) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发以产生1.14g第三批Int.10 (2%) (总产率95%)。

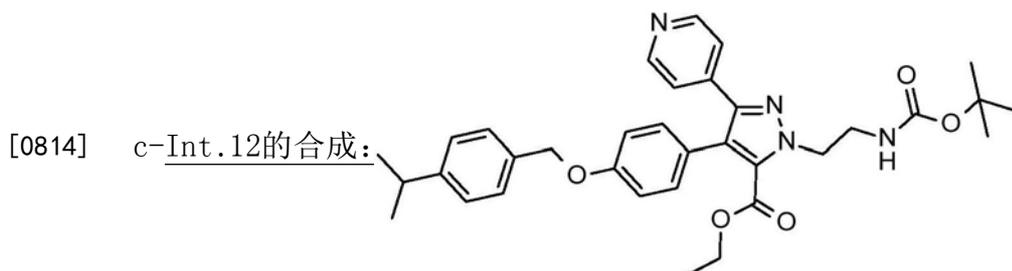
[0811] b-Int.11的合成:



[0812] 10的量被分成四份。

[0813] 向10 (93g, 0.269mol) 在ACN (837mL) 中的悬浮液中添加 DBU (68.5mL, 0.458mol) 和重氮乙酸乙酯 (45.3mL, 0.431mol)。将该混合物在室温下搅拌1h。将该混合物倾倒入饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液中并且用EtOAc萃取。将该水性混合物过滤, 将该滤液用EtOAc 洗涤并且将该

滤液残余物干燥以产生66.44g第一批Int.11 (56%)。将该有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并且蒸发以给出75g的残余物。将该残余物通过硅胶色谱法(不规则SiOH 35-40 $\mu$ m, 2x330g, 流动相梯度从100%DCM至95%DCM, 5%MeOH, 0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发以给出28.95g的第二批Int.11 (24%)。总产率:80%。

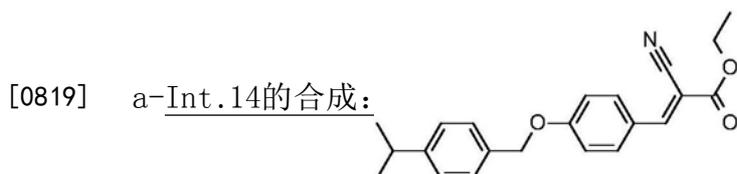


[0815] 在室温下在N<sub>2</sub>气流下,将DBAD (31.9g, 0.139mol) 分批添加至11 (51g, 0.116mol)、Boc-甘氨酸(27.9g, 0.173mol)、PPh<sub>3</sub> (36.4g, 0.139mol) 在THF (960mL) 中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌2h, 倾倒入H<sub>2</sub>O和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中并且用EtOAc萃取。将该有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并且蒸发至干燥以给出154g的残余物。将该残余物通过硅胶色谱法(不规则SiOH 35-40 $\mu$ m, 330g, 流动相梯度从100%DCM至97%DCM, 3%CH<sub>3</sub>OH, 0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出126.1g的残余物。将该残余物通过非手性SFC在(2-乙基吡啶6 $\mu$ m 150x21.2m, 流动相90%CO<sub>2</sub>, 10%MeOH)上进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出59.6g的Int.12 (88%)。

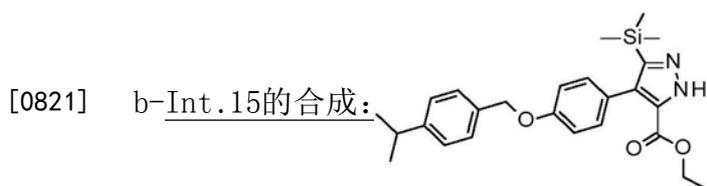
[0816] d-Co.1的合成:

[0817] 在80 $^{\circ}$ C将12 (54.6g, 0.093mol) 和HCl 3N (155mL, 0.465mol) 在ACN (1600mL) 中的溶液搅拌2h。将溶剂蒸发, 添加饱和的 NaHCO<sub>3</sub>水溶液并且将该混合物在室温下进行搅拌。将该有机层用 DCM萃取, 干燥(MgSO<sub>4</sub>) 并且浓缩。在室温下将该残余物用在MeOH (2700mL) 中的Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61g, 0.187mol) 搅拌3天。将该混合物过滤, 将该滤液用MeOH洗涤并且将该滤液残余物干燥以给出37.4g 的Co.1 (88%)。

[0818] 实例A3:Co.1的制备(第三方法)

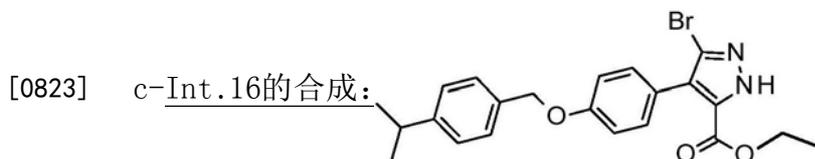


[0820] 向氰基乙酸乙酯(2.6mL, 24mmol) 在EtOH (15mL) 中的溶液添加13(4-[[4-(1-甲基乙基)苯基]甲氧基]-苯甲醛) (5.9g, 23mmol) 和哌啶(46.0 $\mu$ L; 0.46mmol)。将该混合物回流2h然后将其冷却至室温过夜。将形成的沉淀在玻璃料上过滤并且在真空下干燥以给出6.8g呈白色针状(84%)的Int.14。



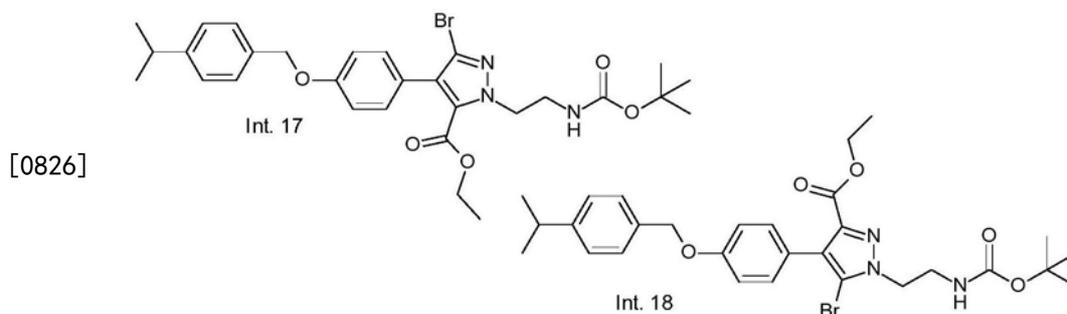
[0822] 在-78 $^{\circ}$ C在N<sub>2</sub>下向三甲基硅烷基重氮甲烷(40mL, 80mmol) 在干THF (100mL) 中的溶液逐滴添加nBuLi (50mL, 80mmol)。在-78 $^{\circ}$ C将该溶液搅拌30min并且在-78 $^{\circ}$ C将14 (18.6g,

53.33mmol) 在干THF (100mL) 中的溶液逐滴添加。将该溶液在 $-78^{\circ}\text{C}$ 搅拌1h 然后在室温下搅拌16h。添加EtOAc并且将该有机层用饱和的  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液洗涤两次,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并且在真空中蒸发以给出棕色残余物。将该残余物在二氧化硅上用97%DCM 3%MeOH 的混合物过滤进行纯化以给出16.6g的呈棕色残余物 (71%) Int. 15。

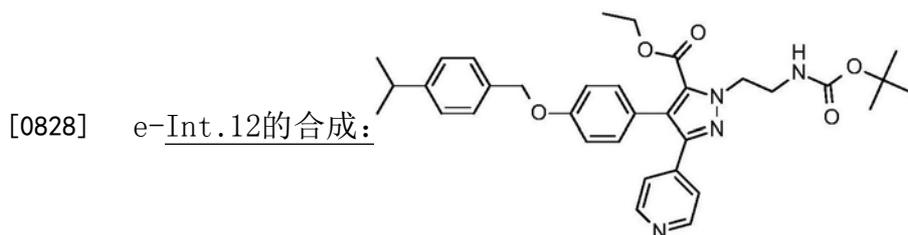


[0824] 向15 (3.8g, 8.7mmol) 在ACN (80mL) 中的混合物添加在 ACN (40mL) 中的NBS (1.63g, 9.1mmol) 并且将该浅棕色混合物在室温下搅拌18h。在真空中除去溶剂并且将EtOAc和饱和的 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液添加至该残余物。将该有机层分离,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出4.04g棕色油。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu\text{m}$ , 80g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度从80%庚烷, 20%EtOAc至70%庚烷, 30%EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出2.5g呈米色泡沫的Int. 16 (65%)。

[0825] d-Int.17和Int.18的合成



[0827] 向16 (1.4g, 3.2mmol)、Boc-甘氨酸醇 (0.76g, 4.7mmol) 和  $\text{PPh}_3$ supp. (1.5g, 4.7mmol) 在干THF (51mL) 中的混合物中添加 DBAD (1.1g, 4.7mmol)。将该混合物在室温下搅拌4h。将该混合物通过Celite<sup>®</sup>垫过滤,浓缩并且通过硅胶色谱法 (不规则SiOH 30  $\mu\text{m}$ ; 80g; 流动相70%庚烷, 30%EtOAc) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出2.35g的Int. 17 (按这样用于下一步骤中) 和0.24g的Int. 18。



[0829] 在舒伦克管中,将17 (0.3g, 0.51mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基L-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡啶 (314mg, 1.5mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0.43g, 2.0mmol) 在1,4-二噁烷 (1.4mL) 和 $\text{H}_2\text{O}$  (0.5mL) 中的混合物用 $\text{N}_2$ 小心脱气。添加 $\text{PCy}_3$  (30mg, 0.11mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (12mg, 0.054mmol) 并且将该反应混合物再次用 $\text{N}_2$ 吹扫。将该反应混合物在 $80^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜。将该粗材料溶解在水 (50mL) 中并且用DCM萃取。将该有机相进行干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并且在真空中蒸发。将该残余物通过硅胶色谱法 (不规则SiOH 15-40 $\mu\text{m}$ , 24g Interchim, 流动相梯度从98% DCM, 2%MeOH, 0.1% $\text{NH}_4\text{OH}$ 至96%DCM, 4%MeOH, 0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 进行纯化。将这些纯级分

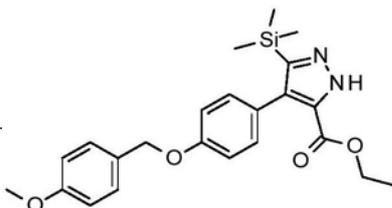
进行收集并且蒸发以给出0.166g 呈无色油状 (56%) 的Int. 12。

[0830] f-Co.1的合成:

[0831] 将12 (166mg, 0.28mmol) 和HCl 3N (0.47mL, 1.4mmol) 在 ACN (5mL) 中的水溶液中的混合物在80℃加热2h。将溶剂蒸发并且添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% (20mL) 的水溶液。将该混合物用DCM萃取, 干燥并且浓缩。将该残余物溶于MeOH中并且将形成的白色固体过滤并且干燥以给出27mg的第一批的Co.1 (22%)。将该滤液浓缩并且将该残余物用水洗涤。将在悬浮液中的该白色固体过滤并且干燥以产生74mg第二批的呈米黄色粉末状 (59%) 的Co.1。

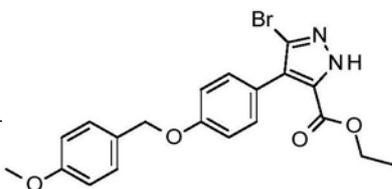
[0832] 实例A4:Co.1的制备 (第四方法)

[0833] a-Int. 20的合成:



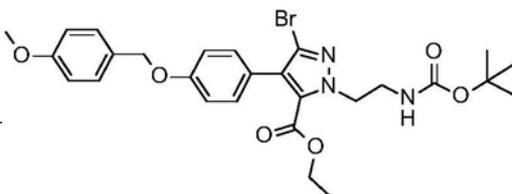
[0834] 在-78℃在N<sub>2</sub>下向三甲基硅烷基重氮甲烷 (17.1mL, 34.2mmol) 在干THF (40mL) 中的溶液里逐滴添加nBuLi (21.4mL, 34.2mmol)。将该溶液在-78℃搅拌30min并且在-78℃将19 (2-氰基-3-[4-[ (4-甲氧基苯基) 甲氧基] 苯基]-2-丙烯酸, 乙酯) (7.7g, 22.8mmol) 在干THF (60mL) 中的悬浮液逐滴添加。将该溶液在-78℃搅拌1h然后在室温下搅拌16h。添加EtOAc并且将该有机层用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤两次, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中蒸发以给出棕色固体。将该残余物在Et<sub>2</sub>O中研磨并且在玻璃料上过滤以给出4.59g的呈淡棕色固体 (47%) 的Int. 20。

[0835] b-Int. 21的合成:



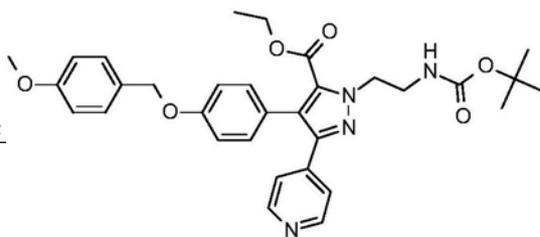
[0836] 向20 (9.2g, 21.67mmol) 在ACN (190mL) 中的悬浮液中添加在ACN (95mL) 中的NBS (3.86g, 21.67mmol) 并且在室温下将该淡棕色混合物搅拌18h。在真空中除去溶剂。将DCM和饱和的 NaHCO<sub>3</sub>水溶液添加至该残余物中。将该有机层分离, 用饱和的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%水溶液洗涤两次, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中蒸发以给出9.07g呈棕色固体状 (97%) 的Int. 21。

[0837] c-Int. 22的合成:



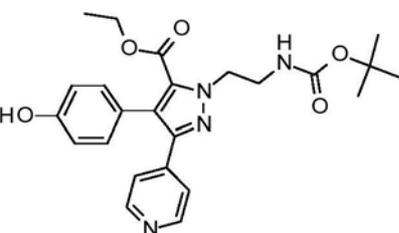
[0838] 向21 (2.0g, 4.6mmol)、Boc-甘氨酸 (1.1mL, 7.0mmol) 以及二苯基膦基聚苯乙烯 (2.2g, 7.0mmol) 在干THF (60mL) 中的悬浮液中添加DBAD (1.6g, 7.0mmol)。在室温下将该混合物搅拌 4h。将该溶液通过Celite®垫过滤, 将该聚合物用EtOAc洗涤并且将该滤液在真空中蒸发。将该残余物通过硅胶色谱法 (规则SiOH, 30 μm, 80g GraceResolv™, 流动相梯度从75%庚烷, 25%EtOAc至70%庚烷, 30%EtOAc) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出2.58g呈黄色固体的Int. 22, 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0839] d-Int.23的合成:



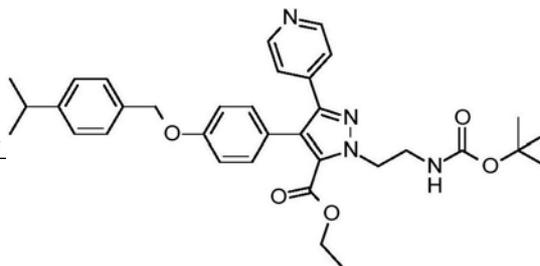
[0840] 将22 (2.5g, 4.4mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡啶 (2.7g, 13mmol)、 $K_3PO_4$  (3.7g, 17mmol) 在1,4-二噁烷 (11mL) 和蒸馏水 (4.) 中的混合物用 $N_2$ 小心脱气。添加 $PCy_3$  (256 mg, 0.91mmol) 和 $Pd(OAc)_2$  (103mg, 0.46mmol) 并且将该反应混合物用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在80°C搅拌过夜。将该粗材料溶解在水中 (100mL) 并且用DCM萃取。将该有机相经 $MgSO_4$ 干燥, 通过**Celite®**垫过滤并且在真空中蒸发。将该残余物通过硅胶色谱法 (不规则 $SiOH$  30 $\mu m$ , 80g, 流动相从40%庚烷, 60%EtOAc至20%庚烷, 80%EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出1.49g呈米黄色粉末状 (60%) 的Int.23。

[0841] e-Int.24的合成:



[0842] 将 $Pd/C$  (10%) (520mg, 0.49mmol) 添加至 $N_2$ 脱气的23 (1.4 g, 2.4mmol) 在EtOH (28mL) 中的溶液里。在室温下将该混合物在4巴的 $H_2$ 压力下氢化过夜。将该混合物通过用EtOAc、MeOH和 DCM洗涤的**Celite®**垫过滤。将这些合并的滤液浓缩。将该残余物 (863 mg) 通过硅胶色谱法 (规则 $SiOH$ ; 30 $\mu m$ , 40g, 流动相梯度从98% DCM, 2%MeOH, 0.1% $NH_4OH$ 至96% DCM, 4%MeOH, 0.1%  $NH_4OH$ ) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出160 mg呈无色油状 (14%) 的Int.24。

[0843] f-Int.12的合成:

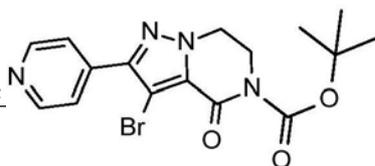


[0844] 向24 (158mg, 0.35mmol)、6 (79mg, 0.53mmol) 以及 $PPh_3$  (164mg, 0.53mmol) 在干THF (11mL) 中的混合物中添加DBAD (121mg, 0.53mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物通过**Celite®**垫过滤, 用DCM洗涤并且将该溶剂浓缩。将该残余物通过硅胶色谱法 (不规则 $SiOH$  15-40 $\mu m$ , 12g, 流动相梯度从98%DCM, 2%MeOH, 0.1% $NH_4OH$ 至94%DCM, 6% MeOH, 0.1% $NH_4OH$ ) 进行纯化以给出140mg的Int.12 (69%)。

[0845] 最终, Int.12与Co.1通过如实例A2.d或A3.e.中描述的类似的方法进行反应。

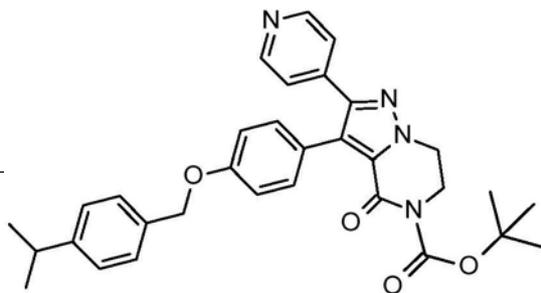
[0846] 实例A5:Co.70和Co.1的制备 (第五方法)

[0847] a-Int.25的合成:



[0848] 在室温向4 (7.5g, 34.1mmol)、DMAP (0.83g, 6.8mmol)、Et<sub>3</sub>N (14.3mL, 102mmol) 在 THF (170mL) 中的悬浮液中分批添加 (Boc)<sub>2</sub>O。将该反应混合物在室温下搅拌3小时。添加H<sub>2</sub>O 和DCM。将该有机层萃取,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则 SiOH 35-40 $\mu$ m, 120g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度从100%DCM至95%DCM 5%MeOH 0.1% NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出12.4g的Int.25 (92%)。

[0849] b-Co.70的合成:



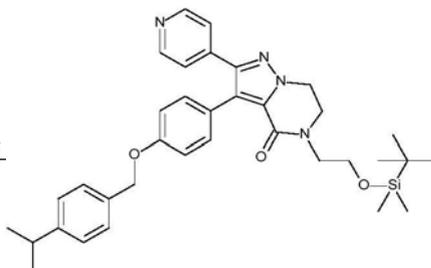
[0850] 将25 (29.4g, 74.8mmol)、5 (34.2g, 97.2mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (63.5g, 300mmol) 在1,4-二噁烷 (380mL) 和H<sub>2</sub>O (120mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫10min。然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6.1g, 7.5mmol) 并且用N<sub>2</sub>吹扫10min。将该反应加热至72 $^{\circ}$ C持续3h。将该混合物倾倒入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中并且用 EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 220g 35-40 $\mu$ m GraceResolv<sup>TM</sup>+300g 30 $\mu$ m Interchim, 流动相梯度从 100%DCM 至95%DCM, 5%MeOH, 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出两种级分:28g非纯的Co.70 和20.6g的Co.70。将该非纯的级分 (28g) 通过制备型LC (不规则 SiOH 220g+330g 35-40 $\mu$ m GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度从100% DCM至95%DCM, 5%MeOH, 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出11.14g的Co.70。总产率:31.7g 的Co.70 (79%)。

[0851] c-Co.1的合成:

[0852] 将Co.70 (34.6g, 64.2mmol) 和HCl 3N (215mL) 在ACN (1700 mL) 中的溶液加热至80 $^{\circ}$ C持续1h。添加冰并且将该混合物用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>碱化并且搅拌持续10min。将该混合物过滤,用H<sub>2</sub>O 洗涤然后用ACN 洗涤并且干燥以给出24.55g的Co.1 (87%)。熔点:262 $^{\circ}$ C (DSC)。

[0853] 实例A6:Co.2的制备 (第一方法)

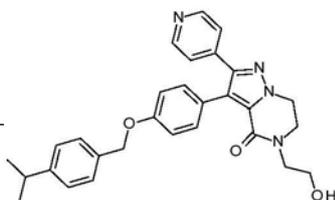
[0854] a-Int.27的合成:



[0855] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH (60%) (1.64g, 41mmol) 缓慢添加至 Co.1 (12g, 27.4mmol) 在DMF (180mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h。然后添加 (2-溴甲氧基)-叔-丁基二甲基硅烷 (7mL, 32.8mmol) 并且将该反应混合物搅拌15h。将该反应倾倒入水中中和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中并且

用EtOAc萃取。将该有机层蒸发至干燥。将该残余物用 DCM溶解,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC(不规则硅胶35-40 $\mu$ m,330g GraceResolv™,流动相梯度从100%DCM至95%DCM,5%MeOH,0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发以给出15.52g的Int.27(95%)。

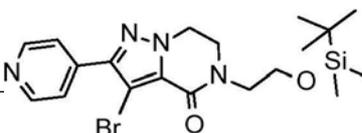
[0856] b-Co.2的合成:



[0857] 在室温将TBAF(1M,在THF中)(30.6mL,30.6mmol)逐滴添加至27(15.2g,25.5mmol)在THF(150mL)中的溶液中。将该混合物搅拌2天。将该混合物蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则硅胶SiOH 35-40 $\mu$ m,330g GraceResolv™,流动相梯度从100% DCM至95%DCM,5%MeOH,0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出11.9g的Co.2(97%)。

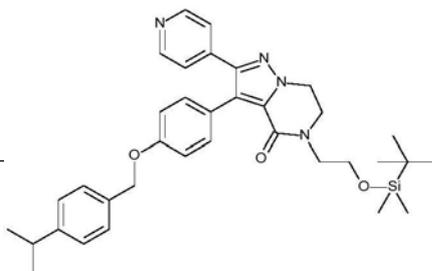
[0858] 实例A7:Co.2的制备(第二方法)

[0859] a-Int.28的合成:



[0860] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH(60%)(4.9g,123mmol)添加至4(30g,102mmol)在DMSO(450mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h。添加(2-溴甲氧基)-叔-丁基二甲基硅烷(26.35mL,123mmol)并且搅拌24h。将该混合物倾倒入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>饱和的水溶液中并且用 EtOAc萃取。将该有机层蒸发至干燥。将该残余物用DCM溶解,过滤并且将该滤液蒸发至干燥。将该残余物通过制备型Lc(不规则硅胶 35-40 $\mu$ m,330g GraceResolv™,梯度从100%DCM至95%DCM,5% MeOH,0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出37.3g的Int.28(81%)。

[0861] b-Int.27的合成:

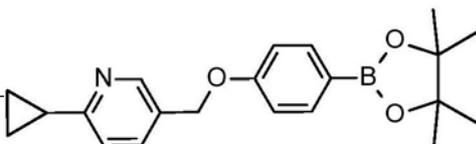


[0862] 将在1,4-二噁烷(270mL)和H<sub>2</sub>O(91mL)中的28(26g,57.6 mmol)、5(26.4g,74.9mmol)以及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(47g,230mmol)在封闭的反应器中用N<sub>2</sub>吹扫10min。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(4.7g,5.8mmol)并且用N<sub>2</sub>吹扫10min。将该混合物加热至82℃持续20h。将该反应混合物倾倒入饱和的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中并且用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 35-40 $\mu$ m,330g GraceResolv™,梯度从100%DCM至97% DCM,3%MeOH,0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出32g的Int.27(97%)。

[0863] c-Co.2的合成:与A6b相同的程序

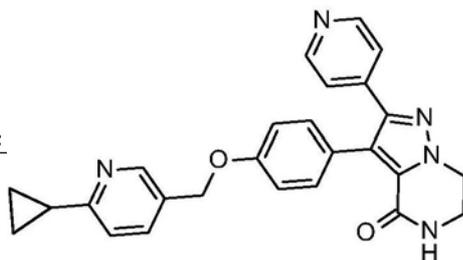
## [0864] 实例A8:Co.3的制备

## [0865] a-Int.30的合成:



[0866] 将DBAD (2.01g, 8.71mmol) 添加至7 (1.48g, 6.70mmol)、29 (6-环丙基-3-吡啶甲醇) (1.3g, 8.71mmol) 以及PPh<sub>3</sub>supp. (2.91 g, 8.71mmol) 在DCM (30mL) 中的混合物中。在室温在N<sub>2</sub>下将该反应混合物搅拌17h。将该溶液过滤并且将该残余的聚合物用DCM 洗涤。然后将该滤液在真空中蒸发以给出4.80g的残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μm, 50g Merck, 流动相梯度: 从庚烷100%至EtOAc 20%, 庚烷80%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出2.22g呈白色固体状 (94%) 的Int.30。

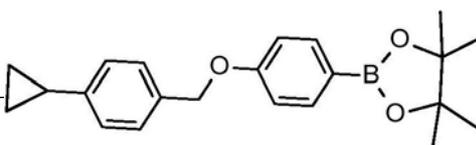
## [0867] b-Co.3的合成:



[0868] 在舒伦克管中, 将4 (0.3g, 1.02mmol)、30 (1.08g, 3.07mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.869g, 4.09mmol) 在1,4-二噁烷 (4.5mL) 和H<sub>2</sub>O (1.5mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (57mg, 0.205mmol) 和Pd (OAc)<sub>2</sub> (23mg, 102μmol) 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。然后将该舒伦克管密封并且在80℃将该反应混合物搅拌17h。将该粗材料溶解在水 (7mL) 中并且在玻璃料上过滤。将该灰色沉淀用水 (2x20mL) 洗涤并且用Et<sub>2</sub>O (2x40mL) 洗涤。将该固体进行收集以得到360mg 呈灰色固体状的残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 30g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 90%, MeOH 10%) 以给出260mg呈白色固体状 (58%) 的Co.3。熔点: 276℃ (DSC)。

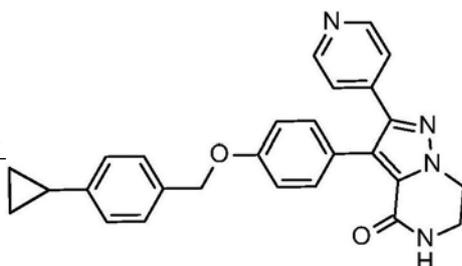
## [0869] 实例A9:Co.4的制备

## [0870] a-Int.32的合成:



[0871] 在N<sub>2</sub>下, 将DBAD (15.5g, 67mmol) 分批添加至31 (4-环丙基-苯甲醇) (10g, 67mmol)、7 (15g, 67mmol)、PPh<sub>3</sub> (17.7g, 67mmol) 在干THF (500mL) 中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将THF蒸发以给出64g呈黄色油状的残余物。将该粗残余物通过制备型LC (不规则SiOH 30μm 220+330g GraceResolv™, 流动相: 90%庚烷, 10%EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出19.7g呈白色固体状 (83%) 的Int.32。

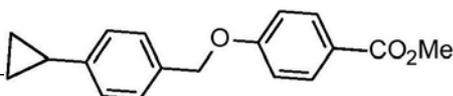
[0872] b-Co.4的合成:



[0873] 将4 (1g, 3.4mmol)、32 (2.39g, 6.8mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.9g, 13.6mmol) 在1,4-二噁烷 (17mL) 和H<sub>2</sub>O (6.2mL) 中的混合物用 N<sub>2</sub>小心吹扫。添加Pd (OAc)<sub>2</sub> (0.077g, 0.34mmol) 和PCy<sub>3</sub> (0.19 g, 0.68mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。在80℃将该反应混合物搅拌20h。将该混合物倾倒入水中并且添加EtOAc。将该混合物过滤出并且用DCM和MeOH洗涤。将这些不同的有机层放在一起,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出2.5g残余物。将该残余物通过制备型LC (规则的SiOH 30μm, 40g Interchim, 流动相梯度从100%DCM至95%DCM, 5%MeOH, 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出从MeOH结晶的残余物,过滤并且干燥以给出0.708g。将该产物通过制备型LC在 (不规则SiOH 15-40μm 30g MERCK, 流动相0.1%NH<sub>4</sub>OH, 98%DCM, 2% MeOH) 上进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出从Et<sub>2</sub>O结晶的600mg,过滤并且干燥以给出587mg的Co.4 (39%)。熔点:262℃ (dsc)。

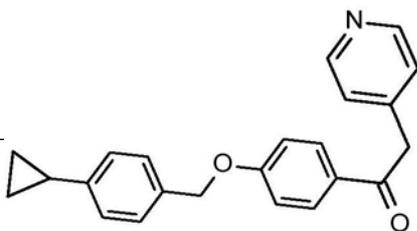
[0874] 实例A10:Co.5的制备

[0875] a-Int.34的合成:



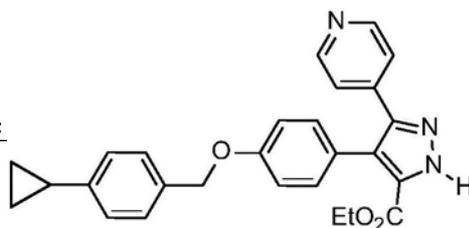
[0876] 向33 (3.94g, 25.9mmol)、31 (4.60g, 31.0mmol) 和二苯基膦基聚苯乙烯 (10.3g, 31.0mmol) 在干THF (40mL) 中的混合物中添加DBAD (7.15g, 31.0mmol)。在室温下将该混合物搅拌18h,然后在玻璃料上过滤并且将该固体用EtOAc洗涤。将该滤液在真空中蒸发以给出呈黄色固体状的残余物。将该残余物用Et<sub>2</sub>O研磨以给出 4.50g呈灰白色固体状 (62%) 的Int.34。

[0877] b-Int.35的合成:



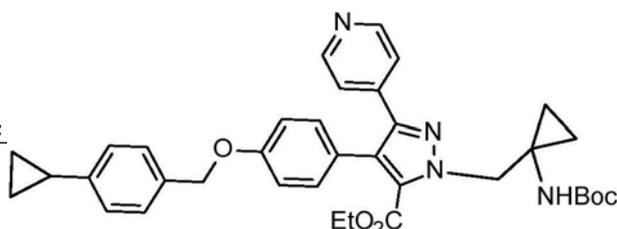
[0878] 在干烧瓶中在N<sub>2</sub>下,将34 (4.50g, 15.9mmol) 和4-皮考啉 (1.71 mL, 17.5mmol) 在THF (30mL) 中的溶液冷却至0℃并且用LiHMDS (47.8mL, 47.8mmol) 处理 (缓慢添加10min)。将该反应混合物在室温下搅拌17h并且用饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。将该不溶性物质过滤出,用Et<sub>2</sub>O洗涤并且在真空下干燥以给出4.52g呈黄色固体状 (83%) 的Int.35。

[0879] c-Int.36的合成:



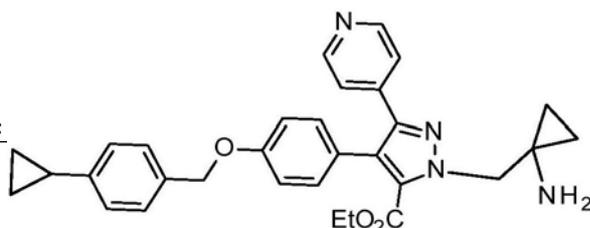
[0880] 向在密封管中的35 (4.50g, 13.1mmol) 在ACN (45mL) 中的悬浮液中添加DBU (1.96mL, 13.1mmol) 和重氮乙酸乙酯 (2.34mL, 22.3mmol)。在100℃将该混合物加热2h然后冷却至室温。在真空中除去溶剂并且将该残余物用DCM稀释。将该有机层依次用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液和水洗涤,干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中蒸发以给出棕色残余物。将该残余物溶解于DCM中并且将沉淀过滤以给出2.84g呈淡黄色固体状 (49%) 的Int.36。将该滤液通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 50g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 90%, MeOH 10%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出754mg呈黄色固体状 (13%) 的Int.36。总产率: 62%。

[0881] d-Int.37的合成:



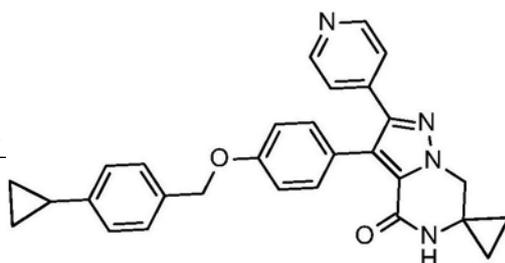
[0882] 向36 (0.615g, 1.40mmol)、1-(boc-氨基) 环丙基甲醇 (0.275g, 1.47mmol) 以及二苯基膦基聚苯乙烯 (0.933g, 2.80mmol) 在干THF (12mL) 中的混合物中添加DBAD (0.644g, 2.80mmol)。在室温下将该混合物搅拌72h。然后通过玻璃料过滤并且用EtOAc洗涤。将该滤液在真空中蒸发以给出1.54g黄色油。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 50g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 60%, EtOAc 40%) 以给出636mg呈白色泡沫状 (75%) 的 Int.37。

[0883] e-Int.38的合成:



[0884] 向37 (0.636g, 1.05mmol) 在1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加在二噁烷 (2.10mL, 8.36mmol) 中的HCl 4M。在室温下将该溶液搅拌18h并且然后倾倒入Et<sub>2</sub>O中。将该沉淀通过玻璃料过滤以给出584mg呈白色固体状 (100%) 的Int.38。

[0885] f-Co.5的合成:



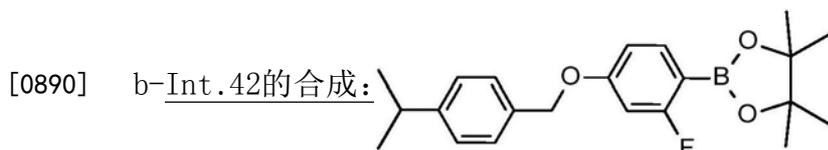
[0886] 向38 (0.584g, 1.07mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.75g, 5.36mmol)

并且在室温下将该混合物搅拌4h。在真空中除去溶剂并且将水(25mL)和DCM(25mL)添加至该残余物中。分离各层并且将该水层用DCM(25mL)萃取。将这些有机层组合,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤出并且在真空中蒸发以给出419mg呈白色固体状(85%)的Co.5。熔点:239°C(DSC)。

[0887] 实例A11:Co.6的制备

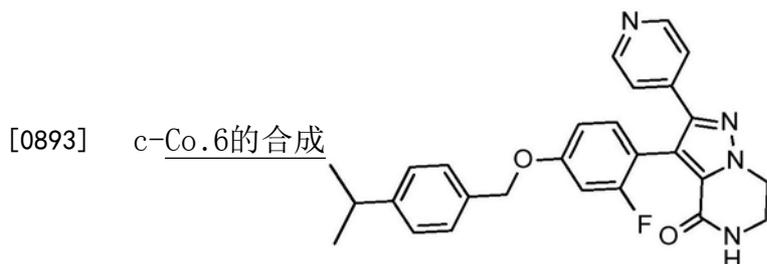


[0889] 在N<sub>2</sub>下,将40(4-溴-3-氟苯酚)(11g,58mmol)在ACN(150 mL)中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(16g,117mmol)和8(4-异丙基苄基溴)(9.7mL,58mmol)处理并且将该反应混合物回流搅拌2h。将该溶液过滤并且浓缩以给出18.9g的Int.41,无色油(100%),将其按这样用于下一步骤中。



[0891] 第一种方法:在密封管中,将41(1.00g,3.09mmol)、KOAc(0.911g,9.28mmol)、BisPin(0.943g,3.71mmol)在DME(9mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.253g,0.309mmol)并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。在100°C将该反应混合物搅拌17h。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤(一次)并且用盐水洗涤(3x)。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出2.00g棕色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μm,50g,MERCK,流动相梯度从100%庚烷至80%庚烷,20%EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出903mg的Int.42,无色油(79%)。

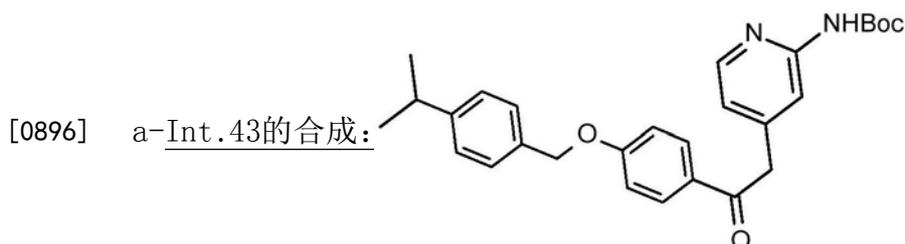
[0892] 第二方法:向39(4-羟基-2-氟苯基硼酸频哪醇酯)(1.10g,4.62 mmol)在ACN(45mL)中的溶液中添加8(0.985g,4.62mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.28g,9.24mmol)。在80°C将该反应加热持续2h并且冷却至室温。将该混合物在玻璃料上过滤并且在真空中蒸发以给出1.78 g的Int.42,无色油,将其结晶呈白色固体(100%)。将Int.42不经进一步纯化而用于下一个步骤。



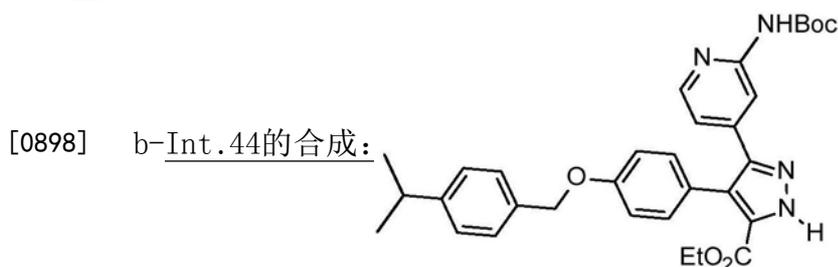
[0894] 在微波管中,将4(0.594g,2.0mmol)、42(1.5g,4.0mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.72g,8.1mmol)在1,4-二噁烷(9.0mL)和H<sub>2</sub>O(3.2mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.166g,202μmol)并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。在80°C将该反应混合物加热过夜。将该粗材料稀释于DCM中并且用饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以得到棕色油。将该油通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,40g GraceResolv™,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 97%,MeOH 3%)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂

蒸发至干燥以给出905mg,米黄色固体,将其从MeOH中结晶,用Et<sub>2</sub>O洗涤,过滤并且干燥以给出560mg呈白色粉末状(61%)的Co.6。熔点271°C (dsc)。

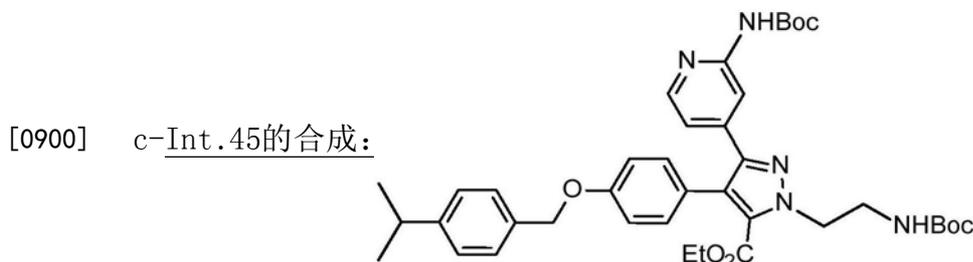
[0895] 实例A12:Co.7的制备



[0897] 在0°C将9(2.0g,7.0mmol)和2-(4-甲基-2-吡啶基)-亚胺二碳酸,1,3-双(1,1-二甲基乙基)酯(2.17g,7.0mmol)在干THF(20mL)中的溶液用LiHMDS(14mL,14mmol)处理(添加10min)。在0°C搅拌1h后,允许该反应加温至室温并且搅拌17h。将该反应用10%饱和NH<sub>4</sub>Cl(50mL)溶液淬灭。将该混合物用取DCM萃取。将这些有机层进行收集并且在真空中蒸发并且将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,80g GraceResolv™,流动相梯度:庚烷/EtOAc 从80/20至60/40)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发以给出1.98g的Int.43,白色固体(61%)。

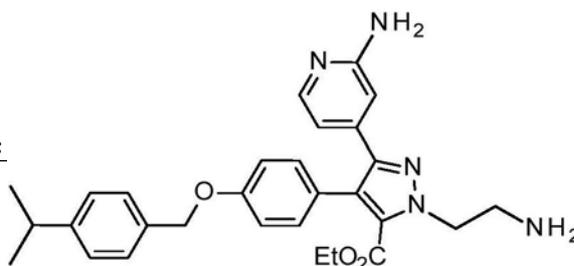


[0899] 在密封管中向43(1.0g,2.1mmol)在ACN(7.7mL)中的悬浮液中添加DBU(0.33mL,2.2mmol)和重氮乙酸乙酯(0.39mL,3.7mmol)。在100°C将该混合物加热2h然后冷却至室温。在真空中除去溶剂并且将该残余物稀释于EtOAc中。将该有机层用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤出并且在真空中蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,40g GraceResolv™,在真空中蒸发,从70%庚烷,30%EtOAc至60%庚烷,40%EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出504mg的Int.44,米黄色粉末(42%)。



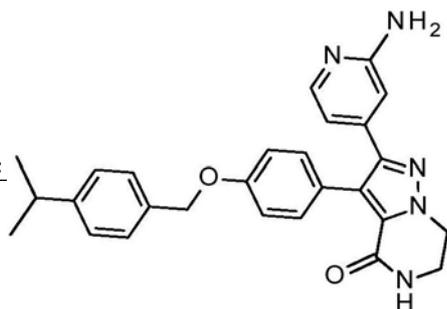
[0901] 向44(0.428g,0.77mmol)、Boc-甘氨酸(0.149g,0.92mmol)以及PPh<sub>3</sub>(0.242g,0.92mmol)在干THF(20mL)中的混合物中添加DBAD(0.212g,0.92mmol)。将该混合物在室温下搅拌4h。将该混合物浓缩并且将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μm,40g GraceResolv™,流动相:70%庚烷,30%EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出0.55g呈白色固体(100%)状的Int.45。

[0902] d-Int.46的合成:



[0903] 在80℃将45 (0.75g, 1.1mmol)、HCl (3N) (1.8mL, 5.4mmol) 在ACN (19mL) 中的溶液搅拌3h。将ACN浓缩, 添加10%的水性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>并且将该混合物用DCM萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中蒸发以给出0.49g的Int.46, 白色固体 (92%)。

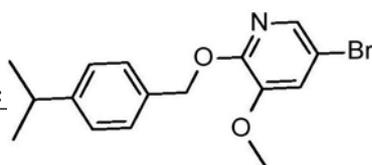
[0904] e-Co.7的合成:



[0905] 向46 (0.49g, 0.98mol) 在MeOH (28mL) 的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.6g, 4.9mmol) 并且在室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物过滤, 将该白色固体收集并且干燥以给出0.28g的Co.7, 白色固体 (63%)。熔点: 267℃ (dsc)。

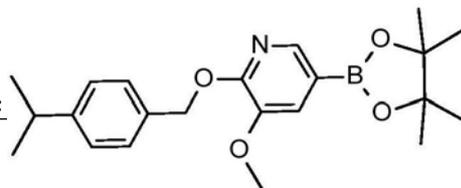
[0906] 实例A13: Co.8的制备

[0907] a-Int.47的合成:



[0908] 在0℃在N<sub>2</sub>下将NaH 60% (0.275g, 6.87mmol) 添加至搅拌的6 (0.967g, 6.44mmol) 和5-溴-2-氯-3-甲氧基吡啶 (0.955g, 4.29mmol) 在干THF (16mL) 中的悬浮液中。在0℃在N<sub>2</sub>下将该混合物搅拌 10min, 并且密封该小瓶。使用具有输出功率从0至400W范围的一个单模微波 (微波反应器引发者60 (Biotage Initiator EXP 60)), 将该反应混合物在110℃下搅拌 140min. [固定的保持时间]。将该粗混合物用水淬灭并且用EtOAc进行萃取。将有机层分离, 用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将该固体残余物通过用MeOH 研磨进行纯化, 过滤并且用MeOH洗涤, 以给出0.785g的Int.47, 白色固体 (54%)。

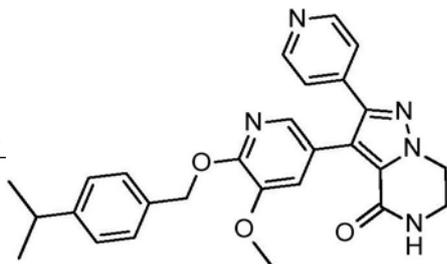
[0909] b-Int.48的合成:



[0910] 在密封管中, 将47 (751mg, 2.23mmol)、BisPin (681mg, 2.68 mmol) 以及KOAc (658mg, 6.70mmol) 在DME (12.5mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (183mg, 0.223mmol) 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。在100℃将该反应混合物搅拌17h。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将该有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中蒸发以

给出572mg的固体。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 50g, Merck, 流动相梯度: 从100%庚烷至60%庚烷, 40%EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出335mg的Int. 48, 固体(39%)。

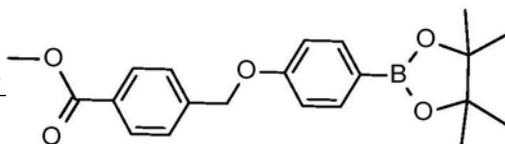
[0911] c-Co.8的合成:



[0912] 将4(128mg, 0.437mmol)、48(335mg, 0.874mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(371mg, 1.75mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和H<sub>2</sub>O(1mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PCy<sub>3</sub>(25mg, 87 $\mu$ mol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(10mg, 43.7 $\mu$ mol)并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫,并且在80 $^{\circ}$ C搅拌15h。将该粗材料用水处理并且用DCM进行萃取。将该有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出黑色固体。将该固体通过制备型LC在(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 24g Grace, 流动相梯度: 从100%DCM至8%MeOH, 92%DCM)上进行纯化。将这些级分进行组合并且在真空中除去溶剂以给出146mg白色固体。将该固体反相法在(X-Bridge-C18 5 $\mu$ m 30\*150mm, 流动相: 梯度从40%甲酸0.1%, 60%MeOH至100%MeOH)进行纯化。将这些纯级分进行分离并且在真空中浓缩以产生110mg的Co.8, 白色固体(54%)。熔点135 $^{\circ}$ C(dsc)。

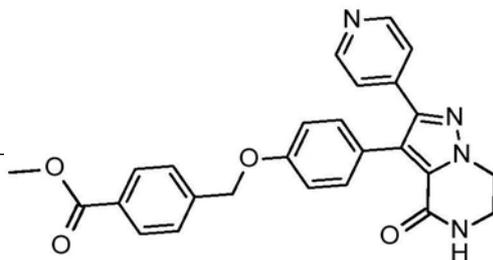
[0913] 实例A14: 的制备Co.9a和9的制备

[0914] a-Int.49的合成:



[0915] 在室温下将在ACN(20mL)中的7(1.1g, 4.85mmol)、甲基 4-(溴甲基)苯甲酸酯(1.1g, 4.8mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1g, 7.2mmol)搅拌8h。然后,将该混合物用水处理并且用EtOAc萃取。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出固体。将该固体通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 40g Grace, 流动相: 70%庚烷, 30% EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出1.5g的Int. 49(87%)。

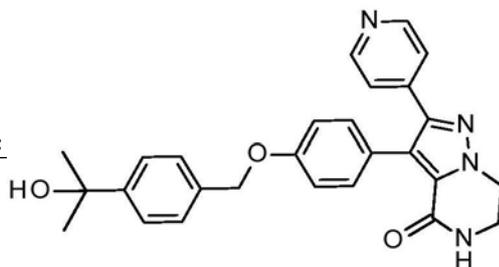
[0916] b-Co.9a的合成:



[0917] 在密封管中,将4(438mg, 1.5mmol)、49(0.5g, 1.3mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.1g, 5.4mmol)在1,4-二噁烷(8mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PCy<sub>3</sub>(80mg, 0.28mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(32mg, 0.1mmol)并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。在80 $^{\circ}$ C将该反应混合物搅拌8h。添加水和DCM,将该混合物萃取,将该有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出0.8g残余物。将该残余物通过制备型LC在(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 30g Merck, 流动相: 0.1%NH<sub>4</sub>OH, 96%DCM, 4%MeOH)上进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干

燥以给出250mg的Co.9a。(41%，dsc熔点:254℃)。

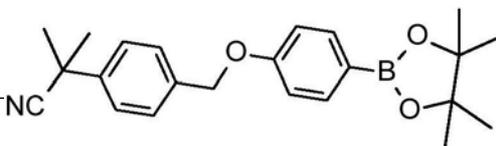
[0918] c-Co.9的合成:



[0919] 在N<sub>2</sub>下在0℃下将MeMgCl (0.567mL, 1.68mmol) 添加至Co.9a (153mg, 0.337mmol) 在THF (5mL) 中的搅拌悬浮液中。将该混合物在0℃下搅拌5分钟并且然后将其加温至室温并且搅拌2h。将该反应混合物用10%NH<sub>4</sub>Cl的溶液淬灭,并且用EtOAc处理并且用 MeOH/DCM (90:10) 的混合物处理。将该有机层分离,用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空下浓缩以得到143mg白色固体。将该固体通过用DCM研磨进行纯化,过滤并且用DCM洗涤,以给出固体,将其在真空下干燥。将该残余物 (100mg) 通过非手性SFC (二乙氨基丙基5μm 150x21.2mm; 流动相梯度: 从0.3% iPrNH<sub>2</sub>, 80% CO<sub>2</sub>, 20% MeOH至0.3% iPrNH<sub>2</sub>, 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH) 进行纯化。将这些级分进行收集并且在真空下浓缩以产生74mg, 将其通过反相 (X-Bridge-C18 5μm 30\*150mm; 流动相梯度: 从80% (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.5% 水溶液), 20% ACN至100% ACN) 进行纯化。将这些级分进行收集并且在真空下浓缩以给出28mg固体残余物。将得到的固体悬浮于ACN和水 (20/80) 中, 冻结并且在真空下干燥以得到20mg的 Co.9, 白色固体 (13%)。熔点: 290℃ (dsc)。

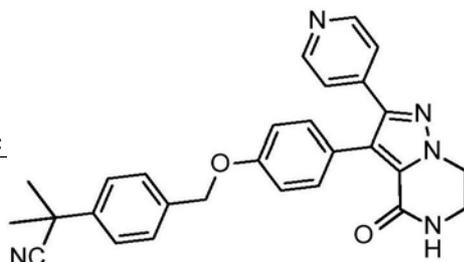
[0920] 实例A15: Co.10的制备

[0921] a-Int.51的合成:



[0922] 向7 (2.5g, 11.3mmol)、2-[4-(羟基甲基)苯基]-2-甲基丙腈 (1.8g, 10.3mmol), PPh<sub>3</sub>supp (3.8g, 12.3mmol) 在干DCM (50mL) 中的悬浮液中添加DBAD (2.8g, 12.3mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌18h。将该混合物通过Celite®过滤, 用DCM洗涤并且将该滤液蒸发至干燥。将该残余物 (7g) 通过制备型LC (不规则SiOH 35-40μm, 90g GraceResolv™, 梯度从95%庚烷, 5% EtOAc至80%庚烷, 20% EtOAc) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出2.1g的Int.51 (54%)。

[0923] b-Co.10的合成:

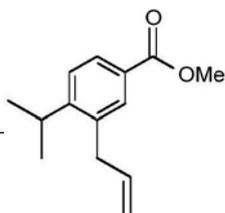


[0924] 将4 (400mg, 1.36mmol)、51 (0.77g, 2mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.16g, 5.46mmol) 在1,4-二噁烷 (7mL) 和H<sub>2</sub>O (3mL) 中的混合物用 N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (80.4mg, 0.29mmol) 和Pd(OAc)<sub>2</sub> (32mg, 0.14mmol) 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。在80℃将该反应混合物搅拌8h。将该粗材料倾倒入水中并且添加EtOAc。将该混合物通过Celite®过滤。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干

干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出1.5g的淡黄色固体。将该固体溶于Et<sub>2</sub>O中,将该沉淀过滤出并且在真空下干燥以给出700mg残余物。将该残余物通过制备型 LC在(稳定性二氧化硅5 μm 150x30.0mm,流动相梯度:从 NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.2/98/2至NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.8/92/8)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出从Et<sub>2</sub>O结晶的250mg,过滤并且干燥以给出210mg的Co.10 (33%)。熔点: 280°C (dsc)。

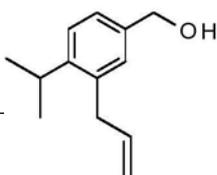
[0925] 实例A16:Co.11的制备

[0926] a-Int.52的合成:



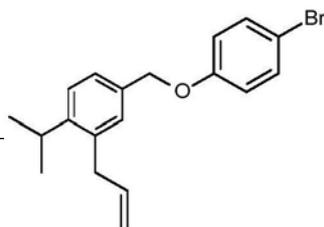
[0927] 向3-溴-4-(1-甲基乙基)-苯甲酸,甲酯(1.2g,4.7mmol)在于N<sub>2</sub>下脱气的干DMF(36mL)中的溶液中添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(270mg,0.23 mmol)和烯丙基三-N-丁基锡(1.85g,5.6mmol)。将该混合物用 N<sub>2</sub>再次冲洗5min并且在80°C加热过夜。冷却后,将该混合物在EtOAc 和盐水之间分配,并且将该有机层用盐水洗涤两次,干燥并且浓缩以给出3.5g黄色油。将该油通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 80g,GraceResolv™,流动相梯度:从95%庚烷,5%EtOAc至90%庚烷,10%EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出900mg的Int.52,无色油(88%)。

[0928] b-Int.53的合成:



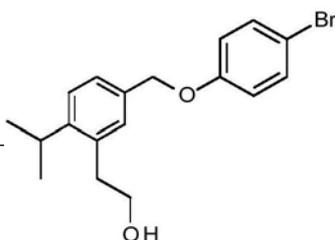
[0929] 在0°C在N<sub>2</sub>下将在干THF(6.5mL)中的52(900mg,4.1mmol) 逐滴添加至LAH(188mg,4.9mmol)在干THF(6.5mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌30min。添加H<sub>2</sub>O(1mL)然后缓慢添加DCM 添加并且搅拌20min。将该混合物在Celite®上过滤并且将该滤液经 MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出845mg的Int.53,无色油(100%)。

[0930] c-Int.54的合成:



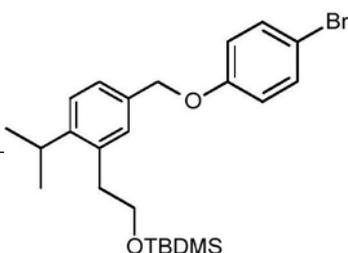
[0931] 向53(6.52g,34mmol)、4-溴苯酚(5.9g,34mmol)以及PPh<sub>3</sub>(9.0g,34mmol)在干THF(210mL)中的混合物中添加DBAD(7.9 g,34mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。将该溶液在真空中蒸发以给出35g黄色油。将该残余物通过制备型LC(规则SiOH,30μm,330g GraceResolv™,流动相梯度:从95%庚烷,5%EtOAc至90%庚烷,10%EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出9.6g的Int.54,淡黄色油(81%)。

[0932] d-Int.55的合成:



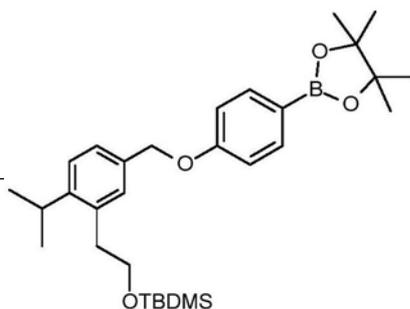
[0933] 将54 (2.0g, 5.8mmol) 在MeOH (23mL) 中的溶液冷却至-78℃。使臭氧鼓泡通过该溶液直到形成红色 (15min)。过量的臭氧用N<sub>2</sub>吹扫排出并且将该残余物在EtOAc和10%水性NH<sub>4</sub>Cl之间分配。将该有机层用盐水洗涤两次, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并且浓缩以给出2.2g无色油。将该粗产物通过制备型LC (不规则SiOH 30μm, 40g Interchim, 流动相梯度从80%庚烷, 20% EtOAc至70%庚烷, 30% EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出1.21g的 Int.55 (60%, 无色油)。

[0934] e-Int.56的合成:



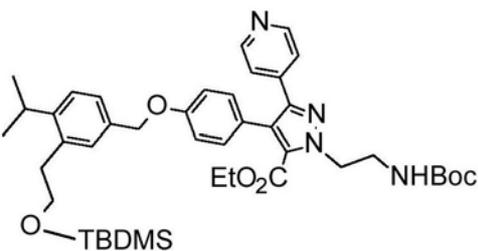
[0935] 在室温下在N<sub>2</sub>下, 将TBDMS-Cl (0.77g, 5.1mmol) 添加至55 (1.2g, 3.4mmol) 和咪唑 (0.70g, 10mmol) 在干DCM (33mL) 中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌75min。将该反应混合物用水淬灭并且用DCM萃取。将该有机层滗析, 用水洗涤然后用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出1.69g的Int.56 (100%, 无色油)。将该产物按这样用于下一步骤。

[0936] f-Int.57的合成:



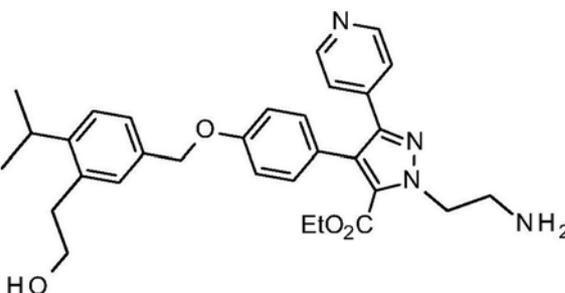
[0937] 在微波管中, 将56 (1.69g, 3.6mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1g, 11mmol)、BisPin (1.4g, 5.5mmol) 在DME (11mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.30g, 0.36mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。将该反应混合物在100℃搅拌过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤 (一次) 并且用盐水洗涤 (3次)。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 在 Celite® 上过滤并且在真空中蒸发以给出3.3g 棕色油。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 80g, Interchim, 流动相梯度: 从95%庚烷, 5% EtOAc, 至90%庚烷, 10% EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出1.2 g的Int.57 (65%, 无色油)。

[0938] g-Int.58的合成:



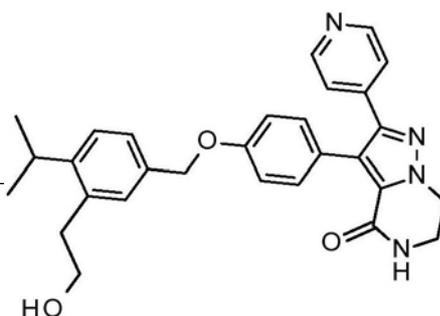
[0939] 在微波管中,将3 (0.86g, 2.0mmol)、57 (1.2g, 2.35mmol)、 $K_3PO_4$  (1.2g, 5.9mmol) 在1,4-二噁烷 (8.6mL) 和 $H_2O$  (3.1mL) 中的混合物用 $N_2$ 小心吹扫。添加 $PdCl_2$  (dppf) (0.16g, 0.20mmol) 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。在80°C将该反应混合物加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤 (一次) 并且用盐水洗涤 (3次)。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥,在Celite®上过滤并且在真空中蒸发以给出残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则 $SiOH$  30  $\mu m$ , 40g, Interchim, 流动相: 60%庚烷, 40%EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出1.1g的Int.58 (76%)。

[0940] h-Int.59的合成:



[0941] 在80°C将58 (1.1g, 1.5mmol)、 $HCl$  3N (2.5mL, 7.4mmol) 在ACN (26mL) 中的溶液搅拌2h。将该混合物浓缩,并且添加 $NaHCO_3$ 饱和溶液 (25mL) 并且将该混合物在室温下搅拌15min并且用DCM萃取。将该有机层分离,干燥并且浓缩以给出780mg的Int.59 (100%)。将残余物按这样用于下一步骤中。

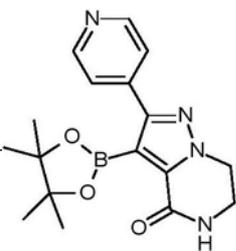
[0942] i-Co.11的合成:



[0943] 向59 (780mg, 1.5mmol) 在MeOH (42mL) 的溶液中添加 $CS_2CO_3$  (2.4g, 7.4mmol) 并且在室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物过滤并且将该白色固体收集并且干燥以给出180mg。将该滤液浓缩并且溶于DCM中并且用盐水洗涤一次,经 $MgSO_4$ 干燥并且浓缩。将该粗产物通过制备型LC (不规则 $SiOH$  30 $\mu m$ , 25g Interchim, 流动相梯度从DCM/MeOH/ $NH_4OH$  97/3/0.1至96/4/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出460mg白色固体。将该固体在 $Et_2O$ 中洗涤,干燥并且添加至该第一固体中以给出500mg。将该固体从异丙醇中结晶,过滤并且干燥以给出470mg的Co.11,白色固体 (66%)。熔点: 195°C (dsc)。

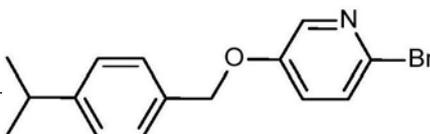
[0944] 实例A17:Co.12的制备

[0945] a-Int.60的合成:



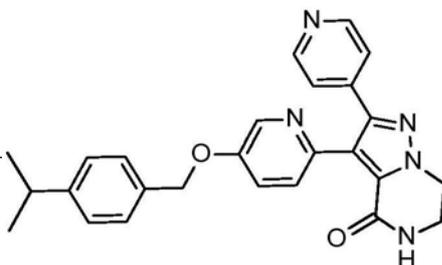
[0946] 将4 (800mg, 2.73mmol) 在THF (16mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。在0℃添加在THF (5.5mL, 10.9mmol) 中异丙基氯化镁并且然后在室温下将该反应混合物搅拌4h。在0℃添加异丙基硼酸频哪醇酯 (2.3mL, 10.9mmol) 并且在室温下将该反应混合物搅拌 90min。将该溶液稀释于DCM和水中并且用DCM萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中蒸发以给出915mg的Int.60, 白色固体 (99%)。

[0947] b-Int.61的合成:



[0948] 在室温下将2-溴-5-羟基吡啶 (800mg, 4.60mmol) 在ACN (6mL) 和DMF (2mL) 中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (763mg, 5.52mmol) 和8 (0.833 mL, 4.83mmol) 处理。将该反应混合物在室温搅拌16h。然后添加水和EtOAc, 并且将该有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中蒸发以得到固体。将该固体通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 80g Grace, 流动相梯度: 从庚烷100%至庚烷50%, EtOAc 50%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出840mg的Int.61 (60%)。

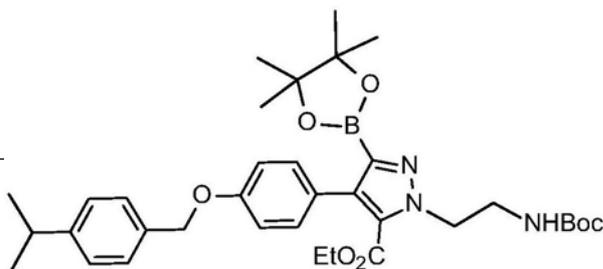
[0949] c-Co.12的合成:



[0950] 将60 (417mg, 1.23mmol)、61 (751mg, 2.45mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (781mg, 3.68mmol) 在THF (5mL) 和H<sub>2</sub>O (5mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加预催化剂 (96mg, 123μmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。将该反应混合物在室温下搅拌18h。将该粗材料溶解在水 (20mL) 中并且用EtOAc萃取 (2x40mL)。将该有机层分离并且在真空中蒸发。将该残余物 (500mg黄色油) 通过制备型 LC (不规则SiOH 15-40μm, 30g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 90%, MeOH 10%) 进行纯化以给出290mg的Co.12, 白色固体 (54%)。熔点: 84℃ (DSC)。

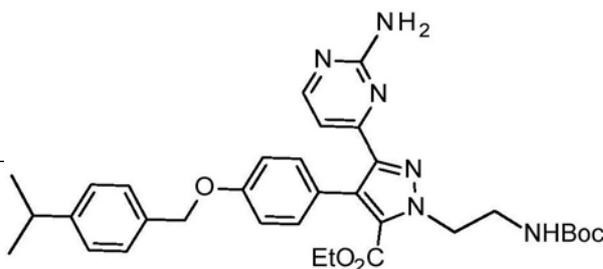
[0951] 实例A18: Co.13的制备

[0952] a-Int.62的合成:



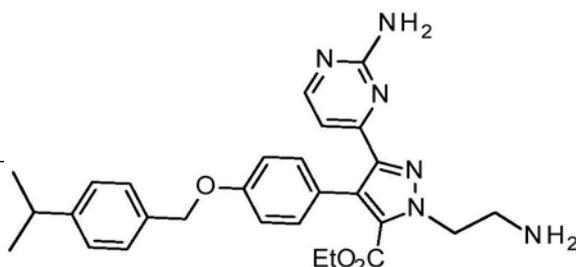
[0953] 在20mL微波管中,将17 (1.67g, 2.85mmol)、K0Ac (0.84g, 8.5mmol)、BisPin (1.1g, 4.3mmol) 在DME (8mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (233mg, 0.29mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。将该反应混合物在100℃搅拌过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤(一次)并且用盐水洗涤(两次)。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,在 Celite® 上过滤并且在真空中蒸发以给出棕色油。将该油通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 40 g, GraceResolv™, 流动相梯度: 从70%庚烷, 30%EtOAc至50%庚烷, 50%EtOAc) 进行纯化。将这些级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出630mg的Int. 62和另一产物(最初的17无溴)的混合物。将该混合物按这样用于下一步骤中。

[0954] b-Int. 63的合成:



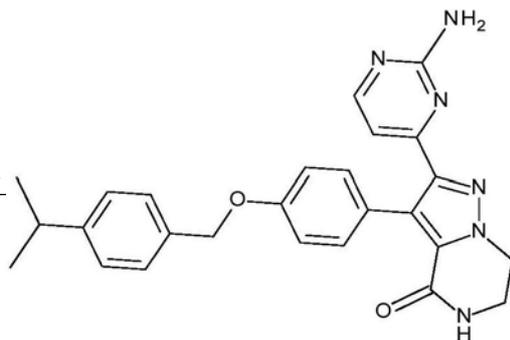
[0955] 将62 (不纯的) (630mg, 0.99mmol)、2-氨基-4-溴嘧啶 (173 mg, 0.99mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (633mg, 2.98mmol) 在1,4-二噁烷 (2.5mL) 和H<sub>2</sub>O (1.1mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心脱气。添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (47mg, 0.21mmol) 和PCy<sub>3</sub> (29mg, 0.10mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。将该反应混合物在80℃搅拌过夜。将该粗材料溶解在水 (30mL) 中并且用DCM萃取 (2x)。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,通过 Celite® 垫过滤并且在真空中蒸发以给出800mg黄色油。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 30μm, 40g Interchim, 流动相梯度从98%DCM, 2%MeOH, 0.1% NH<sub>4</sub>OH至95%DCM, 5%MeOH, 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出170mg的Int. 63, 黄色油 (28%)。

[0956] c-Int. 64的合成:



[0957] 在80℃将63 (0.2g, 0.33mmol)、HCl 3N (0.55mL, 7.4mmol) 在ACN (6mL) 中的溶液搅拌2h。将ACN浓缩,并且缓慢添加NaHCO<sub>3</sub>的饱和溶液 (50mL) 并且将该混合物用DCM萃取,经MgSO<sub>4</sub>干燥并且浓缩至干燥以给出135mg的Int. 64 (81%)。将该残余物按这样用于下一步骤中。

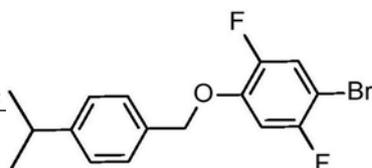
[0958] d-Co.13的合成:



[0959] 向64 (0.14g, 0.28mmol) 在MeOH (8mL) 的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.46g, 1.4mmol) 并且在室温下将该混合物搅拌3天。将该混合物浓缩并且溶于DCM中, 将该固体过滤并且将该滤液浓缩以给出162 mg残余物。将该残余物通过制备型LC在(稳定性二氧化硅5μm 150x30.0mm), 流动相(梯度从NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.2/98/2至 NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 1/90/10) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出9mg的Co.13, 白色固体(7%)。

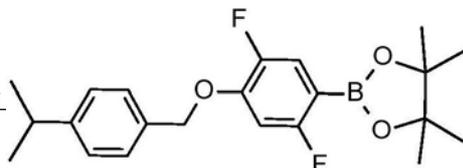
[0960] 实例A19:Co.14的制备

[0961] a-Int.65的合成:



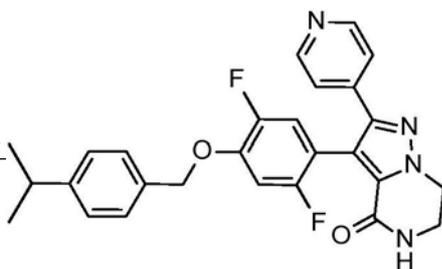
[0962] 在N<sub>2</sub>下, 将4-溴-2,5-二氟苯酚(12g, 58mmol) 在ACN (150mL) 中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16g, 117mmol) 和8 (9.7mL, 58mmol) 处理并且将该反应混合物回流搅拌2h。将该溶液过滤并且浓缩以给出20g 的Int.65, 无色油(100%)。将该产物按这样用于下一步骤中。

[0963] b-Int.66的合成:



[0964] 在舒伦克管中, 65 (10.0g, 29mmol)、K<sub>2</sub>OAc (8.6g, 88mmol)、BisPin (11g, 44mmol) 在无水的DME (150mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (2.4g, 2.9mmol) 并且将该反应混合物用 N<sub>2</sub>再次吹扫。将该反应混合物在100℃搅拌过夜。将该反应混合物用 EtOAc稀释并且用水洗涤(1x) 并且用盐水洗涤(2x)。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并且在真空中蒸发以给出棕色油。将该油通过制备型 LC(不规则SiO<sub>2</sub> 15-40μm, 330g, GraceResolve™, 流动相: 庚烷 90%, EtOAc 10%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出10.9g 的Int.66, 黄色油(96%)。

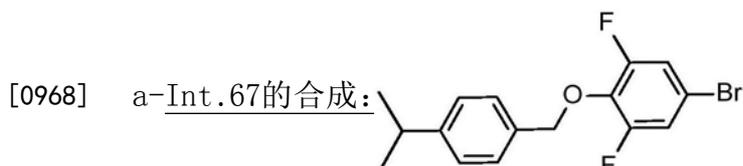
[0965] c-Co.14的合成:



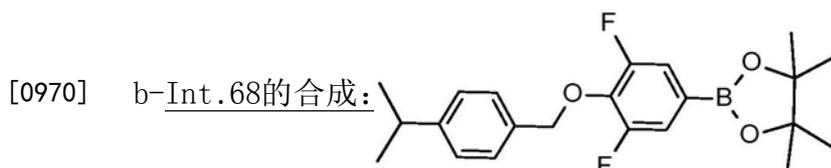
[0966] 将4 (660mg, 2.25mmol) 和66 (1.74g, 4.50mmol) 在1,4-二噁烷(10mL) 和H<sub>2</sub>O (8mL) 中的溶液用K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.43g, 6.76mmol) 处理并且用N<sub>2</sub>吹扫。然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (184mg,

0.225mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。使用具有输出功率从0至400W 范围的一个单模微波(微波反应器引发者60 (Biotage Initiator EXP 60), 将该混合物在120°C下加热保持25min[固定的保持时间]。将该粗混合物用DCM稀释并且用水洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并且蒸发以得到棕色残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 80g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 94%, MeOH 6%)进行纯化。将包含纯Co.的这些级分进行组合并且在真空中蒸发以得到Co.14, 白色固体(13%)。熔点: 226°C和231°C (DSC)。将包含不纯的Co.14的这些级分进行组合并且在真空中蒸发以得到 221mg的Co.14, 棕色固体(总产率: 33%)。

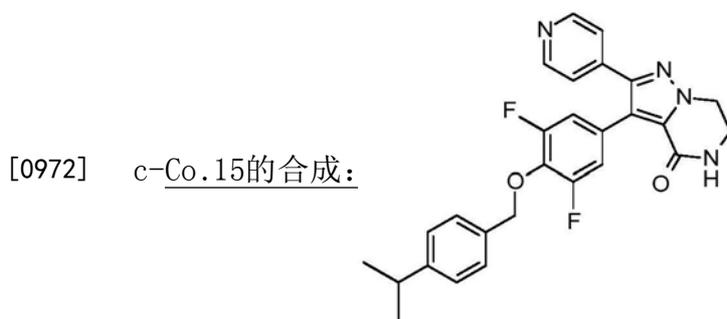
[0967] 实例A20: Co.15的制备



[0969] 向4-溴-2,6-二氟苯酚(1g, 4.79mmol)、8(0.84mL, 5.02mmol) 在DMF(10mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.727g, 5.26mmol)。在室温下将该混合物搅拌2h。添加水和DCM并且将该产物用DCM萃取。将该有机层分离, 干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC在(不规则SiOH 15-40μm 50g Merck, 流动相: 80/20庚烷/EtOAc)上进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出1.62g Int.67(99%)。



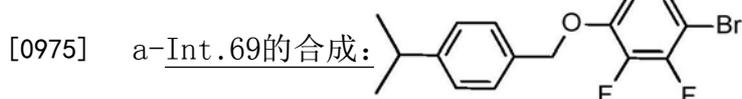
[0971] 在密封管中, 67(1.62g, 4.75mmol)、BisPin(2.41g, 9.5mmol)、KOAc(1.4g, 14.2mmol)在DME(15mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.117g, 0.142mmol)并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。将混合物在100°C下加热过夜。添加EtOAc和水并且将该混合物用EtOAc萃取。将该有机层分离, 干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出3.29g残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm 50g Merck, 流动相(90/10庚烷/EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出并且1.03g的Int.68(56%)。



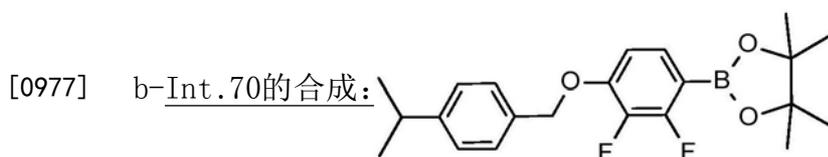
[0973] 在微波管中, 将4(0.3g, 1.02mmol)、68(0.516g, 1.33mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.911g, 4.29mmol)在1,4-二噁烷(4.8mL)和H<sub>2</sub>O(1.6mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PCy<sub>3</sub>(60mg, 0.214mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(24mg, 0.11mmol)并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。在80°C将该反应混合物搅拌16h。将该粗材料放置于水中并且用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,

过滤并且在真空中蒸发以给出756mg残余物。将该残余物通过制备型LC (稳定性二氧化硅5 $\mu$ m 150x30.0 mm, 流动相梯度从NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.2/98/2至 NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.8/92/8) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发以给出212mg残余物, 将其从DIPE结晶, 过滤并且干燥以给出 189mg的Co.15 (39%)。

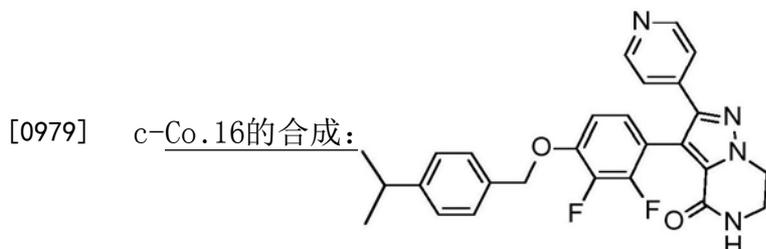
[0974] 实例A21:Co.16的制备



[0976] 在N<sub>2</sub>下, 将4-溴-2,3-二氟苯酚 (5.00g, 23.9mmol) 在DMF (25 mL) 中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.97g, 28.7mmol) 和8 (4.80mL, 28.7mmol) 处理并且在室温下将该反应混合物搅拌18h, 然后用水和EtOAc萃取。将该有机层用盐水洗涤 (两次), 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤出并且在真空中蒸发以给出9.49g的Int.69, 无色油 (100%)。



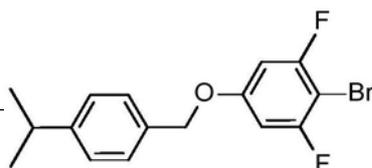
[0978] 将69 (7.30g, 19.3mmol)、BisPin (7.34g, 28.9mmol) 以及 K<sub>2</sub>OAc (5.67g, 57.8mmol) 在DME (90mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (1.58g, 1.93mmol) 并且将该反应混合物用 N<sub>2</sub>再次吹扫。将该反应混合物在100°C 搅拌18h。将反应混合物用 EtOAc和水稀释。将该有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中蒸发以给出15.0g棕色固体。将该固体通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 150g, Merck, 流动相梯度: 从庚烷100%至庚烷60%, EtOAc 40%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出6.60g的Int.70, 无色油 (88%)。



[0980] 将4 (551mg, 1.88mmol)、70 (1.54g, 3.97mmol) 以及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.2g, 5.64mmol) 在1,4-二噁烷 (8mL) 和H<sub>2</sub>O (7.5mL) 中的搅拌的溶液用N<sub>2</sub>吹扫, 并且然后在室温下添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (84mg, 0.102 mmol)。将所得的混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫, 并且在120°C 下使用功率输出范围从0至400W的一个单模微波 (微波反应器引发者60 (Biotage Initiator EXP 60)) 搅拌30分钟。[固定的保持时间]。添加DCM和水, 将该有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤出并且在真空中蒸发以得到2.07g粘度油。将该油通过制备型LC (不规则SiOH 50 $\mu$ m, 120g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 92%, MeOH 8%) 进行纯化。将这些级分进行收集并且在真空中蒸发。将该固体 (273mg, 浅灰色固体) 从MeOH结晶, 过滤出并且在真空下干燥以产生111mg 的Co.16, 白色固体 (12%)。熔点: 214°C (DSC)。

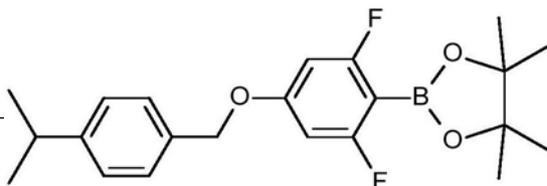
[0981] 实例A22:Co.17的制备

[0982] a-Int.71的合成:



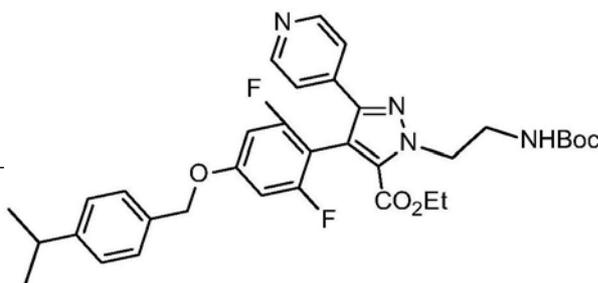
[0983] 在N<sub>2</sub>下,将4-溴-3,5-二氟苯酚(3.0g,14.4mmol)在ACN(37 mL)中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.0g,29mmol)和8(2.4mL,14.4mmol)处理并且将该反应混合物回流搅拌2h。将该溶液过滤并且浓缩以给出4.9g的Int.71,无色油(100%)。将该产物按这样用于下一步骤中。

[0984] b-Int.72的合成:



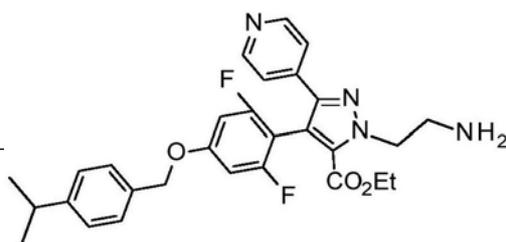
[0985] 在密封管中,71(1.34g,3.92mmol)、BisPin(1.15g,11.7mmol)、K<sub>2</sub>OAc(1.19g,4.70mmol)在DME(13mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(321mg,0.392mmol)并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。在100℃将该反应混合物搅拌17h。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤(一次)并且用盐水洗涤(三次)。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出2.50g棕色油。将该油通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,50g, MERCK,流动相梯度:从100%庚烷至90%庚烷,10%EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出1.10g的Int.72,无色油(72%)。

[0986] c-Int.73的合成:



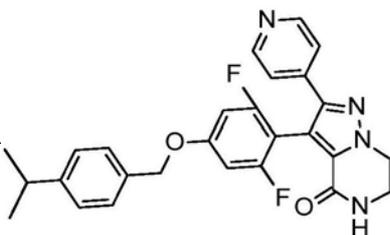
[0987] 在微波管中,将3(570mg,1.3mmol)、72(1.0g,2.6mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.1g,5.2mmol)在1,4-二噁烷(5.7mL)和H<sub>2</sub>O(2.0mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加预催化剂(100mg,130μmol)并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。使用功率输出范围从0至400W的单模态微波(微波反应器引发者60(Biotage Initiator EXP 60))将所得的混合物在120℃搅拌1h。[固定的保持时间]。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤(一次)并且用盐水洗涤(3x)。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,在Celite®垫上过滤并且在真空中蒸发以给出1.4g黄色油。将该油通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,40g, Interchim,流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH,梯度从98/2/0.1至96/4/0.1)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出65 mg的Int.73(8%)。

[0988] d-Int.74的合成:



[0989] 在80℃将73 (65mg, 0.11mmol)、HCl 3N (0.18mL, 0.53mmol) 在ACN (2mL) 中的溶液搅拌2h。将ACN浓缩, 并且添加NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液 (25mL) 并且将该混合物在室温下搅拌15min, 用DCM 萃取, 干燥并且浓缩以给出63mg的Int. 74 (定量的)。将该残余物按这样用于下一步骤中。

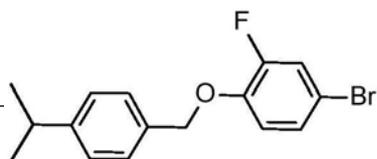
[0990] e-Co.17的合成:



[0991] 向74 (63mg, 0.12mmol) 在MeOH (3.5mL) 的溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.20g, 0.61mmol) 并且在室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩并且溶于DCM中并且用水洗涤一次, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并且浓缩。将该粗产物通过制备型LC (不规则SiOH 30μm, 12g GraceResolv™, 流动相梯度从DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98:2:0.1至96/4/0.1) 进行纯化。将这些级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出37mg, 白色固体。将该固体再次通过制备型LC (不规则15-40μm 30g Merck, 流动相: 0.1%NH<sub>4</sub>OH, 97%DCM, 3%MeOH) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出22mg的 Co.17, 白色固体 (38%)。熔点: 235℃ (dsc)。

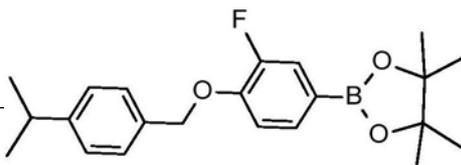
[0992] 实例A23: Co.18的制备

[0993] a-Int.75的合成:



[0994] 向4-溴-2-氟苯酚 (5g, 26.1mmol) , 8 (4.6mL; 27.5mmol) 在ACN (50mL) 中的溶液里添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.98g, 28.8mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。添加水和DCM并且将该产物用DCM 萃取。将该有机层分离, 干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm 50g Merck, 流动相: 80/20庚烷/EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出 8.2g的Int.75 (97%)。

[0995] b-Int.76的合成:

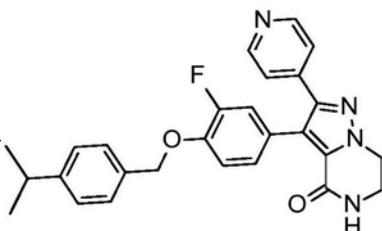


[0996] 第一种方法: 在密封管中, 将75 (3g, 9.3mmol) 、BisPin (4.7 g, 18.6mmol) 、KOAc (2.73g, 27.8mmol) 在DME (30mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0.228g, 0.278mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。将混合物在100℃下加热过夜。添加EtOAc和水并且将该混合物用EtOAc萃取。将该有机层分离, 干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出6.7g残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm 90g Merck, 流动相: 90/10庚烷/EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥至3.56g的Int. 76, 100%。

[0997] 第二方法: 在室温下将3-氟-4-羟基苯基硼酸频哪醇酯 (0.91g, 3.82mmol) 在ACN (10mL) 中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.634g, 4.56mmol) 和8 (0.725mL, 4.2mmol) 进行处理。将该反应混合物在室温搅拌 18h。然后添加水和DCM, 并且将该有机层用盐水洗涤, 分离, 经 MgSO<sub>4</sub>干

干燥,过滤并且在真空中浓缩以得到1.46g残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 50g Merck,流动相:90/10 庚烷/EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出677mg的Int.76,48%。

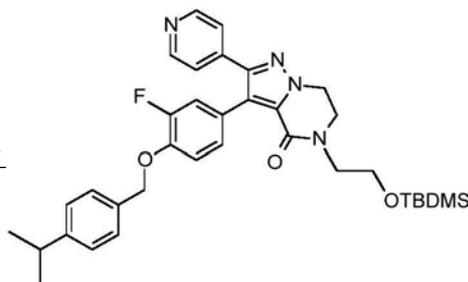
[0998] c-Co.18的合成:



[0999] 在微波管中,将4(0.3g,1.02mmol)、76(0.53g,1.43mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.91g,4.29mmol)在1,4-二噁烷(4.8mL)和H<sub>2</sub>O(1.6mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PCy<sub>3</sub>(60mg,0.214mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(24mg,0.107mmol)并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。在80℃将该反应混合物搅拌16h。将该粗材料溶解在水中并且用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出881mg残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则15-40 $\mu$ m 30g Merck,流动相:NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.3/97/3)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出330mg,将其从DIPE结晶,过滤并且干燥以给出317mg的Co.18(68%)。熔点:241℃(dsc)。

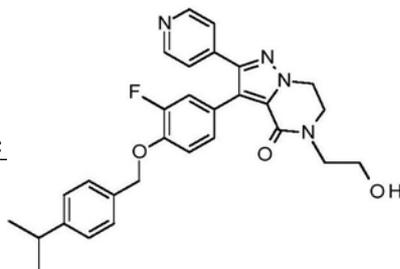
[1000] 实例A24:Co.19的制备

[1001] a-Int.77的合成:



[1002] 在微波管中,将28(0.4g,0.886mmol)、76(0.427g,1.15mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.788g,3.7mmol)在1,4-二噁烷(4.2mL)和H<sub>2</sub>O(1.4mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(73mg,0.09mmol)并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。在80℃将该反应混合物搅拌16h。将该粗材料溶解在水中并且用EtOAc萃取。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出838mg残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 50g Merck,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 97%,MeOH 3%)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出370mg的Int.77,68%。

[1003] b-Co.19的合成:

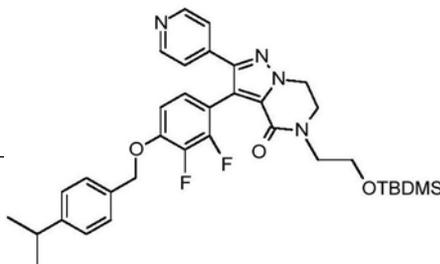


[1004] 在室温下将TBAF(0.86mL,0.86mmol)逐滴添加至77(0.442g,0.72mmol)在THF(4mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌3h。将该混合物倾倒入水中并且用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>碱化,用

EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出422mg残余物。将该残余物通过制备型LC(稳定相:稳定性二氧化硅5 $\mu$ m 150x30.0mm),流动相:梯度从NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.2/98/2至NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.9/90/9)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出 230mg,将其从Et<sub>2</sub>O结晶,过滤并且干燥以给出196mg的Co.19(54%) 熔点:172 $^{\circ}$ C(dsc)。

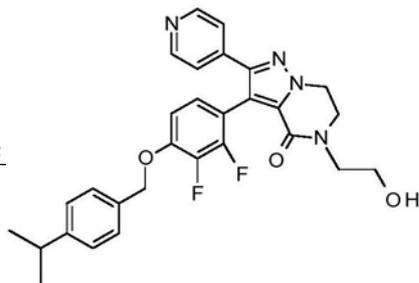
[1005] 实例A25:Co.20的制备

[1006] a-Int.78的合成:



[1007] 在N<sub>2</sub>下,将Co.16(915mg,1.93mmol)在无水DMSO(17mL)中的溶液用NaH(60%)(116mg,2.89mmol)处理。将该反应混合物在室温下搅拌2h。然后,添加(2-溴甲氧基)-叔-丁基二甲硅氧基(496 $\mu$ L,2.31mmol)并且在室温下将该反应液搅拌17h。将该粗混合物倾倒入EtOAc中并且用盐水洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并且在真空中蒸发以得到1.00g包含29%Int.78(棕色残余物)的粗产物。将该残余物按原样用于下一反应步骤中。

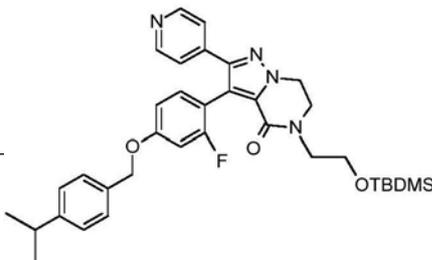
[1008] b-Co.20的合成:



[1009] 将78(1.00g)在THF(35mL)中的混合物的溶液用TBAF(790  $\mu$ L,790 $\mu$ mol)处理并且在室温下搅拌4h。然后将该粗混合物稀释于DCM中,用水洗涤并且用盐水洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并且在真空中蒸发以得到棕色残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m,30g,GraceResolv<sup>TM</sup>,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 94%,MeOH 6%)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出162mg的Co.20,白色固体。熔点:138 $^{\circ}$ C(DSC)。

[1010] 实例A26:Co.21的制备

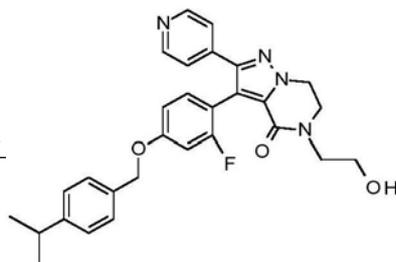
[1011] a-Int.79的合成:



[1012] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH(60%)(0.50g,12mmol)缓慢添加至Co.6(3.8g,8.3mmol)在干DMF(49mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加(2-溴甲氧基)-叔-丁基二甲硅氧基(2.1mL,10mmol)并且将所得的混合物搅拌过夜。添加水并且将该混合物在减压下浓缩。

将该残余物溶于EtOAc中并且用盐水洗涤五次。将该有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且浓缩以给出4.7g 79 (50%) 和呈黄色油状的脱保护的产物 (35%) 的混合物。将该粗混合物按这样用于下一步骤中。

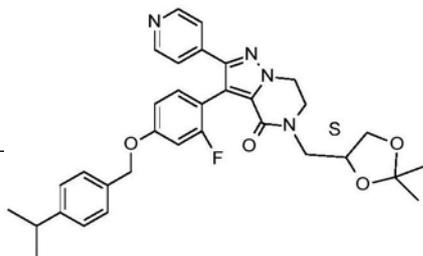
[1013] b-Co.21的合成:



[1014] 在室温下将TBAF (9.2mL, 9.2mmol) 逐滴添加至79 (4.7g, 7.6mmol) 在THF (75mL) 中的混合物的溶液中。在室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩并且将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30 $\mu$ m, 120g GraceResolv™, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1) 进行纯化。将这些级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出2.5g残余物。将该残余物手性SFC (稳定相: 二乙基氨基丙基5 $\mu$ m 150x21.2mm, 流动相: 90%CO<sub>2</sub>, 10%MeOH) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出2.1g, 将其从Et<sub>2</sub>O中结晶, 过滤并且干燥以给出1.9g的Co.21, 白色固体 (50%)。熔点: 141°C (dsc)。

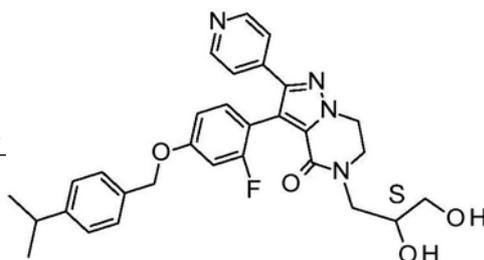
[1015] 实例A27: Co.22a和Co.22的制备

[1016] a-Co.22a的合成:



[1017] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH (60%) (79mg, 2.0mmol) 添加至Co.6 (0.60g, 1.3mmol) 在DMF (8mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌 2h然后添加(R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基对-甲苯磺酸酯 (0.57g, 2.0mmol) 并且将该混合物搅拌过夜。添加水并且将该混合物用150mL的EtOAc进行稀释并且用盐水洗涤4x。将该有机层在 MgSO<sub>4</sub>上干燥并且蒸发至干燥以给出白色固体。将该固体通过制备型 LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 12g, GraceResolv™, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 98/2/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出200mg的Co.22a (S), 无色油 (27%)。

[1018] b-Co.22的合成:

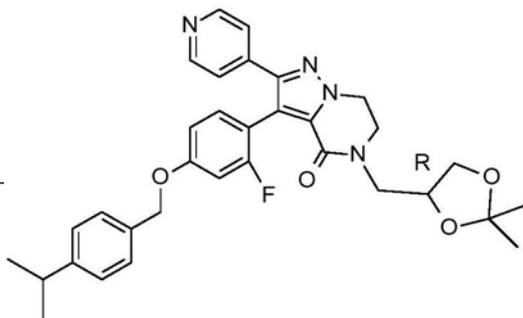


[1019] 将Co.22a (0.2g, 0.35mmol) 和HCl 3N (0.58mL, 1.7mmol) 在1,4-二噁烷 (7.8mL) 中的溶液加热至回流3h。将该混合物冷却至室温, 将其倾倒入饱和的NaHCO<sub>3</sub>中并且用DCM萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH

15-40 $\mu$ m, 4g, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 从97/3/0.1至95/5/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出150mg无色油。将该油溶于Et<sub>2</sub>O中并且研磨并且将形成的白色固体逐渐溶解在Et<sub>2</sub>O中。在室温下将该溶液静置过夜。然后, 将该固体过滤并且干燥以给出110mg的Co.22(S), 白色粉末(59%)。熔点: 188 $^{\circ}$ C (dsc);  $[\alpha]_D^{20}$ : -18.42 $^{\circ}$  (589nm, c 0.2715 w/v%, DMF, 20 $^{\circ}$ C)。

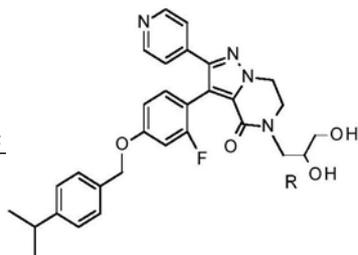
[1020] 实例A28: Co.23a和Co.23的制备

[1021] a-Co.23a的合成:



[1022] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH(60%) (79mg, 2.0mmol) 添加至Co.6 (0.60g, 1.3mmol) 在DMF(8mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌 2h然后添加(S)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基对-甲苯磺酸酯 (0.57g, 2.0mmol) 并且将该混合物搅拌过夜。添加水并且将该混合物用200mL的EtOAc进行稀释并且用盐水洗涤4次。将该有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且蒸发至干燥以给出0.80g, 白色固体。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 12g, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 98/2/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出165mg的Co.23a(R), 无色油(22%)。

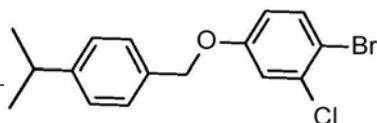
[1023] b-Co.23的合成:



[1024] 将Co.23a(0.165g, 0.29mmol) 和HCl 3N(0.48mL, 1.5mmol) 在1,4-二噁烷(6.4mL) 中的溶液加热至回流2h。将该混合物冷却至室温, 将其倾倒入饱和的NaHCO<sub>3</sub>中并且用DCM萃取。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 4g, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 从97/3/0.1至95/5/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出114mg无色油。将该油从Et<sub>2</sub>O结晶并且将该形成的白色固体过滤并且干燥以给出92mg的Co.23(R), 白色粉末(60%)。熔点: 192 $^{\circ}$ C (dsc);  $[\alpha]_D^{20}$ : +18.59 $^{\circ}$  (589nm, c 0.2475w/v%, DMF, 20 $^{\circ}$ C)。

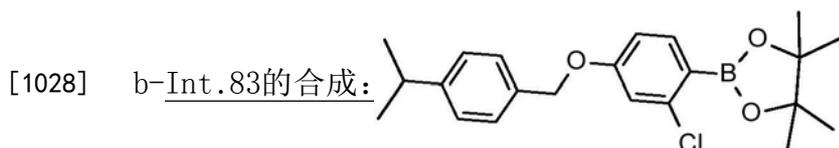
[1025] 实例A29: Co.24的制备

[1026] a-Int.82的合成:

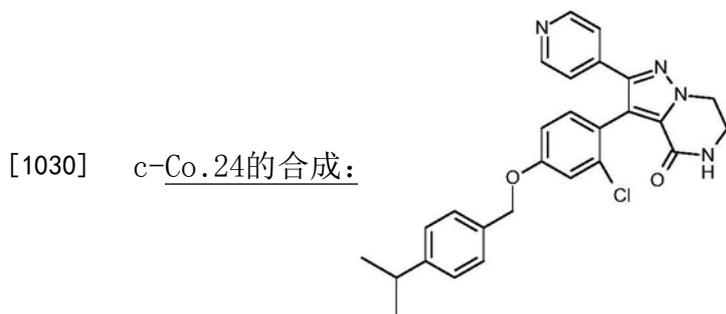


[1027] 在室温下将4-溴-3-氯苯酚(2.00g, 9.64mmol) 在ACN(25mL) 中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.6g, 11.6mmol) 和8(1.83mL, 10.6mmol) 进行处理。将该反应混合物在室温下搅拌17h。然

后,添加水和DCM,并且将该有机层用盐水洗涤,分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中浓缩以得到3.43g残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m,120g Grace,流动相梯度:从庚烷100%至庚烷85%,EtOAc 15%)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出3.07g的Int.82,白色固体(88%)。

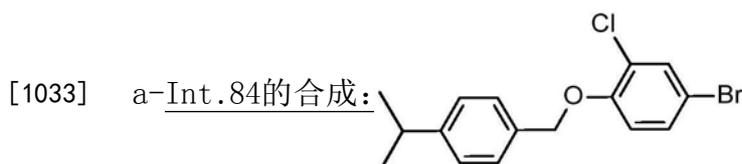


[1029] 在-78 $^{\circ}$ C在N<sub>2</sub>下将在己烷(4.25mL,6.8mmol)中的nBuLi 1.6N 添加至在无水THF(30mL)中的82(2.34g,6.48mmol)的搅拌溶液中。将该混合物在-78 $^{\circ}$ C搅拌30min,并且然后在-78 $^{\circ}$ C在N<sub>2</sub>下添加异丙烯基硼酸频哪醇酯(1.36mL,6.67mmol)。将该反应混合物在-78 $^{\circ}$ C搅拌75min。将该粗材料溶解在水中并且用EtOAc萃取。将该有机相用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出 2.37g残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 120g Grace,流动相梯度:从庚烷100%至EtOAc 20%,庚烷80%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出1.91g固体。将该固体通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m,50g Grace,流动相梯度:从庚烷100%至EtOAc 20%,庚烷80%)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出1.12g的Int.83(45%)。



[1031] 将4(258mg,0.882mmol)、83(750mg,1.94mmol)以及 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(655mg,3.09mmol)在1,4-二噁烷(3.8mL)和H<sub>2</sub>O(1.2mL)中的溶液在密封管中用N<sub>2</sub>吹扫。添加预催化剂(69mg,88.2 $\mu$ mol),将该混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫并且在130 $^{\circ}$ C下使用功率输出范围从0至 400W的一个单模微波(微波反应器引发者60(Biotage<sup>®</sup> initiator60)) 搅拌15分钟[固定的保持时间]。将该反应混合物用DCM和水进行处理,并且将该有机层分离,用盐水洗涤并且在真空中蒸发以产生1.5g 黄色固体。将该固体通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 300g Merck,流动相:0.1%NH<sub>4</sub>OH,97%DCM,3%MeOH)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且在真空中除去溶剂以给出98mg淡黄色固体,将其用戊烷研磨,并且在真空中除去溶剂以产生69mg的Co.24,白色固体(17%)。熔点:267 $^{\circ}$ C(DSC)。

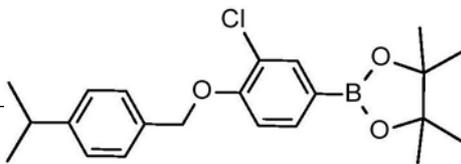
[1032] 实例A30:Co.25的制备



[1034] 向4-溴-2-氯苯酚(0.6g,2.89mmol)、8(0.508mL,3.04mmol)在DMF(6mL)中的溶液

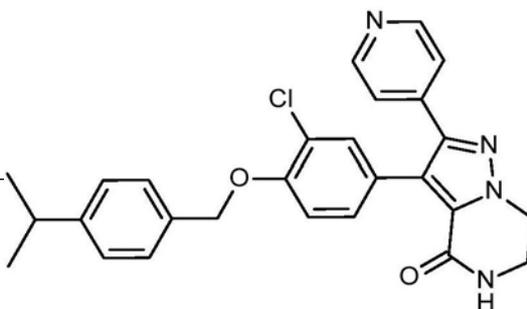
中添加 $K_2CO_3$  (0.44g, 3.18mmol)。在室温下将该混合物搅拌2h。添加水和DCM并且将该产物用DCM萃取。将该有机层分离,干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出933mg的Int. 84 (95%)。

[1035] b-Int. 85的合成:



[1036] 在密封管中, 84 (0.5g, 1.47mmol)、BisPin (0.486g, 1.91mmol)、KOAc (0.433g, 4.42mmol) 在DME (7mL) 中的混合物用 $N_2$ 小心吹扫。添加 $PdCl_2$  (dppf) (36mg, 0.044mmol) 并且将该反应混合物用 $N_2$ 再次吹扫。将混合物在 $100^\circ C$ 下加热过夜。添加EtOAc和水并且将该混合物用EtOAc萃取。将该有机层分离,干燥,过滤并且蒸发以给出89.2mg的残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40  $\mu m$  50g Merck, 流动相:80/20庚烷/EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发以给出437mg的Int. 85 (77%)。

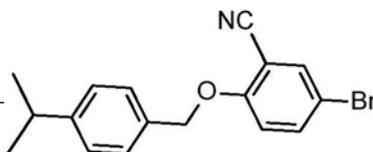
[1037] c-Co. 25的合成:



[1038] 在微波管中, 将4 (251mg, 0.86mmol)、85 (430mg, 1.11mmol)、 $K_3PO_4$  (761mg, 3.59mmol) 在1,4-二噁烷 (1.6mL) 和 $H_2O$  (0.53mL) 中的混合物用 $N_2$ 小心吹扫。添加 $PCy_3$  (50mg, 0.18mmol) 和 $Pd(OAc)_2$  (20mg; 0.09mmol) 并且将该反应混合物用 $N_2$ 再次吹扫。在 $80^\circ C$ 将该反应混合物搅拌16h。将该粗材料溶解在水中并且用EtOAc萃取。将该有机相经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出765mg残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则15-40 $\mu m$  30g Merck, 流动相: $NH_4OH/DCM/MeOH$  0.3/97/3) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出250mg, 将其从DIPE中结晶,过滤并且干燥以给出188mg的Co. 25 (46%)。熔点: $251^\circ C$  (dsc)。

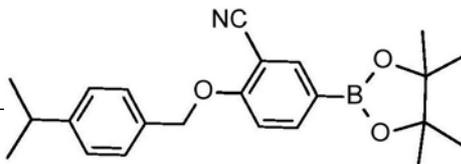
[1039] 实例A31:Co. 26的制备

[1040] a-Int. 86的合成:



[1041] 向5-溴-2-羟基苄腈 (0.6g, 3.03mmol)、8 (0.532mL, 3.18mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液中添加 $K_2CO_3$  (0.46g, 3.33mmol)。在室温下将该混合物搅拌2h。添加水和DCM并且将该产物用DCM萃取。将该有机层分离,干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出1g的Int. 86 (100%)。

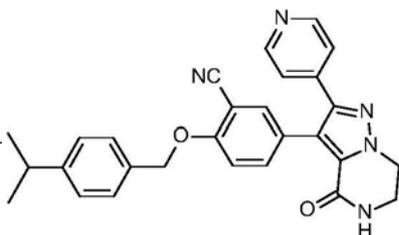
[1042] b-Int. 87的合成:



[1043] 在密封管中, 86 (0.296g, 0.896mmol)、BisPin (0.455g, 1.79 mmol)、KOAc (0.264g,

2.69mmol) 在DME (5mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (22mg, 0.027mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。将混合物在100℃下加热过夜。添加EtOAc 和水并且将该混合物用EtOAc萃取。将该有机层分离, 干燥, 过滤并且蒸发。将该残余物 (644mg) 通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm 50g Merck, 流动相: 80/20庚烷/EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发以给出370mg的Int. 87 (100%)。

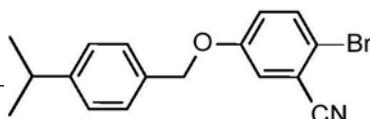
[1044] c-Co.26的合成:



[1045] 在微波管中, 将4 (0.17g, 0.58mmol)、87 (0.371g, 0.86mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.516g, 2.43mmol) 在1,4-二噁烷 (2.72mL) 和H<sub>2</sub>O (0.91mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (34mg, 0.122mmol) 和Pd(OAc)<sub>2</sub> (14mg, 0.061mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。在80℃将该反应混合物搅拌16h。将该粗材料溶解在水中并且用EtOAc萃取。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中蒸发以给出332mg残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则15-40μm 50g Merck, 流动相: NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.2/96/4) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出85mg, 将其从DIPE中结晶, 过滤并且干燥以给出84mg的Co.26 (31%)。熔点: 235℃ (dsc)。

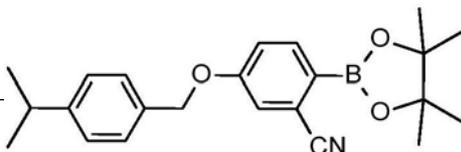
[1046] 实例A32: Co.27的制备

[1047] a-Int.88的合成:



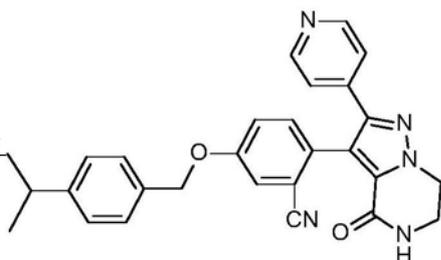
[1048] 在室温下将2-溴-5-羟基苕腈 (6.29g, 31.8mmol) 在ACN (90mL) 和DMF (10mL) 中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.83g, 34.9mmol) 和8 (7.11 g, 33.4mmol) 处理。将该反应混合物在室温搅拌18h。然后, 添加水和EtOAc, 并且将该有机层用盐水洗涤, 分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩以得到11.4g的Int. 88, 白色固体 (定量的)。

[1049] b-Int.89的合成:



[1050] 将88 (4.72g, 14.3mmol)、BisPin (5.45g, 21.4mmol) 以及 K<sub>2</sub>OAc (4.21g, 42.9mmol) 在DME (90mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (1.17g, 1.43mmol) 并且将该反应混合物用 N<sub>2</sub>再次吹扫。将该反应混合物在100℃搅拌18h。将该反应混合物用 EtOAc和水稀释。将该有机层用盐水和饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中蒸发以给出9.09g黑色固体。将该固体通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 220g, Grace, 流动相梯度: 庚烷100%至EtOAc 30%, 庚烷70%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出3.26g的Int. 89, 白色固体 (60%)。

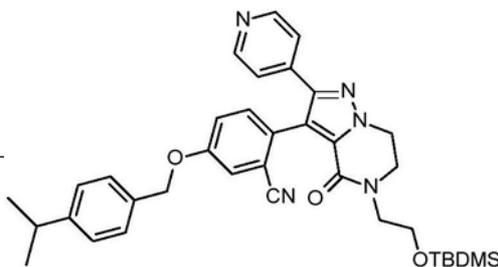
[1051] c-Co.27的合成:



[1052] 将4 (0.8g, 2.73mmol)、89 (1.85g, 4.91mmol) 以及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.22g, 6.82mmol) 在DMF (16mL) 中的溶液在密封管中用 $\text{N}_2$ 吹扫。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.315g, 0.273mmol), 将该混合物再次用 $\text{N}_2$ 吹扫并且在 $150^\circ\text{C}$ 下使用功率输出范围从0至400W的一个单模微波(微波反应器引发者60 (Biotage® initiator60)) 搅拌30min[固定的保持时间]。将该粗混合物用DCM/MeOH溶液(95/5)和盐水稀释。将该有机层分离, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤出并且在真空中蒸发以产生1.85g黏稠棕色固体。将该固体通过制备型LC(不规则 $\text{SiOH}$  50 $\mu\text{m}$ , 80g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 85%, MeOH 15%) 进行纯化。将这些级分进行收集并且在真空中蒸发以给出333mg黄色固体。将该固体用戊烷研磨。在真空中除去溶剂并且将该剩余的固体通过制备型LC(不规则 $\text{SiOH}$  50 $\mu\text{m}$ , 40g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 90%, MeOH 10%) 进行纯化。将这些级分进行组合并且在真空中蒸发以给出180mg淡黄色固体, 将其从 $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$  (3/1) 的混合物中结晶。将溶剂除去, 并且将该剩余的固体用 $\text{Et}_2\text{O}$  研磨。将该固体过滤并且干燥以给出135mg的Co.27, 淡黄色固体 (11%)。熔点:  $268^\circ\text{C}$  (DSC)。

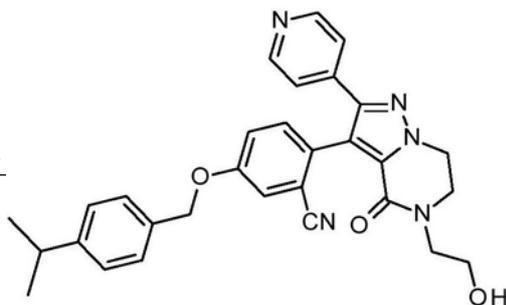
[1053] 实例A33: Co.28的制备

[1054] a-Int.90的合成:



[1055] 将28 (1.20g, 2.66mmol)、89 (1.81g, 4.79mmol) 以及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.17g, 6.65mmol) 在DMF (16mL) 中的溶液在密封管中用 $\text{N}_2$ 吹扫。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.307g, 0.266mmol), 将该混合物再次用 $\text{N}_2$ 吹扫并且在 $150^\circ\text{C}$ 下使用功率输出范围从0至400W的一个单模微波(微波反应器引发者60 (Biotage initiator EXP 60)) 搅拌30min[固定的保持时间]。然后, 添加另外的89 (1.00g, 2.66mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.866g, 2.66mmol) 以及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.154g, 0.133mmol), 将该混合物再次用 $\text{N}_2$ 吹扫并且在 $150^\circ\text{C}$ 下使用功率输出范围从0至400W 的一个单模微波(微波反应器引发者60 (Biotage Initiator EXP 60)) 搅拌15min[固定的保持时间]。将该粗混合物在真空下浓缩, 并且然后用DCM/MeOH溶液(95/5)和水稀释。将该有机层分离, 用盐水洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤出并且在真空中蒸发以产生3.69g黏稠棕色固体。将该固体通过制备型LC(不规则 $\text{SiOH}$  50 $\mu\text{m}$ , 120g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 97%, MeOH 3%) 进行纯化。将这些级分进行收集并且在真空中蒸发以给出510mg的Int.90, 纯度为 70% 的黄色油。将该产物按原样用于下一步骤中。

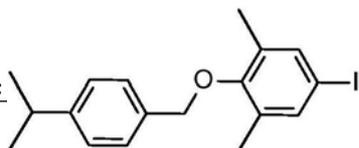
[1056] b-Co.28的合成:



[1057] 在0℃将TBAF (0.580mL, 0.580mmol) 添加至90 (510mg, 0.574mmol) 在THF (5mL) 中的搅拌的溶液中, 并且将该反应混合物在室温下搅拌18h。将该粗混合物用水和DCM/MeOH (96:4) 的溶液进行稀释。将该有机层分离, 用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中蒸发。将该残余物 (790mg) 通过制备型LC (不规则SiOH 50μm, 30g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 94%, MeOH 6%) 进行纯化。将这些级分进行收集并且在真空中蒸发以给出231mg 的白色固体。将该固体溶解在MeOH (1mL) 中。让该溶剂缓慢蒸发以给出230mg的Co.28, 结晶白色固体 (79%)。熔点: 185℃ (DSC)。

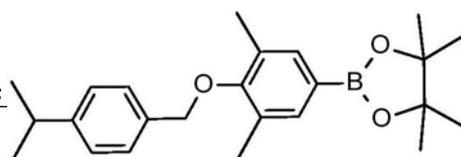
[1058] 实例A34: Co.29的制备:

[1059] a-Int.91的合成:



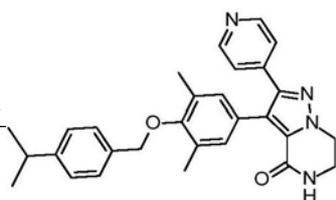
[1060] 向2,6-二甲基-4-碘苯酚 (2.48g, 10mmol)、8 (1.76mL, 10.5mmol) 在ACN (25mL) 中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.52g, 11mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。添加水和DCM并且将该产物用DCM萃取。将该有机层分离, 干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出3.43g残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm 50g Merck, 流动相: 90/10庚烷/EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出2.5g的Int.91 (66%)。

[1061] b-Int.92的合成:



[1062] 在密封管中, 91 (2.45g, 6.44mmol)、BisPin (2.45g, 9.66mmol)、KOAc (1.89g, 19.3mmol) 在DME (25mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.158g, 0.193mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。将混合物在100℃下加热过夜。添加EtOAc和水并且将该混合物用EtOAc萃取。将该有机层分离, 干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出4.09g残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm 90g Merck, 流动相: 90/10庚烷/EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥至2.43g的Int.92 (产率99%; 纯度 75%)。将该产物按原样用于下一反应步骤中。

[1063] c-Co.29的合成:

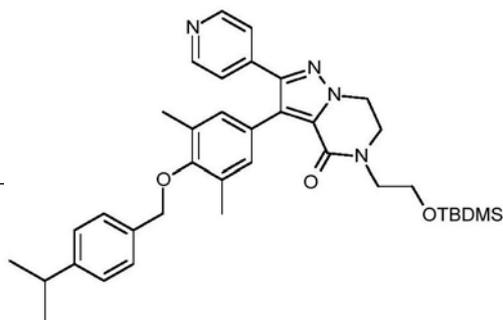


[1064] 在微波管中, 将4 (0.4g, 1.37mmol)、92 (0.843g, 1.77mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.21g,

5.72mmol) 在1,4-二噁烷(6.4mL)和H<sub>2</sub>O(2.13mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(112mg,0.14mmol)并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。在80℃将该反应混合物搅拌16 h。将该粗材料溶解在水中并且用EtOAc萃取。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出1.16g残余物。将该残余物通过制备型LC(稳定相:不规则SiOH 15-40μm 300g Merck,流动相: NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.2/97/3)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出475mg,将其从Et<sub>2</sub>O中结晶,过滤并且干燥以给出443mg的Co.29(70%)熔点:260℃(dsc)。

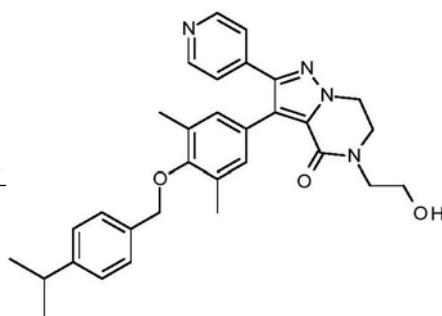
[1065] 实例A35:Co.30的制备

[1066] a-Int.93的合成:



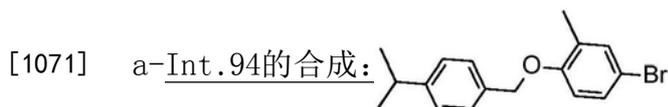
[1067] 在微波管中,将28(0.6g,1.33mmol)、92(0.758g,1.6mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.13g,5.3mmol)在1,4-二噁烷(5.84mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(109mg,0.13mmol)并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。在80℃将该反应混合物加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤(一次)并且用盐水洗涤(两次)。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,在Celite®垫上过滤并且在真空中蒸发以给出1.39g油。将该油通过制备型LC(不规则SiOH 30μm,40g Interchim,流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出111mg的93和第二残余物的648mg。将第二残余物通过制备型LC(不规则SiOH 30 μm,40g Interchim,流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出588mg的93。将这两种级分进行组合以产生699mg的Int.93(84%)。

[1068] b-Co.30的合成:

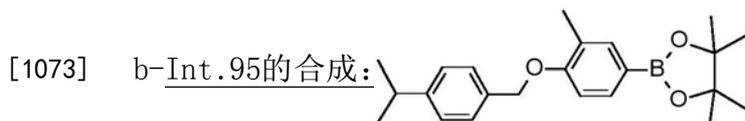


[1069] 在室温下将TBAF(1.44mL,1.44mmol)逐滴添加至93(0.752 g,1.2mmol)在THF(12mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌3h。添加EtOAc和水。将该有机层分离,干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出626mg的残余物。将该残余物通过制备型LC(规则SiOH, 30μm, 12g GraceResolv™,流动相梯度:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从98/2/0.1至96/4/0.1)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出317mg,将其从Et<sub>2</sub>O中结晶,过滤并且干燥以给出218mg的Co.30(35%)熔点:170℃(dsc)。

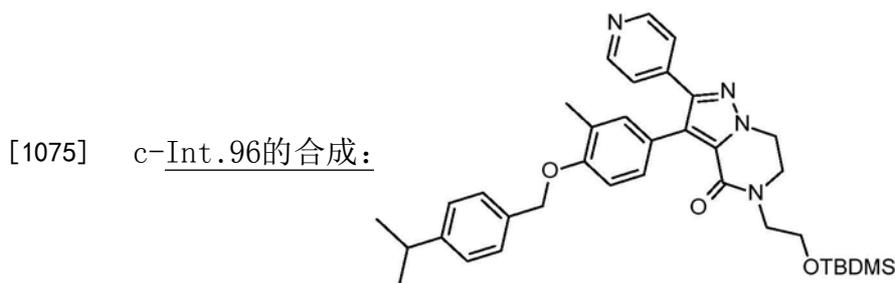
[1070] 实例A36:Co.31的制备



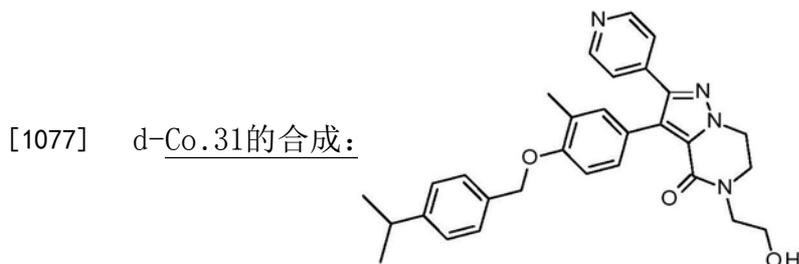
[1072] 向4-溴-2-甲基苯酚 (2.5g, 13.4mmol)、8 (2.35mL, 14mmol) 在ACN (25mL) 中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.03g, 14.7mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。添加水和DCM并且将该产物用DCM萃取。将该有机层分离,干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出4.33g的Int.94 (100%)。



[1074] 在密封管中,将94 (3g, 9.4mmol)、BisPin (3.58g, 14mmol)、K<sub>2</sub>OAc (2.77g, 28.2mmol) 在DME (30mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0.230g, 0.282mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。将混合物在100℃下加热过夜。添加EtOAc和水并且将该混合物用EtOAc萃取。将该有机层分离,干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出6g的残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiO<sub>2</sub> 15-40μm 90g Merck, 流动相: 90/10庚烷/EtOAc) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出1.34g的第一级分和1.11g的第二级分。将这两种级分通过制备型LC (不规则SiO<sub>2</sub> 15-40μm 50g Merck, 流动相: 从98/2庚烷/EtOAc至95/5庚烷/EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发以给出1.46g的Int.95 (42%)。



[1076] 在微波管中,将28 (0.7g, 1.55mmol)、95 (0.738g, 2.02mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.32g, 6.2mmol) 在1,4-二噁烷 (6.8mL) 和H<sub>2</sub>O (2.42mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (127mg, 0.16mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。在80℃将该反应混合物加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤 (一次) 并且用盐水洗涤 (3x)。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出1.73g的残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiO<sub>2</sub> 30μm, 40g Interchim, 流动相: 从DCM 100%至DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出1.2g的 Int.96 (100%)。

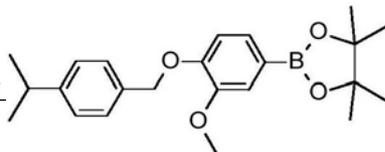


[1078] 在室温下将TBAF (2.36mL, 2.36mmol) 逐滴添加至96 (1.2g, 1.96mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌 3h。添加EtOAc和水。将该有机层分离,干燥,

过滤并且蒸发至干燥以给出980mg的残余物。将该残余物通过制备型LC(规则SiOH, 30 $\mu$ m, 24g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度:从DCM 100%至 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 95/5/0.1)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出780mg, 将其从DIPE结晶, 过滤并且干燥以给出491mg的Co. 31 (50%)。

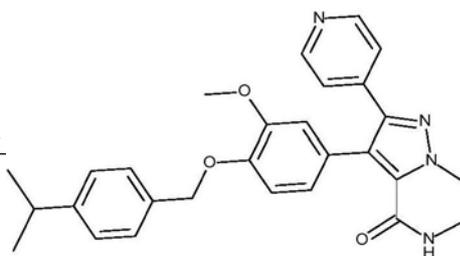
[1079] 实例A37:Co. 32的制备

[1080] a-Int. 97的合成:



[1081] 将烧瓶用4-羟基-3-甲氧基苯基硼酸频哪醇酯(1.50g, 6.00 mmol), 6 (1.35g, 9.00mmol), 二苯基膦基聚苯乙烯(3.00g, 9.00 mmol)以及DCM(40mL)填充。然后添加DBAD(2.07g, 9.00mmol)并且将该反应混合物在室温下搅拌17h。在玻璃料上过滤后, 将该残余的聚合物用DCM洗涤。将该滤液在真空中蒸发以得到黄色油。将该油通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 80g Grace, 干法装载, 流动相梯度:从100%庚烷至庚烷90%, EtOAc 10%)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出1.61g的Int. 97, 白色固体(70%)。

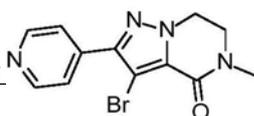
[1082] b-Co. 32的合成:



[1083] 在舒伦克管中, 将4 (250mg, 0.853mmol)、97 (815mg, 2.13 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (724mg, 3.41mmol)在1,4-二噁烷(6mL)和H<sub>2</sub>O (2mL)中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (19mg, 85.3  $\mu$ mol)和PCy<sub>3</sub> (48mg, 171 $\mu$ mol)并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。然后将该舒伦克管密封并且在80 $^{\circ}$ C将该反应混合物搅拌17h。然后将该粗混合物稀释于DCM中, 并且用水(2x20mL)洗涤。将该有机层收集, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并且在真空中蒸发以得到棕色油。将该油通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 40g Merck, 流动相梯度:从100%DCM至DCM 95%, MeOH 5%)进行纯化以给出330mg的 Co. 32, 白色固体(83%)。熔点:187 $^{\circ}$ C (DSC)。

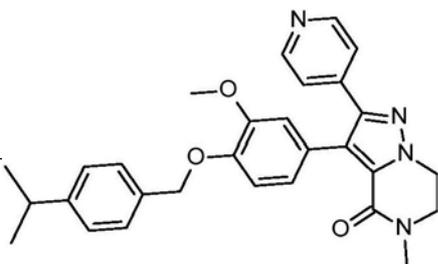
[1084] 实例A38:Co. 33的制备

[1085] a-Int. 98的合成:



[1086] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH(60%) (655mg, 216.4mmol)添加至4 (4.00g, 13.6mmol)在DMSO(50mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h。添加MeI(1020 $\mu$ L, 16.4mmol)并且将该混合物搅拌2h。将该混合物倾倒入水中并且用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出5.00g的Int. 98, 黄色固体(定量的)。

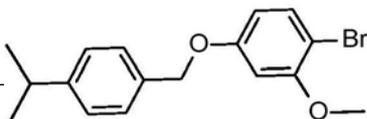
[1087] b-Co.33的合成:



[1088] 在舒伦克管中,将98 (154mg, 501 $\mu$ mol)、97 (766mg, 2.00 mmol)、 $K_3PO_4$  (425mg, 2.00mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和 $H_2O$  (1mL) 中的混合物用 $N_2$ 小心吹扫。添加 $PCy_3$  (28mg, 100 $\mu$ mol) 和 $Pd(OAc)_2$  (11mg, 50.1 $\mu$ mol) 并且将该反应混合物用 $N_2$ 再次吹扫。在100 $^\circ C$ 将该反应混合物搅拌17h。将该粗材料溶解在水 (20mL) 中并且用EtOAc萃取 (2x40mL)。将该有机相经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出874mg的黑色油。将该黑色油通过制备型LC (不规则 $SiOH$  15-40 $\mu m$ , 30g Merck, 流动相梯度:从DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出200mg的白色固体,将其用 $Et_2O$ 研磨,过滤出并且干燥以给出196mg的Co.33,白色固体 (83%)。熔点:151 $^\circ C$  (DSC)。

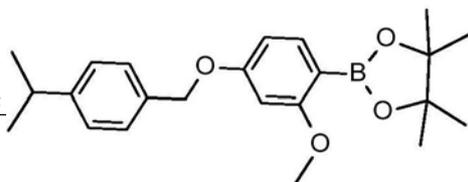
[1089] 实例A39:Co.34的制备

[1090] a-Int.99的合成:



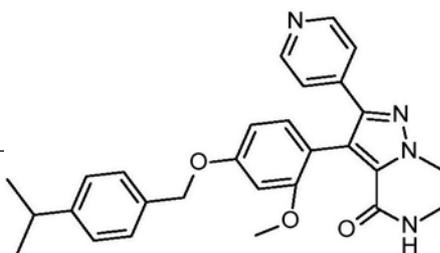
[1091] 在 $N_2$ 下,将4-溴-3-甲氧基苯酚 (4.00g, 19.7mmol) 在ACN (19 mL) 中的溶液用 $K_2CO_3$  (3.00g, 21.7mmol) 和8 (3.63mL, 21.7mmol) 处理并且在室温下将该反应混合物搅拌18h,然后用水和EtOAc萃取。将该有机层用盐水洗涤 (两次),经 $MgSO_4$ 干燥,过滤掉并且在真空中蒸发以给出7.99g黄色油。将该油稀释于 $Et_2O$ 中并且用盐水 (3x50 mL) 洗涤,将该有机相经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出6.8g的Int.99,黄色油 (定量的)。

[1092] b-Int.100的合成:



[1093] 将99 (5.57g, 16.6mmol) 在干THF (70mL) 中的混合物用  $N_2$ 小心吹扫。在-78 $^\circ C$ 添加在己烷 (11.4mL, 18.3mmol) 中的 $nBuLi$  1.6N并且将该反应混合物搅拌2h。在-78 $^\circ C$ 添加异丙烯基硼酸频哪醇酯 (3.8mL, 18.3mmol) 并且将该反应混合物在-78 $^\circ C$ 搅拌3h。将该溶液稀释于DCM和水中。将该有机层用HCl 1N洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出7.7g无色油。将该油通过制备型 LC (不规则 $SiOH$  15-40 $\mu m$ , 30g Merck, 流动相:庚烷50%, EtOAc 50%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出6.6g 的Int.100 (定量的)。

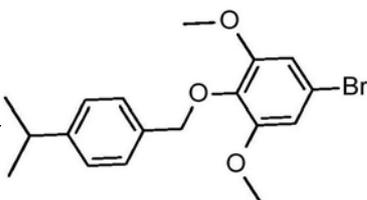
[1094] c-Co.34的合成:



[1095] 在密封管中,将4 (500mg, 1.71mmol)、100 (1.63g, 4.26mmol)、 $K_3PO_4$  (1.45g, 6.82mmol) 在1,4-二噁烷 (8mL) 和 $H_2O$  (2.6mL) 中的混合物用 $N_2$ 小心吹扫。添加 $PCy_3$  (96mg, 341 $\mu$ mol) 和 $Pd(OAc)_2$  (38mg, 171 $\mu$ mol) 并且将该反应混合物用 $N_2$ 再次吹扫。将该反应混合物在100 $^\circ$ C搅拌18h。将该粗材料溶解在水中并且用EtOAc萃取。将该有机相经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出1.20g的棕色油。将该油通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 30g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出205mg的白色固体。将该固体在戊烷中研磨并且在真空中蒸发以给出175mg的Co.34, 白色固体 (16%)。熔点: 276 $^\circ$ C (DSC)。

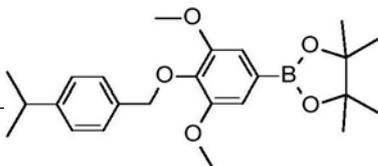
[1096] 实例A40: Co.35的制备

[1097] a-Int.101的合成:



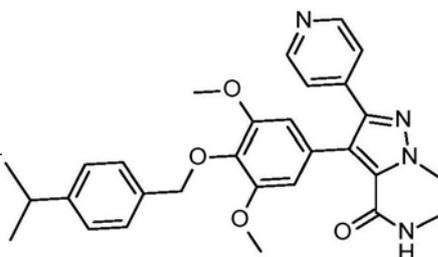
[1098] 向4-溴-2,6-二甲氧基苯酚 (2g, 8.6mmol)、8 (1.5mL, 9mmol) 在ACN (25mL) 中的溶液添加 $K_2CO_3$  (1.31g, 9.4mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。添加水和DCM并且将该产物用DCM萃取。将该有机层分离,干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出3.37g残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 50g Merck, 流动相: 90/10庚烷/EtOAc) 进行纯化。将该级分收集并且蒸发至干燥以给出2.82g, 将其再次通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 50g Merck, 流动相: 95/5庚烷/EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出1.82g的Int.101 (58%)。

[1099] b-Int.102的合成:



[1100] 在密封管中,将101 (1.82g, 4.98mmol)、BisPin (1.9g, 7.47 mmol)、KOAc (1.47g, 14.9mmol) 在DME (20mL) 中的混合物用 $N_2$ 小心吹扫。添加 $PdCl_2(dppf)$  (0.122g, 0.15mmol) 并且将该反应混合物用 $N_2$ 再次吹扫。将混合物在100 $^\circ$ C下加热过夜。添加EtOAc 和水并且将该混合物用EtOAc萃取。将该有机层分离,干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出3.05g残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 50g Merck, 流动相: 90/10庚烷/EtOAc) 进行纯化。将该纯级分收集并且蒸发至干燥以给出1.79g的Int.102 (87%; 80%纯度)。将该产物按这样用于下一步骤。

[1101] c-Co.35的合成:

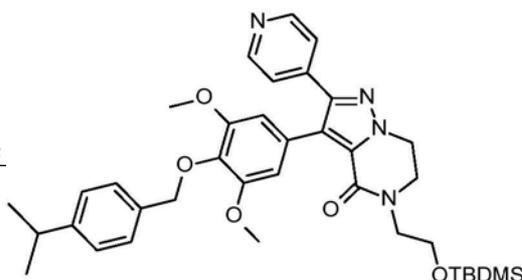


[1102] 在微波管中,将4 (0.3g, 1.02mmol)、102 (0.686g, 1.33mmol)、 $K_3PO_4$  (0.911g, 4.29mmol) 在1,4-二噁烷 (4.8mL) 和 $H_2O$  (1.6mL) 中的混合物用 $N_2$ 小心吹扫。添加 $PdCl_2$

(dppf) (84mg, 0.1mmol) 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。在80℃将该反应混合物搅拌16h。将该粗材料溶解在水中并且用EtOAc萃取。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中蒸发以给出759mg残余物。将该残余物通过制备型LC (稳定相: 不规则15-40μm 24g Grace, 流动相梯度: 从 DCM 100%至0.1%NH<sub>4</sub>OH, 95%DCM, 5%MeOH) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出290mg, 将其在Et<sub>2</sub>O中结晶, 过滤并且干燥以给出255mg的Co.35 (50%)。熔点: 192℃ (dsc)。

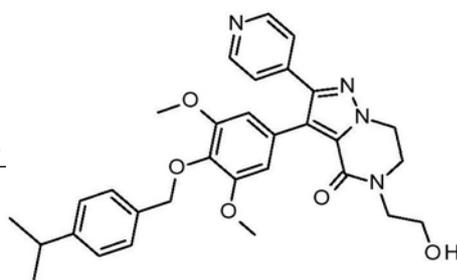
[1103] 实例A41: Co.36的制备

[1104] a-Int.103的合成:



[1105] 在微波管中, 将28 (0.7g, 1.55mmol)、102 (0.96g, 1.86mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.32g, 6.2mmol) 在1,4-二噁烷 (6.8mL) 和H<sub>2</sub>O (2.42mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (127mg, 0.16mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。在80℃将该反应混合物加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤 (一次) 并且用盐水洗涤 (3x)。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 在Celite®垫上过滤并且在真空中蒸发以给出1.3g的残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 30μm, 40g Interchim, 流动相: 从DCM 100%至 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出0.538g的Int.103 (53%)。

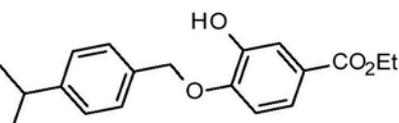
[1106] b-Co.36的合成:



[1107] 在室温下将TBAF (0.93mL, 0.93mmol) 逐滴添加至103 (509mg, 0.775mmol) 在THF (8mL) 中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌 3h。添加EtOAc和水。将该有机层分离, 干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出463mg的残余物。将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30μm, 12g GraceResolv™, 流动相梯度: 从DCM 100%至 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥。将该残余物 (330mg) 从DIPE中结晶, 过滤并且干燥以给出303mg的Co.36 (72%)。熔点: 176℃ (dsc)。

[1108] 实例A42: Co.37的制备

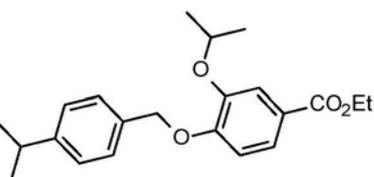
[1109] a-Int.104的合成:



[1110] 将DBAD (7.6g, 33mmol) 添加至乙基-3,4-二羟基苯甲酸酯 (4 g, 22mmol)、PPh<sub>3</sub>supp. (10.3g, 33mmol)、6 (4mL, 26.3mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中。在室温下将该混

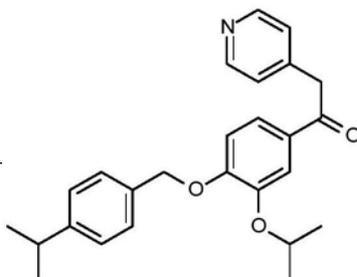
合物搅拌5h。添加水和EtOAc,将该混合物萃取,将该有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出14.2g的残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 20-45 $\mu$ m 450g MATREX,流动相:85%庚烷,15% EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出2.2g的Int.104(32%)。

[1111] b-Int.105的合成:



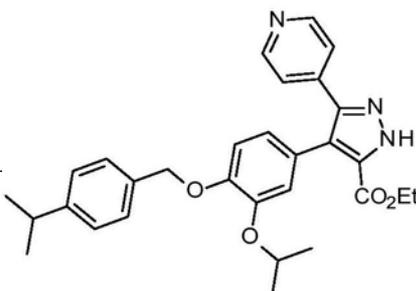
[1112] 在80 $^{\circ}$ C将104(1.5g,4.8mmol)、2-溴丙烷(0.5ml,5.2mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1g,7.1mmol)在ACN(20ml)中的溶液搅拌18h。添加水和EtOAc,将该混合物萃取,将该有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 20-45 $\mu$ m 450g MATREX,流动相:85%庚烷,15%EtOAc)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出1.1g的Int.105(65%)。

[1113] c-Int.106的合成:



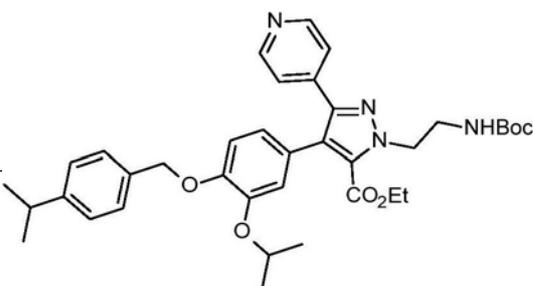
[1114] 在0 $^{\circ}$ C将105(1g,2.8mmol)和4-皮考啉(0.3ml,3.1mmol)在干THF(30mL)中的溶液用LiHMDS(5.6ml,5.6mmol)处理(添加10min)。在0 $^{\circ}$ C搅拌1h后,允许该反应加温至室温并且搅拌一周。将该反应用10%饱和NH<sub>4</sub>Cl(50mL)水溶液淬灭。将该混合物用取DCM萃取。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且进行蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 20-45 $\mu$ m 80g MATREX,流动相:95/5/0.1DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出900mg的Int.106(80%)。

[1115] d-Int.107的合成:



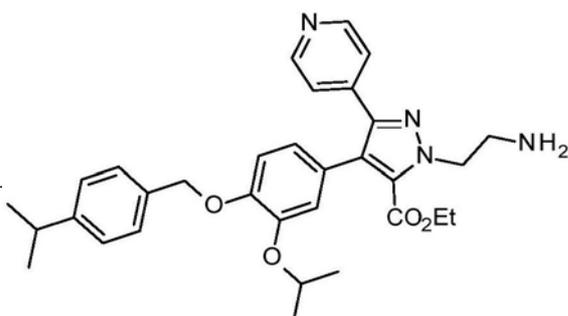
[1116] 向106(900mg,2.23mmol)在ACN(5mL)中的悬浮液中添加DBU(0.33mL,2.23mol)和重氮乙酸乙酯(0.4mL,3.8mol)。在室温下将该混合物搅拌2h。在真空中除去溶剂并且将该残余物稀释于EtOAc中。将该有机层用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤出并且在真空中蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则 SiOH 15-40 $\mu$ m,40g Grace,流动相:97/3DCM/MeOH)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出460mg的 Int.107(41%,米黄色粉末)。

[1117] e-Int.108的合成:



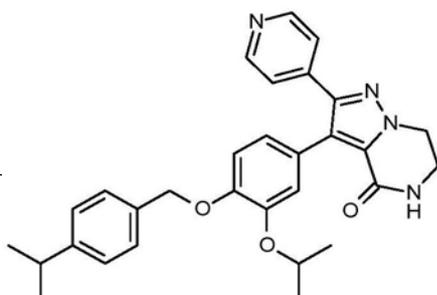
[1118] 向107 (460mg, 0.921mmol)、Boc-甘氨酸 (222mg, 1.4mmol) 和PPh<sub>3</sub>supp. (362mg, 1.4mmol) 在干THF (10mL) 中的混合物中添加DBAD (318mg, 1.4mmol)。将该混合物在室温下搅拌4h。将该混合物过滤并且将该滤液蒸发至干燥以给出1.4g的残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 300g Merck, 流动相: 59%庚烷, 6%MeOH, 35%EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出320mg的Int. 108 (54%)。

[1119] f-Int.109的合成:



[1120] 在80 $^{\circ}$ C将108 (250mg, 0.39mmol) 和HCl 3N (0.65mL, 1.9mmol) 在ACN (5mL) 中的溶液搅拌2h。添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>10%和EtOAc并且将该混合物萃取。将该有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发以给出250mg的Int. 109 (100%)。

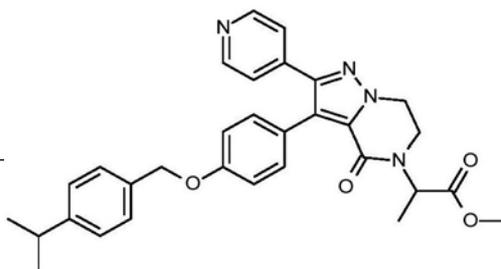
[1121] g-Co.37的合成:



[1122] 向109 (250mg, 0.46mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750mg, 2.3mmol) 并且将该混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物过滤, 将该白色固体收集, 用Et<sub>2</sub>O洗涤并且干燥以给出138 mg。将该固体溶于H<sub>2</sub>O和DCM中并且萃取。将有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且进行蒸发。将该残余物溶于Et<sub>2</sub>O中, 将该沉淀过滤出并且干燥以给出97mg的Co. 37 (42%)。熔点: 206 $^{\circ}$ C (dsc)。

[1123] 实例A43:Co.38和Co.39的制备

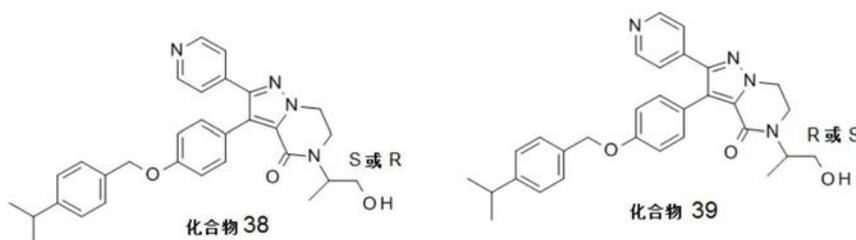
[1124] a-Int.120的合成:



[1125] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH(60%)(274mg,6.8mmol)缓慢添加至Co.1(2g,4.6mmol)在无水DMSO(40mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h。然后,添加甲基-2-溴丙酸酯(1.02mL,9.1mmol)并且将该最终混合物搅拌20h。将该混合物倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中,并且用EtOAc萃取。将该有机层蒸发至干燥。将该残余物用DCM溶解,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出2.6g。将该残余物通过制备型LC(80g的SiOH 30 $\mu$ m Interchim,流动相梯度:从100%DCM至95%DCM 5%MeOH 0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出2.47g的Int.120(100%)。

[1126] b-Co.38和Co.39的合成:

[1127]



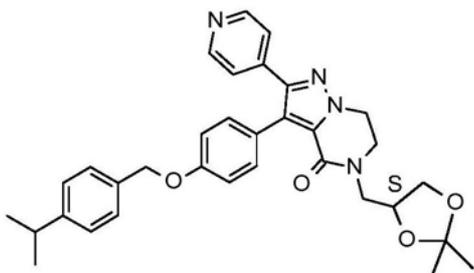
[1128] 在0 $^{\circ}$ C在N<sub>2</sub>下将在THF(20mL)中的120(2.47g,4.7mmol)逐滴添加至至LAH(268mg,7.06mmol)在THF(30mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌1.5h。逐滴添加冰水然后添加DCM。将该混合物过滤并且将该滤液经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出2.6g,将其通过制备型LC(80g的不规则SiOH 30 $\mu$ m Interchim,梯度从100%DCM至95%DCM 5%CH<sub>3</sub>OH 0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出0.467g的残余物。将残余物通过非手性SFC(稳定相:AMINO 6 $\mu$ m 150x21.2mm),流动相:80%CO<sub>2</sub>,20%MeOH)进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出290mg,将其通过非手性SFC(稳定相:Chiralpak IC 5 $\mu$ m 250x20mm),流动相:60%CO<sub>2</sub>,40%iPrOH)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出130mg的第一残余物并且130mg第二残余物。将该第一残余物从Et<sub>2</sub>O中结晶,过滤并且干燥以给出97mg的Co.39(4%)。熔点:144 $^{\circ}$ C(dsc)。将该第二残余物从Et<sub>2</sub>O中结晶,过滤并且干燥以给出100mg的Co.38(4%)。熔点:144 $^{\circ}$ C(dsc)。

[1129] Co.39:[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>:+19.74 $^{\circ}$ (589nm,c 0.309w/v%,DMF,20 $^{\circ}$ C);

[1130] Co.38:[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>:-18.36 $^{\circ}$ (589nm,c 0.305w/v%,DMF,20 $^{\circ}$ C)。

[1131] 实例A44:Co.40的制备

[1132]

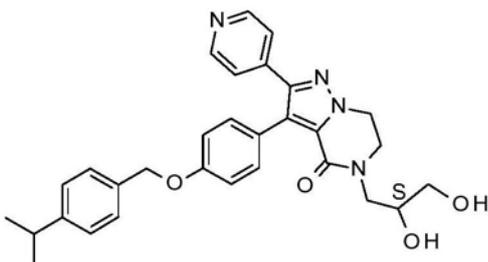


[1133] 在室温下在 $N_2$ 下将NaH 60% (0.82g, 20.5mmol)添加至Co.1 (6g, 13.7mmol)在DMF (160mL)中的溶液中。将该混合物搅拌 2h然后分批添加(R)-(-)-2,2-di甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基对-甲苯磺酸酯(5.9g, 20.5mmol)并且搅拌15h。将该混合物倾倒入水和 $K_2CO_3$ 中并且用EtOAc萃取。将该有机层蒸发至干燥。将该残余物用DCM 溶解,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出14g,将其通过制备型LC(稳定相:不规则SiOH 20-45 $\mu m$  450g MATREX, 流动相: 0.1% $NH_4OH$ , 98%DCM, 2%MeOH)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出4.4g的残余物(58%)。将该残余物一部分从 $Et_2O$ 中结晶,过滤并且干燥以给出258mg的Co.40(S)。

[1134] 熔点:113 $^{\circ}C$  (dsc);  $[\alpha]_D^{20}$ : -16.95 $^{\circ}$  (589nm, c 0.295w/v%, MeOH, 20 $^{\circ}C$ )。

[1135] 实例A45:Co.41的制备

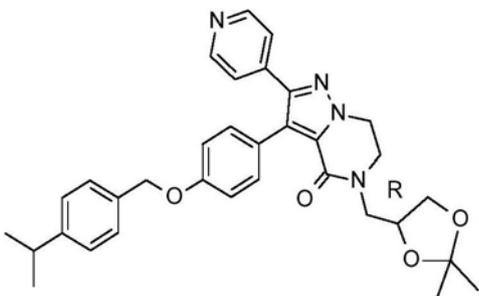
[1136]



[1137] 将在1,4-二噁烷(140mL)中的Co.40(3.7g, 6.7mmol)、HCl 3N(11.1mL, 33.5mmol)加热至80 $^{\circ}C$ 持续0.5h。将该混合物冷却至室温,将其倾倒入水和 $K_2CO_3$ 中并且用EtOAc萃取。将该有机层经  $MgSO_4$ 干燥,过滤并且蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC(80g 的SiOH 30 $\mu m$  Interchim, 流动相梯度:从100%DCM至90%DCM 10% $CH_3OH$  0.1% $NH_4OH$ )进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出残余物,将其从 $Et_2O$ 中结晶,过滤并且干燥以给出2.97 g的Co.41(S) (87%)。熔点:191 $^{\circ}C$  (dsc);  $[\alpha]_D^{20}$ : -18.85 $^{\circ}$  (589nm, c 0.2705w/v%, DMF, 20 $^{\circ}C$ )

[1138] 实例A46:Co.42的制备

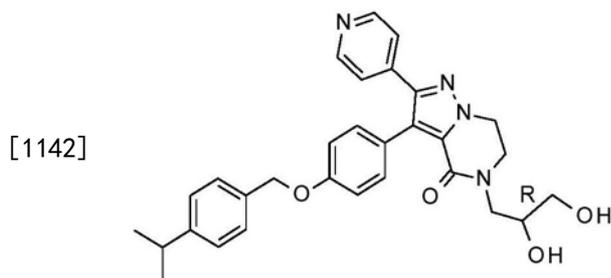
[1139]



[1140] 在室温下在 $N_2$ 下将NaH 60% (0.684g, 17.1mmol)添加至Co.1 (5g, 11.4mmol)在DMF (125mL)中的溶液中。将该混合物搅拌 2h然后逐滴添加在DMF (10mL)中的(S)-(-)-2,2-

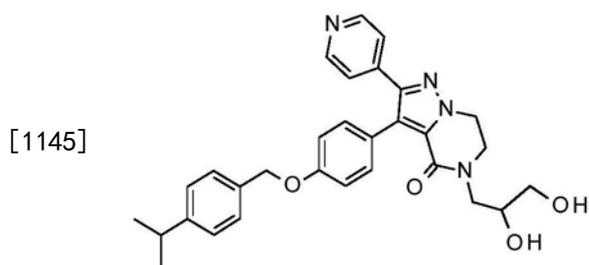
二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基对甲苯磺酸酯(4.9g, 17.1mmol)并且在室温搅拌15h。将该混合物倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中并且用EtOAc萃取。将该有机层蒸发至干燥。将该残余物用DCM溶解,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出9.7g,将其通过制备型LC(120g的硅胶30 $\mu$ m Interchim,流动相梯度:从100%DCM至95%DCM 5%CH<sub>3</sub>OH 0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将所希望的级分进行收集并且蒸发至干燥以给出2.12g的第一残余物和2.1g的第二残余物。将该第一种残余物通过制备型LC(80g的硅胶30 $\mu$ m Interchim,流动相梯度:从100%DCM至95%DCM 5%CH<sub>3</sub>OH 0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出1.58g的残余物。将该第一残余物和第二残余物放在一起以给出3.7g的Co.42(59%)。将Co.42的一部分从Et<sub>2</sub>O中结晶,过滤并且干燥以给出250mg的Co.42(R)。熔点:114 $^{\circ}$ C(dsc);  $[\alpha]_D^{20}$ :+9.98 $^{\circ}$ (589nm, c 0.2405w/v%, meOH, 20 $^{\circ}$ C)。

[1141] 实例A47:Co.43的制备



[1143] 将在1,4-二噁烷(120mL)中的Co.42(3.17g, 5.7mmol)、HCl 3N(9.6mL, 28.7mmol)加热至80 $^{\circ}$ C持续1h。将该混合物冷却至室温,将其倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中并且用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出3.36g。将该残余物通过制备型LC(80g的SiOH 30 $\mu$ m Interchim,流动相梯度:从100%DCM至90%DCM 10%CH<sub>3</sub>OH 0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出2.76g的残余物,将其从Et<sub>2</sub>O中结晶,过滤并且干燥以给出2.56g的Co.43(R)(87%)。熔点:190 $^{\circ}$ C(dsc);  $[\alpha]_D^{20}$ :+17.39 $^{\circ}$ (589nm, c 0.2875w/v%, DMF, 20 $^{\circ}$ C)。

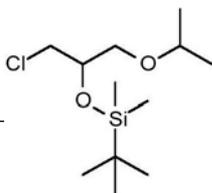
[1144] 实例A48:Co.44的制备



[1146] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH(60%)(55mg, 1.4mmol)缓慢添加至Co.1(0.4g, 0.91mmol)在无水DMSO(5mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加3-溴-1,2-丙二醇(88 $\mu$ L, 1.0mmol)并且搅拌过夜。添加水并且将该混合物过滤,用CH<sub>3</sub>OH溶解在DCM中。将该有机层分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且蒸发至干燥以给出530mg的残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 30 $\mu$ m, 25g, Interchim,流动相梯度:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从96/4/0.1至92/8/0.1)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出无色油。将该油溶于Et<sub>2</sub>O中并且研磨。将形成的该白色固体过滤并且干燥以给出294mg的Co.44,白色固体(63%)。熔点:192 $^{\circ}$ C(dsc)。

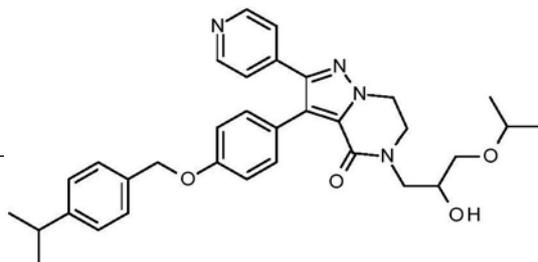
## [1147] 实例A49:Co.45的制备

## [1148] a-Int.121的合成:



[1149] 在室温下将叔-丁基二甲基氯硅烷 (0.44g, 2.9mmol) 添加至1-氯-3-异丙氧基-2-丙醇 (0.3g, 1.9mmol) 和咪唑 (0.4g, 5.8mmol) 在DCM (19mL) 中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物用水淬灭并且用DCM萃取。将该有机层淬析, 用H<sub>2</sub>O洗涤然后用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并且蒸发至干燥以给出0.5 g的Int.121, 无色油 (纯度70%), 像这样用于下一步骤中。

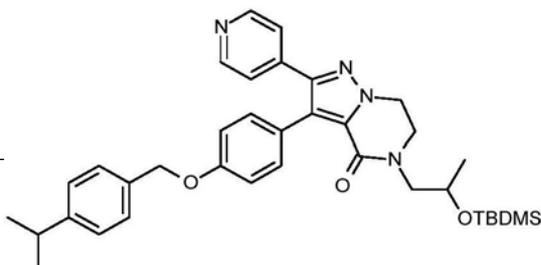
## [1150] b-Co.45的合成:



[1151] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH 60% (71mg, 1.8mmol) 缓慢添加至 Co.1 (0.52g, 1.2mmol) 在干DMF (7.1mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加在干DMF (4mL) 中的121 (500mg, 1.3mmol) 并且将该反应混合物搅拌过夜。添加水并且将该混合物在减压下浓缩。将该残余物溶于EtOAc中并且用盐水洗涤 (5x)。将该有机层在 MgSO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并且浓缩以给出0.4g的残余物。将该残余物通过制备型LC (稳定相: Sunfire 二氧化硅 5 $\mu$ m 150x30.0mm, 流动相梯度: 从71%庚烷, 1% MeOH (+10% NH<sub>4</sub>OH), 28% EtOAc至20% MeOH (+10% NH<sub>4</sub>OH), 80% EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出72mg, 将其溶于Et<sub>2</sub>O中并且研磨。将形成的该白色固体过滤并且干燥以给出45mg的Co.45, 白色固体 (7%)。熔点: 148°C (dsc)。

## [1152] 实例A50:Co.46和Co.47的制备

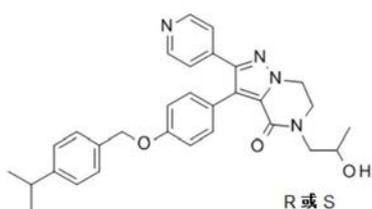
## [1153] a-Int.122的合成:



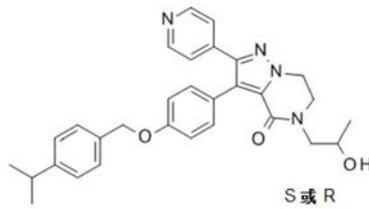
[1154] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH 60% (137mg, 3.4mmol) 添加至在DMSO (20mL) 中的Co.1 (1g, 2.28mmol) 中。将该混合物搅拌2h。添加(2-溴-1-甲基乙氧基)(1,1-二甲基乙基)二甲基硅烷 (0.87g, 3.4 mmol) 并且将该反应混合物搅拌3天。将该混合物倾倒入水, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中并且用EtOAc萃取。将该有机层蒸发至干燥以给出1.21g。将该残余物溶于DCM, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出1.1g。将该残余物通过制备型LC (25g的SiOH 30 $\mu$ m Interchim, 流动相: DCM 100%至0.1% NH<sub>4</sub>OH, 95% DCM, 5% CH<sub>3</sub>OH) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出0.68g的Int.122 (49%)。

[1155] b-Co.46和Co.47的合成:

[1156]



化合物 46



化合物 47

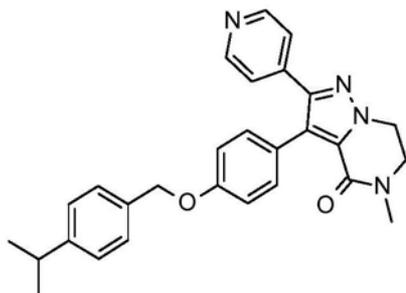
[1157] 在室温下将TBAF (1.49mL, 1.49mmol) 逐滴添加至122 (0.76 g, 1.24mmol) 在THF (7mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌15h。将混合物蒸发直到干燥。将该残余物通过制备型LC (25g的SiOH 30  $\mu$ m Interchim, 流动相梯度从100%DCM至95%DCM 5%MeOH 0.1% NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出0.47 g的外消旋Co.。将该Co. 和另一批的0.53g放在一起以给出1g的外消旋Co., 将其通过非手性SFC在 (Chiralpak IC 5 $\mu$ m 250x20mm), 流动相 (50%CO<sub>2</sub>, 50% iPrOH) 进行纯化。将这些级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出485mg的第一对映异构体和467mg的第二对映异构体。将该第一对映异构体通过非手性SFC在 (Amino 6 $\mu$ m 150x21.2mm), 流动相 (80%CO<sub>2</sub>, 20%MeOH) 上进行纯化。将这些级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出340mg的该第一对映异构体, 将其在Et<sub>2</sub>O中结晶, 过滤并且干燥以给出288mg的Co.46 (总产率: 13%)。熔点: 177°C (dsc)。将该第二对映异构体 (467 mg) 在Et<sub>2</sub>O中结晶, 过滤并且干燥以给出395mg的Co.47 (总产率: 17%)。熔点: 177°C (dsc)。

[1158] Co.46:  $[\alpha]_d: -27.34^\circ$  (589nm, c 0.256w/v%, DMF, 20°C);

[1159] Co.47:  $[\alpha]_d: +27.06^\circ$  (589nm, c 0.3585w/v%, DMF, 20°C)。

[1160] 实例A51: Co.48的制备

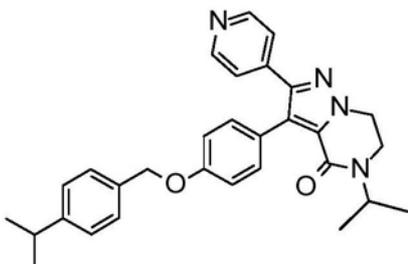
[1161]



[1162] 在密封管中, 将98 (250mg, 0.81mmol)、5 (1.15g, 3.26mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (724mg, 3.41mmol) 在1,4-二噁烷 (3.8mL) 和H<sub>2</sub>O (1.3mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (48mg, 0.171mmol) 和Pd(OAc)<sub>2</sub> (19mg, 0.085mmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。将该反应混合物在100°C搅拌17h。将该粗材料溶解在水 (10mL) 中并且用Et<sub>2</sub>O萃取 (2x40mL)。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中蒸发以给出1.10g的黄色油。将该油通过制备型LC (不规则 SiOH 15-40 $\mu$ m, 30g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 90%, MeOH 10%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出270mg的Co.48, 白色固体 (73%)。熔点: 155°C (dsc)。

[1163] 实例A52: Co.49的制备

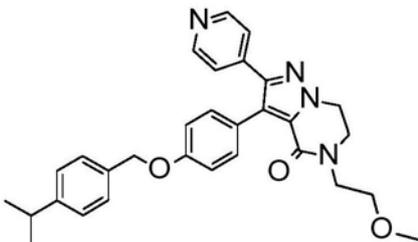
[1164]



[1165] 在室温下在 $N_2$ 下将NaH(60%) (41mg, 1mmol) 缓慢添加至 Co.1 (0.3g, 0.68mmol) 在无水DMSO(4mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加2-碘丙烷(0.137mL, 1.4mmol) 并且搅拌 17h。添加水, 将该混合物过滤并且用水洗涤。将该残余物溶解于DCM 中, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出0.34g, 将其通过制备型LC (不规则SiOH 12g 35-40 $\mu$ m GraceResolv™, 流动相梯度从 100%DCM至95%DCM 5%MeOH 0.1% $NH_4OH$ ) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出203mg的Co.49 (62%)。将该批与另外一批(125mg) 放在一起并且从 $Et_2O$ 中结晶, 过滤并且干燥以给出289mg的Co.49 (总产率44%)。熔点: 168 $^{\circ}C$  (dsc)。

[1166] 实例A53: Co.50的制备

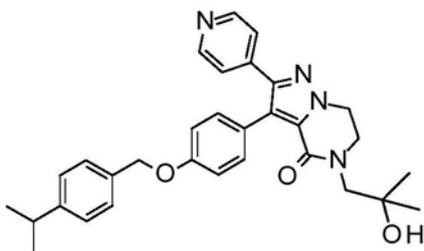
[1167]



[1168] 在室温下在 $N_2$ 下将NaH(60%) (55mg, 1.4mmol) 缓慢添加至Co.1 (0.4g, 0.91mmol) 在无水DMSO(5mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加2-溴乙基甲基醚(94 $\mu$ L, 1.0mmol) 并且将该反应混合物搅拌过夜。添加水并且将该不溶性物质过滤, 然后溶解在DCM 中, 经 $MgSO_4$ 干燥并且蒸发以给出580mg。将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30 $\mu$ m, 25g Interchim, 流动相梯度: DCM/MeOH/ $NH_4OH$ 从98/2/0.1至97/3/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出390mg的无色油。将该油溶于 $Et_2O$  中并且将该形成的固体过滤并且干燥以给出360mg的Co.50, 白色固体(79%)。熔点: 167 $^{\circ}C$  (dsc)。

[1169] 实例A54: Co.51的制备

[1170]

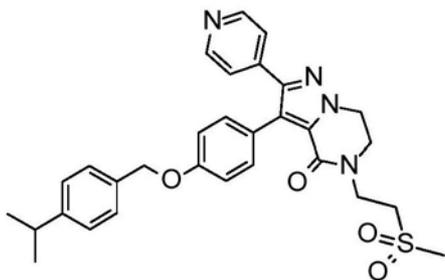


[1171] 在室温下在 $N_2$ 下将NaH(60%) (0.34g, 8.6mmol) 分批添加至Co.1 (2.5g, 5.7mmol) 在无水DMSO(31mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加1-氯-2-甲基-2-丙醇(0.66mL, 6.3mmol) 并且将该反应混合物搅拌过夜。添加水并且将该不溶性物质过滤, 然后溶解在DCM中, 在 $MgSO_4$ 上干燥并且蒸发至干燥以给出2.9g, 白色固体。将该固体通过制备型LC (稳定相: 不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 300g MERCK, 流动相): 0.1% $NH_4OH$ , 98%DCM, 2%MeOH)

进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出290 mg的2.1g的Co.1和Co.51,白色固体(10%)。熔点:211°C (dsc)。

[1172] 实例A55:Co.52的制备

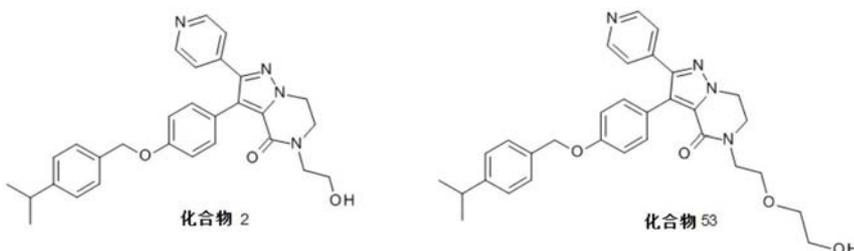
[1173]



[1174] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH(60%) (53mg,1.3mmol) 缓慢添加至Co.1 (0.39g,0.89mmol) 在无水DMSO (5mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加2-溴乙基-甲砒 (183mg, 0.98mmol) 并且将该反应混合物搅拌过夜。添加水并且将该不溶性物质过滤出,然后溶解在DCM和MeOH中,在MgSO<sub>4</sub>干燥并且蒸发至干燥以给出 780mg,米黄色固体。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 30μm, 25g,Interchim,流动相:DCM 97%,MeOH 3%,NH<sub>4</sub>OH 0.1%) 进行纯化。将这些级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出450mg的无色油。将该残余物再次通过制备型LC(稳定性二氧化硅5μm 150x 30.0mm,流动相梯度:从100%DCM至NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.8/92/8) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发。将得到的该白色固体在Et<sub>2</sub>O中研磨,过滤并且干燥以给出245mg的Co.52,白色粉末(51%)。熔点:219°C (dsc)。

[1175] 实例A56:Co.2和Co.53的制备

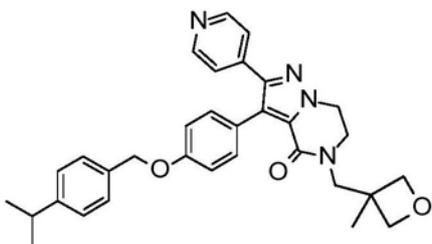
[1176]



[1177] 在室温下将TBAF (23.3mL,23.3mmol) 逐滴添加至27 (11.58 g,19.4mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌15h。将该混合物蒸发至干燥以给出18g。将该残余物通过制备型LC(330 g的SiOH 35-40μm GraceResolv™,流动相梯度:从100%DCM至 95%DCM 5%MeOH 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出8.76g (94%)。将另一批(4g)通过制备型 LC(120g的SiOH 35-40μm GraceResolv™,流动相梯度:从100% DCM至96%DCM 4%MeOH 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出3.11g的残余物。将这两种残余物 (8.76g和3.11g) 放在一起并且给出11.8,将其从Et<sub>2</sub>O中结晶,过滤并且干燥以给出10.64g的混合物(主部分Co.2和8%的Co.53)。将该混合物通过非手性SFC(稳定相:Amino 6μm 150x21.2mm,流动相:80%CO<sub>2</sub>,20%MeOH) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出9.5g的Co.2和0.81g的残余物。将残余物通过非手性SFC(稳定相:Amino 6μm 150x21.2mm,流动相:80%CO<sub>2</sub>, 20%MeOH) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出641mg,将其从Et<sub>2</sub>O中结晶,过滤并且干燥以给出557mg的Co.53。熔点:121°C (dsc)。

[1178] 实例A57:Co.54的制备

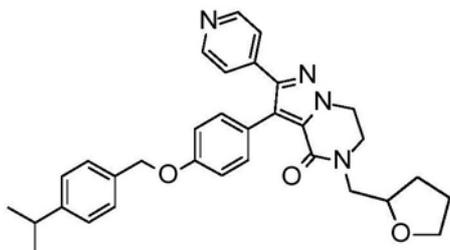
[1179]



[1180] 在室温下在 $N_2$ 下将NaH(60%) (54.7mg, 1.4mmol) 缓慢添加至Co.1 (0.4g, 0.9mmol) 在无水DMSO (5mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h, 然后添加2-(氯甲基)-2-甲基-1,3-环氧丙烷 (0.12 mL, 1mmol) 并且将该反应混合物搅拌24h。添加水并且将该不溶性物质过滤出。将该不溶性物质溶解于DCM和MeOH中, 经 $MgSO_4$ 干燥并且蒸发至干燥以给出0.49g的残余物。将该残余物通过制备型 LC (稳定性二氧化硅 $5\mu m$  150x30.0mm, 流动相梯度从:  $NH_4OH/DCM/MeOH$  0.2/98/2至 $NH_4OH/DCM/MeOH$  1/90/10) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出残余物 (272 mg), 将其从 $Et_2O$ 中结晶, 过滤并且干燥以给出256mg的产物 (微量杂质)。将该产物 (256mg) 用MeOH溶解, 过滤并且干燥以给出 221mg的Co.54 (46%)。熔点: 204°C (dsc)。

[1181] 实例A58:Co.55的制备

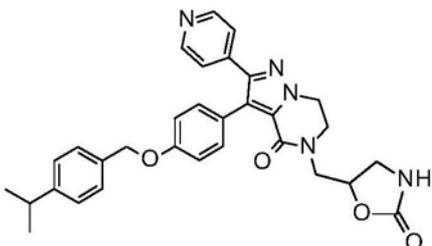
[1182]



[1183] 在室温下在 $N_2$ 下将NaH(60%) (55mg, 1.4mmol) 分批添加至Co.1 (0.4g, 0.91mmol) 在干DMF (5.5mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加四氢糠基溴 (0.18g, 1.0mmol) 并且将该反应混合物搅拌过夜。添加水并且将该混合物用150mL的 $EtOAc$ 进行稀释并且用盐水洗涤4x。将该有机层在 $MgSO_4$ 上干燥并且蒸发至干燥。将该残余物 (0.55g) 通过制备型LC (不规则 $SiOH$  15-40 $\mu m$ , 12g, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相:  $DCM/MeOH/NH_4OH$ , 97/3/0.1) 进行纯化。将这些级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出195mg的白色固体。将该级分再次通过制备型LC (稳定相: Sunfire二氧化硅  $5\mu m$  150x30.0mm, 流动相梯度: 从71%庚烷, 1% MeOH, 28%  $EtOAc$  至20% MeOH, 80%  $EtOAc$ ) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出150mg, 将其从 $Et_2O$ 中结晶, 过滤并且干燥以给出90mg的Co.55, 白色固体 (19%)。熔点: 165°C (dsc)。

[1184] 实例A59:Co.56的制备

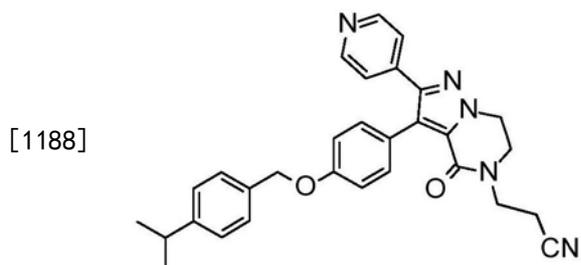
[1185]



[1186] 在室温下在 $N_2$ 下将NaH 60% (82mg, 0.21mmol) 缓慢添加至Co.1 (0.60g, 1.4mmol)

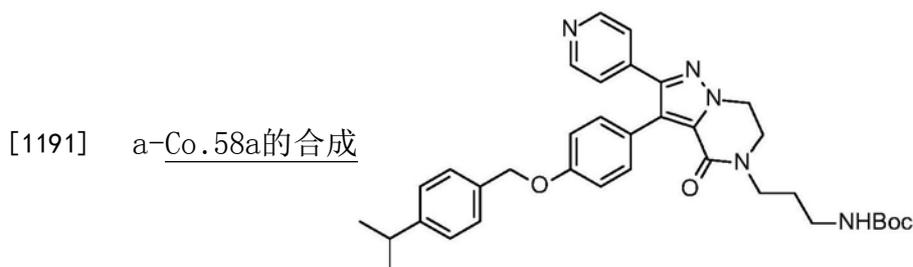
在干DMF (8.0mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加叔-丁基N-(2-环氧乙烷基-甲基)氨基甲酸酯 (355mg, 2.1mmol) 并且将该反应混合物搅拌过夜。添加水并且将该混合物在减压下浓缩。将该残余物溶于EtOAc中并且用盐水洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且浓缩以给出1.13g。将该残余物通过制备型LC (稳定相: 不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 300g Merck, 流动相梯度: 从42%庚烷, 8%MeOH (+10%NH<sub>4</sub>OH), 50%EtOAc至 40%庚烷, 10%MeOH (+10%NH<sub>4</sub>OH), 50%EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出390mg的 Co.1和27mg的白色粉末残余物。将该残余物溶于Et<sub>2</sub>O中, 研磨并且将形成的该白色固体过滤并且干燥以给出17mg的Co.56 (2.3%)。

[1187] 实例A60: Co.57的制备



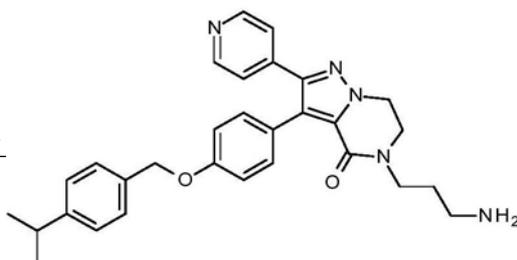
[1189] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH (60%) (55mg, 1.4mmol) 分批添加至Co.1 (0.40g, 0.91mmol) 在干DMF (5.5mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加3-溴丙腈 (0.13g, 1.0mmol) 并且在室温下将该反应混合物搅拌过夜。添加水并且将该混合物用150mL的 EtOAc进行稀释并且用盐水洗涤4x。将该有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 并且蒸发至干燥以给出0.62g。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 12g, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 98/2/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出211mg无色油。将该油在Et<sub>2</sub>O中研磨。将形成的该固体过滤并且干燥以给出132mg的Co.57, 白色固体 (29%)。熔点: 158 $^{\circ}$ C (dsc)。

[1190] 实例A61: Co.58a和Co.58的制备



[1192] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH (60%) (68mg, 1.7mmol) 缓慢添加至Co.1 (0.5g, 1.1mmol) 在干DMF (7.0mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加叔-丁基N-(3-溴丙基)氨基甲酸酯 (543mg, 2.3mmol) 并且将该反应混合物搅拌过夜。添加水并且将该混合物浓缩。将该残余物溶于EtOAc中并且用盐水洗涤3x, 干燥并且浓缩以给出680mg的Co.58a, 白色固体 (100%)。将该产物按这样用于下一步骤中。

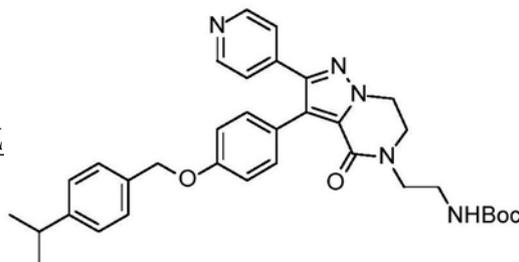
[1193] b-Co.58的合成:



[1194] 在80℃将Co.58a (680mg, 1.1mmol)、HCl 3N (1.9mL, 5.7 mmol) 在ACN (20mL) 中的溶液搅拌2h。将该混合物浓缩, 并且添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub> (100mL) 并且将该混合物在室温下搅拌15 min, 用DCM萃取, 干燥并且浓缩。将该残余物 (550mg) 通过制备型LC (规则SiOH, 30μm, 12g Interchim, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从88/12/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出340mg的油。将该油溶于Et<sub>2</sub>O中。将形成的该固体过滤并且干燥以给出192mg的Co.58, 白色固体 (34%)。

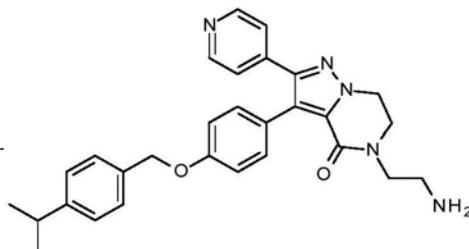
[1195] 实例A62:Co.238、Co.59a和Co.59的制备

[1196] a-Co.238的合成



[1197] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH (60%) (0.41g, 10.3mmol) 缓慢添加至Co.1 (3g, 6.8mmol) 在无水DMSO (45mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加叔-丁基N-(2-溴乙基) 氨基甲酸酯 (2.3g, 10.26mmol) 并且将该反应混合物搅拌20h。将该混合物倾倒入水中并且添加EtOAc。将该不溶性物质过滤并且用EtOAc洗涤。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>添加至该滤液并且将该有机层萃取, 分离并且蒸发至干燥。将该残余物用DCM溶解, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出2.08g 的残余物。将该残余物通过制备型LC (稳定相: 不规则SiOH 20-45μm 450g MATREX, 流动相: 40%庚烷, 10%MeOH, 50%EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出1.2g的Co.238 (30%)。

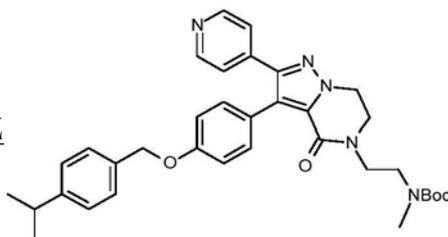
[1198] b-Co.59a和Co.59的合成:



[1199] 在70℃将在ACN (20mL) 中的Co.238 (650mg, 1.12mmol)、HCl 3N (1.9mL, 5.6mmol) 加热1.5h。将该混合物冷却至室温。并且将该不溶性物质过滤, 用ACN和Et<sub>2</sub>O洗涤并且干燥以给出379mg 的Co.59a (HCl盐; 2HCl·1.78H<sub>2</sub>O) (58%)。将Co.59a的一部分转化为自由碱 (Co.59)。

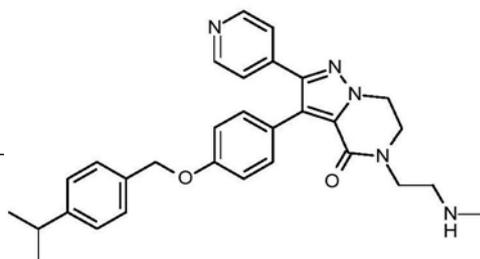
[1200] 实例A63:Co.60a和Co.60的制备

## [1201] a-Co.60a的合成



[1202] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH 60% (50.2mg, 1.3mmol) 添加至Co.238 (487mg, 0.84mmol) 在DMF (8mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌2h, 然后逐滴添加MeI (62.5μL, 1mmol) 并且搅拌2.5h。将该混合物倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中并且用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将该残余物 (0.7g) 通过制备型LC (40 g的SiOH 15μm Interchim, 流动相梯度从100%DCM至96%DCM 4% MeOH 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出308mg的Co.60a (62%)。

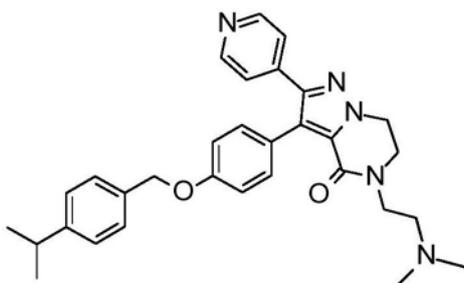
## [1203] b-Co.60的合成:



[1204] 在70℃将在ACN (10mL) 中的Co.60a (308mg, 0.52mmol) 和HCl 3N (0.86mL, 2.6mmol) 加热1.5h, 冷却至室温。并且将该混合物倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中并且用DCM萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将该残余物 (0.22g) 通过非手性SFC (稳定相: Amino 6μm 150x21.2mm, 流动相: 70%CO<sub>2</sub>, 30%MeOH (0.3% iPrNH<sub>2</sub>)) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出180mg, 将其从Et<sub>2</sub>O中结晶, 过滤并且干燥以给出 131mg的Co.60 (51%)。

## [1205] 实例A64:Co.61的制备

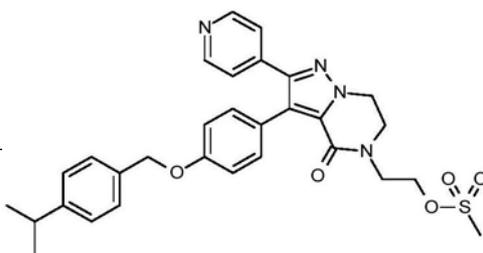
## [1206]



[1207] 在室温下将甲醛 (46.7μL, 0.623mmol) 添加至在DCM (2mL) 和THF (1mL) 中的Co.59 (100mg, 0.21mmol)。将该混合物搅拌 1h然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (88mg, 0.415mmol) 并且将该反应混合物搅拌15h。将该混合物倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中并且用DCM萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将该残余物 (103 mg) 通过制备型LC (稳定相: 不规则 15-40μm 30g Merck, 流动相: 1%NH<sub>4</sub>OH, 69%甲苯, 30% iPrOH) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出30mg的Co.61 (28%)。

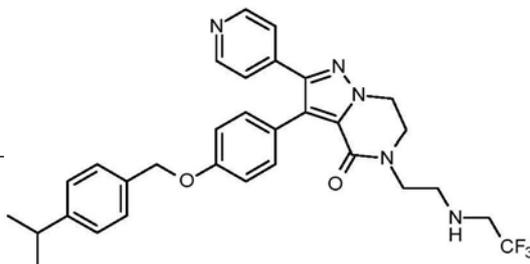
## [1208] 实例A65:Co.62的制备

[1209] a-Int.126的合成:



[1210] 在0℃在N<sub>2</sub>气氛下将甲磺酰氯(49μL, 0.64mmol)逐滴添加至 Co.2 (205mg, 0.43mmol) 和Et<sub>3</sub>N (178μL, 1.3mmol) 在干DCM (5mL) 中的溶液中。将该反应混合物在0℃搅拌2h。添加水并且将该混合物用DCM萃取。将该有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且将该溶剂蒸发至干燥以给出280mg的Int. 混合物126, 黄色固体。将该固体用于下一反应步骤中而无需进一步纯化。

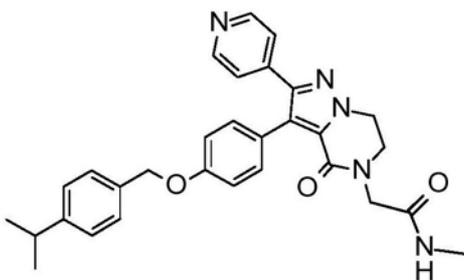
[1211] b-Co.62的合成:



[1212] 在80℃在微波管中, 将126 (225mg, 0.43mmol) 在2,2,2-三氟乙胺 (6.3mL, 80mmol) 中的溶液搅拌过夜。添加水并且将该混合物用DCM萃取。将该有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且将该溶剂浓缩以得到残余物 (120mg)。将该水层用饱和的NaHCO<sub>3</sub>碱化并且用DCM萃取3x, 干燥并且浓缩。将该残余物与此前的残余物 (120 mg) 组合以给出220mg的黄色油。将该油通过制备型LC (稳定相: 稳定性二氧化硅5μm 150x30.0mm, 流动相: 梯度从100%DCM至NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.9/91/9) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发至干燥以给出46mg的Co.62, 米黄色固体 (17%)。

[1213] 实例A66:Co.63的制备

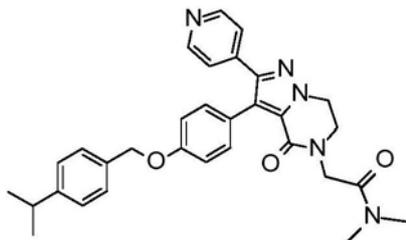
[1214]



[1215] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH 60% (27.4mg, 0.68mmol) 添加至在 DMSO (4mL) 中的Co.1 (200mg, 0.46mmol) 中。将该混合物搅拌2h。添加2-溴-N-甲基乙酰胺 (104mg, 0.68mmol) 并且搅拌15h。将该混合物倾倒入水中并且用EtOAc萃取 (另一批次具有102mg初始反应物, 将Co.1放置一起进行后处理)。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出0.35g。将该残余物通过制备型LC (稳定性二氧化硅5μm 150x30.0mm, 流动相梯度: 从 NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.2/98/2至NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.8/92/8) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出290mg, 将其从 Et<sub>2</sub>O中结晶, 过滤并且干燥以给出233mg的Co.63, (总产率: 66%)。熔点: 161℃ (dsc)。

## [1216] 实例A67:Co.64的制备

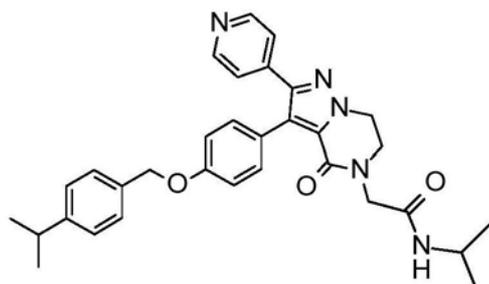
[1217]



[1218] 在室温下在 $N_2$ 下将NaH (60%) (72mg, 1.8mmol) 分批添加至Co.1 (0.52g, 1.2mmol) 在干DMF (7.1mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加N,N-二甲基氯乙酰胺 (0.18mL, 1.8mmol) 并且在室温下将该反应混合物搅拌过夜。添加水并且将该混合物在减压下浓缩。将该残余物溶于EtOAc中并且用盐水洗涤5x。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且浓缩。将该残余物通过制备型LC (不规则 $SiOH$  15-40 $\mu m$ , 25g, Interchim, 流动相:DCM/MeOH/ $NH_4OH$ , 97/3/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出0.46g的无色油。将该油在 $Et_2O$ 中研磨。将形成的该固体过滤并且干燥以给出390mg的Co.64, 白色固体 (63%)。

## [1219] 实例A68:Co.65的制备

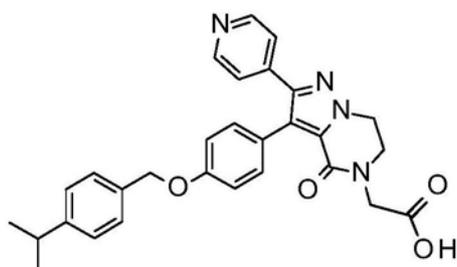
[1220]



[1221] 在室温下在 $N_2$ 下将NaH (60%) (72mg, 1.8mmol) 分批添加至Co.1 (0.52g, 1.2mmol) 在干DMF (7.1mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加N-异丙基-2-氯乙酰胺 (0.24g, 1.8mmol) 并且在室温下搅拌过夜。添加水并且将该混合物在减压下浓缩。将该残余物溶于EtOAc中并且用盐水洗涤5x。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且浓缩以给出0.7g。将该残余物通过制备型LC (不规则 $SiOH$  15-40 $\mu m$ , 25g, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相:DCM/MeOH/ $NH_4OH$ , 97/3/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出500 mg无色油。将该油在 $Et_2O$ 中研磨。将形成的该固体过滤并且干燥以给出312mg的Co.65, 白色固体 (49%)。

## [1222] 实例A69:Co.66的制备

[1223]

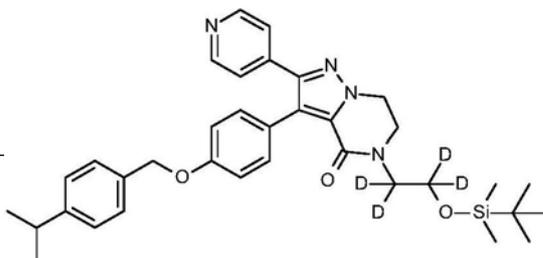


[1224] 在室温下在 $N_2$ 下将NaH (60%) (68mg, 1.7mmol) 缓慢添加至Co.1 (0.50g, 1.1mmol) 在无水DMSO (6.3mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h并且然后添加溴乙酸甲酯 (0.12mL, 1.25mmol) 并且搅拌过夜。添加水并且将该混合物在减压下浓缩。将得到的该固体在EtOAc

中研磨,并且将形成的该白色固体过滤并且干燥以给出400mg的米黄色固体(70%)。将290mg固体用于下一步骤中,并且将另外的110mg溶于水中,将该水层用HCl 3N进行酸化并且用 DCM萃取。将该有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且蒸发以给出75mg 的Co.66,白色固体。

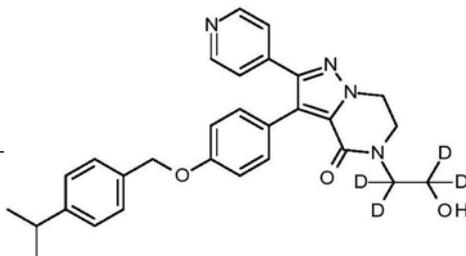
[1225] 实例A70:Co.67的制备

[1226] a-Int.127的合成:



[1227] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH 60% (68mg, 1.7mmol) 缓慢添加至 Co.1 (0.5g, 1.1mmol) 在干DMF (7.0mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加(2-溴乙氧基-1,1,2,2-d<sub>4</sub>) (1,1-二甲基乙基) 二甲基-硅烷 (554mg, 2.3mmol) 并且将该反应混合物搅拌过夜。添加水并且将该混合物浓缩。将该残余物溶于EtOAc中并且用盐水洗涤 3x, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且浓缩以给出750mg的Int.127, 呈混合物的黄色油, 将其按这样用于下一步骤中。

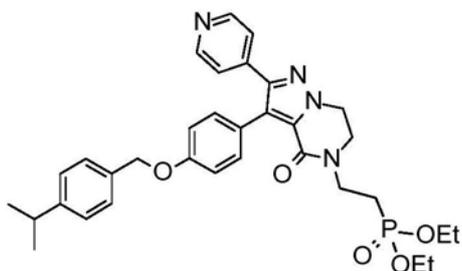
[1228] b-Co.67的合成:



[1229] 在室温下将TBAF (1.0mL, 1.0mmol) 逐滴添加至127 (0.75g, 0.88mmol) 在THF (8.5mL) 中的溶液中。在室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩并且将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30μm, 25g GraceResolv™, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0.1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发至干燥以给出 360mg的无色油, 将其在Et<sub>2</sub>O中研磨。将形成的该白色固体过滤, 洗涤并且干燥以给出0.286g的Co.67, 白色固体 (67%)。熔点: 179°C (dsc)。

[1230] 实例A71:Co.68的制备

[1231]

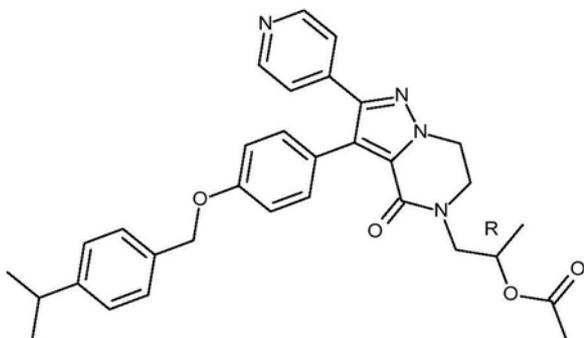


[1232] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH 60% (27.4mg, 0.68mmol) 添加至Co.1 (0.2g, 0.46mmol) 在DMSO (2.8mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌2h然后添加二乙基-2-溴乙基磷酸酯 (0.13mL, 0.68mmol) 并且将该反应混合物搅拌20h。将该混合物倾倒入水中, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>并且用EtOAc 萃取。将该有机层蒸发至干燥。将该残余物用EtOAc和水溶解。将该有机层萃取, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发。将该残余物 (0.27g) 通过制备型LC (25g 的不规则 SiOH 35-40μm

GraceResolv™, 流动相梯度从100%DCM至95%DCM 5%MeOH 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且蒸发以给出0.2g, 将其从DIPE中结晶, 过滤并且干燥以给出137mg的Co.68 (50%)。熔点: 90°C (dsc)。

[1233] 实例A72: Co.69的制备

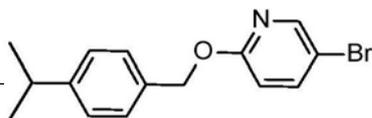
[1234]



[1235] 在室温下在N<sub>2</sub>下将NaH 60% (480mg, 12mmol) 缓慢添加至 Co.1 (3.5g, 8.0mmol) 在干DMF (47mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h然后添加(R)-(+)-氧化丙烯(1.1mL, 16mmol) 并且搅拌过夜。添加水并且将该混合物在减压下浓缩。将该残余物溶于EtOAc 中并且用盐水洗涤5x。将该有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并且浓缩以给出5.9g。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 120g GraceResolv™, 流动相梯度: 从100%DCM至DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。将这些级分进行收集并且蒸发至干燥以给出1.2g初始反应物Co.1和残余物, 将其通过制备型LC(稳定相: 不规则SiOH 15-40μm 300g MERCK, 流动相: 42%庚烷, 8% MeOH(+10% NH<sub>4</sub>OH), 50%EtOAc) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出1.02g, 将其在Et<sub>2</sub>O中研磨并且将形成的该白色固体过滤并且干燥以给出450mg的Co.69 (R) (10%)。

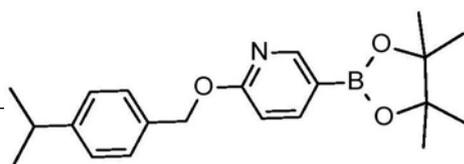
[1236] 实例A73: Co.71的制备

[1237] a-Int.128的合成:



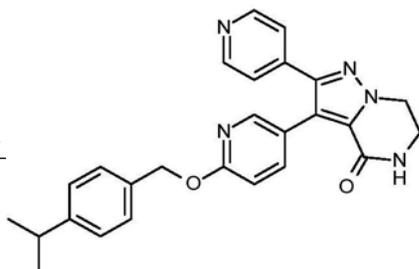
[1238] 在0°C将6 (3.1g, 20mmol) 在干DMF (50mL) 中的溶液用 NaH60% (818mg, 20mmol) 处理。在室温下搅拌1h后, 添加5-溴-2-氟代吡啶(3.0g, 17mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌 3天。将该反应混合物用水200mL淬灭并且将形成的该白色固体过滤。将该固体溶解在EtOAc中并且在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并且浓缩以给出5.9g的Int.128, 白色固体(100%)。

[1239] b-Int.129的合成:



[1240] 将BisPin (5.2g, 20mmol) 和KOAc (3.3g, 34mmol) 添加至在1,4-二噁烷(57mL) 中的128 (5.2g, 17mmol)。将该溶液用N<sub>2</sub>吹扫并且用PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.60g, 0.85mmol) 填充。将所得溶液用 N<sub>2</sub>再次吹扫并且在80°C搅拌17h。在EtOAc中稀释之后, 将该粗材料用水洗涤并且用盐水洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并且蒸发以得到12g的棕色油。将该油通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 120g GraceResolv™, 流动相: 庚烷/EtOAc 80/20) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出5.6g的Int.129, 棕色固体 (93%)。

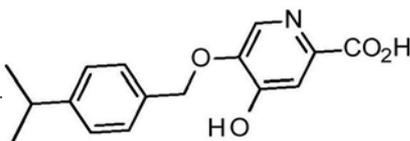
[1241] c-Co.71的合成:



[1242] 在舒伦克管中,将4 (150mg, 0.512mmol)、129 (452mg, 1.28 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (434mg, 2.05mmol) 在1,4-二噁烷 (3.75mL) 和 H<sub>2</sub>O (1.5mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>小心吹扫。添加Pd (OAc)<sub>2</sub> (11mg, 51.2μmol) 和PCy<sub>3</sub> (29mg, 102μmol) 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫。然后将该舒伦克管密封并且在80℃将该反应混合物搅拌 17h。然后将该粗混合物稀释于DCM中,并且用水 (2x10mL) 洗涤。将该有机层收集,经MgSO<sub>4</sub>干燥并且在真空中蒸发以得到棕色油。将该油通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 50g Merck, 流动相梯度: 从100%DCM至DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出169mg的Co.71, 白色固体 (75%)。熔点: 199℃ (dsc)。

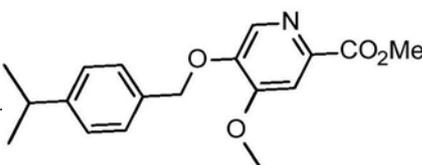
[1243] 实例A74:Co.72的制备

[1244] a-Int.130的合成:



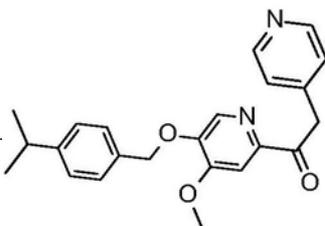
[1245] 将5-[[4-(1-甲基乙基)苯基]甲氧基]-4-氧-4H-吡喃-2-甲酸 (2.82g, 9.78mmol) 在NH<sub>3</sub> (28%, 在水中) (18mL) 中的溶液在90℃搅拌 4h。然后将该溶剂在真空中蒸发以得到 2.13g的Int.130, 棕色固体 (76%)。

[1246] b-Int.131的合成:



[1247] 在0℃在N<sub>2</sub>下将(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷, 2M在己烷 (10.4 mL, 20.8mmol) 添加至130 (1.05g, 3.66mmol) 在MeOH (5mL) 和甲苯 (20mL) 中的搅拌溶液中。将该粗混合物搅拌升温至室温, 持续1h, 并且然后添加水和EtOAc。将该有机层用盐水洗涤, 分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中蒸发以得到830mg的棕色固体。另一批, 将400mg与830mg进行组合, 并且将该混合物通过制备型 LC (不规则SiOH 15-40μm, 45g Grace, 流动相梯度: 从EtOAc 10%, 庚烷90%至EtOAc 75%, 庚烷25%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出370mg的Int.131 (总产率: 22%)。

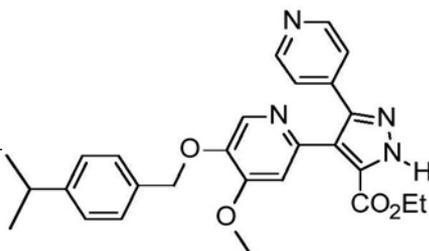
[1248] c-Int.132的合成:



[1249] 在无水烧瓶中在N<sub>2</sub>下, 将131 (283mg, 0.897mmol) 和4-皮考啉 (0.140mL, 1.44mmol) 在THF (7mL) 中的溶液冷却至0℃并且用LiHMDS (1.80mL, 1.80mmol) 进行处理。将该反应混合

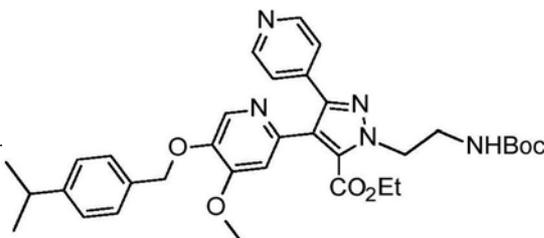
物在室温下搅拌20h。将该粗混合物用饱和的NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭,并且添加 EtOAc。将该有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以产生295mg的Int. 132,棕色固体(66%),将其按照原样用于下一反应步骤。

[1250] d-Int. 133的合成:



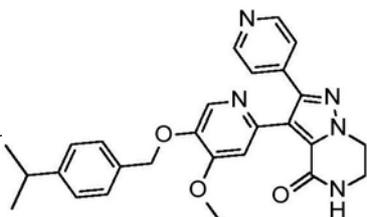
[1251] 将132 (287mg, 0.572mmol) 在ACN (5mL) 中的悬浮液用DBU (103μL, 0.686mmol) 处理然后用重氮乙酸乙酯 (96μL, 0.915 mmol) 处理。将该反应混合物在室温下搅拌20h。然后添加EtOAc 和水,并且将该有机层用盐水洗涤,分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以产生330mg的棕色固体。将该固体通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 24g, GraceResolv™, 流动相梯度:从DCM 100%至DCM 93%, MeOH 7%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出169mg的Int. 133,淡黄色固体(63%)。

[1252] e-Int. 134的合成:



[1253] 在室温下DBAD (123mg, 0.533mmol) 添加至133 (140mg, 0.296mmol)、Boc-甘氨酸醇 (86mg, 0.533mmol) 和PPh<sub>3</sub> (140mg, 0.533mmol) 在无水的DCE (3mL) 中的搅拌溶液中。在N<sub>2</sub>下将该反应混合物在室温下搅拌20h,并且然后添加水和EtOAc。将该有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出490mg 的黄色油。将该油通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 24g, GraceResolv™, 流动相梯度:从DCM 100%至EtOAc 100%) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出203mg的 Int. 134,黄色粘稠固体(100%)。

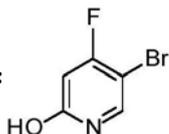
[1254] f-Co. 72的合成:



[1255] 在80℃将134 (190mg, 0.309mmol) 和HCl 3N (0.514mL, 1.54mmol) 在ACN (5mL) 中的溶液搅拌90min。然后添加EtOAc 和饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液,并且在室温下将该反应混合物搅拌20h。添加水和更多的EtOAc,并且将该有机层分离,用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发。将该残余物 (114mg) 通过制备型LC (不规则SiOH 50μm, 10g Grace, 流动相梯度:从DCM 100%至DCM 92%, MeOH 8%) 进行纯化。将这些级分进行收集并且在真空中蒸发以给出79mg的白色固体。将固体溶解于MeOH中,并且让该溶剂缓慢蒸发。结晶后,将剩余的溶剂除去。将该固体干燥4h,产生70mg 的Co. 72,白色固体(48%)。熔点:231℃ (DSC)。

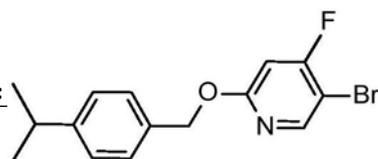
[1256] 实例A75:制备化合物73

[1257] a-中间体135的合成:



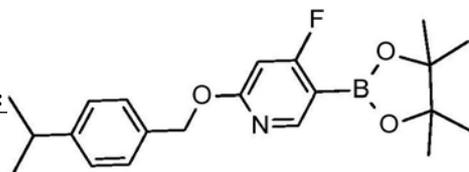
[1258] 在室温下,在暗处,向2-羟基-4-氟吡啶(1.0g,8.8mmol)在ACN(23mL)中的溶液中逐滴添加N-溴琥珀酰亚胺(1.6g,8.8mmol)在ACN(23mL)中的混合物。将该溶液在室温下搅拌三天。在真空中除去溶剂。将EtOAc和饱和的水性盐水溶液添加至该残余物中,将有机层洗涤,分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,在真空中过滤并蒸发,以给出1.44g白色固体。将该固体溶于DCM并且将该固体过滤。将滤液在真空中浓缩并且通过制备型LC(Interchim,40g,流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH,96/4/0.1)进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出540mg中间体135,白色固体(32%)。

[1259] b-中间体136的合成:



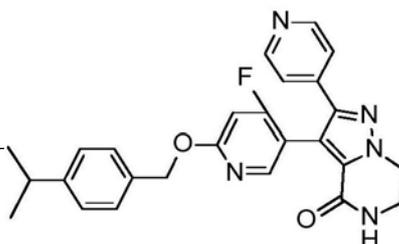
[1260] 将8(0.49mL,2.9mmol)添加至135(0.54g,2.0mmol)和Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.3g,8.4mmol)在ACN(15mL)中的溶液中。将该混合物在80℃搅拌过夜。将混合物经硅藻土®过滤并将滤液浓缩以给出0.76g白色油状物。将该油状物溶于DCM并将该白色固体过滤出。将滤液在真空中浓缩并且通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,25g GraceResolv™,流动相梯度:庚烷/EtOAc从100/0到93/7)将其纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出350mg中间体136,无色油状物(39%)。

[1261] c-中间体137的合成:



[1262] 在微波小瓶中,将BisPin(0.33g,1.3mmol)和KOAc(0.21g,2.2mmol)添加至136(0.35g,1.1mmol)在1,4-二噁烷(3.6mL)中的溶液中。将该溶液用氮吹扫并且用PdCl<sub>2</sub>(dppf)(38mg,54μmol)来填充。将所得溶液再次用氮吹扫并在80℃下搅拌17h。在EtOAc稀释之后,将粗材料用水和盐水洗涤。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且蒸发以给出680mg深色油状物。将这一油状物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,12g GraceResolv™,流动相:庚烷/EtOAc 90/10)进行纯化。将纯的级分收集并且蒸发至干燥以给出390mg中间体137,无色油状物(97%)。

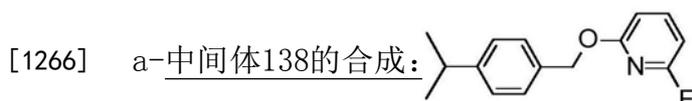
[1263] d-化合物73的合成:



[1264] 在微波小瓶中,将4(0.26g,0.88mmol)、137(0.39g,1.1mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.74g,

3.5mmol) 在1,4-二噁烷 (3.8mL) 和H<sub>2</sub>O (1.4mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将PdCl<sub>2</sub> (dppf) (72mg, 88μmol) 添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在80℃下, 将反应混合物加热过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水 (一次) 和盐水 (三次) 洗涤。将有机相在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 在硅藻土®垫上过滤并且在真空中蒸发以给出550mg棕色固体。将该固体通过制备型LC (固定相: 球形裸二氧化硅5μm 150x30.0mm, 流动相梯度: 从 NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.1/99/1到NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.7/93/7)。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出61mg无色产物, 其从Et<sub>2</sub>O 结晶得到。将该固体滤出并干燥以给出33mg化合物73, 白色固体 (8%) m.p.: 207℃ (dsc)。

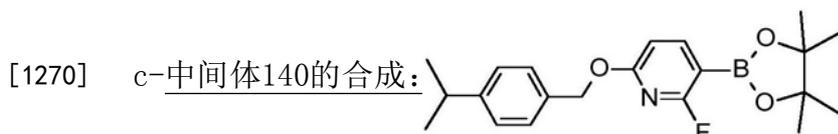
[1265] 实例A76: 化合物74的制备



[1267] 将6 (3.1g, 20mmol) 在干燥的DMF (60mL) 中的溶液在0℃下用NaH 60% (0.99g, 25mmol) 处理。在室温下搅拌1h后, 将2,6-二氟-吡啶 (2.4g, 21mmol) 添加至其中并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水200mL来淬灭并且将混合物用DCM 3x 萃取。将有机层干燥并且浓缩以给出5.7g中间体138, 无色油状物 (100%, 纯度为89%), 其将被按原样用于下一步。



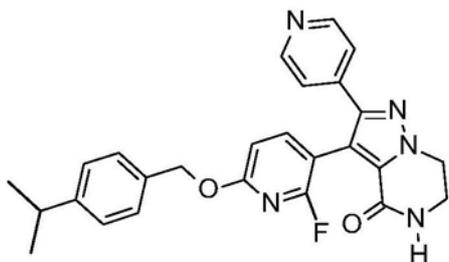
[1269] 在室温下, 向138 (4.7g, 17mmol) 在ACN (60mL) 的溶液中缓慢添加在ACN (60mL) 中的N-溴琥珀酰亚胺 (3.0g, 17mmol)。将该溶液在80℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中除去并且将残余物溶解在EtOAc中且用饱和NaCl、NaHCO<sub>3</sub>洗涤, 滤出并且干燥。将残余物和混合物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 120g Interchim, 流动相: 庚烷/EtOAc, 98/2) 进行纯化。将级分收集并且将溶剂蒸发以给出3.0g。将这一级分通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 40g Interchim, 流动相: 庚烷/EtOAc, 98/2) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出2.6g中间体139, 无色油状物 (47%, 纯度为80%), 其将被按原样用于下一步。



[1271] 将BisPin (0.94g, 3.7mmol) 和KOAc (0.61g, 6.2mmol) 添加至139 (1g, 3.1mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中。将该溶液用氮吹扫并且用PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0.11g, 0.15mmol) 来填充。将所得溶液再次用氮吹扫并在80℃下搅拌17h。在EtOAc稀释之后, 将粗材料用水和盐水洗涤。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且蒸发以给出深色油状物。将这一油状物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 25 g GraceResolv™, 流动相: 庚烷/EtOAc 90/10) 进行纯化。将级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出1.1g中间体140, 黄色油状物 (48%, 纯度为50%), 其将被按原样用于下一步。

[1272] d-化合物74的合成:

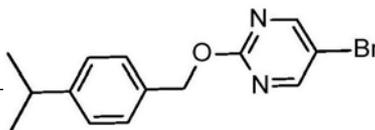
[1273]



[1274] 在微波小瓶中,将4 (0.72g, 2.5mmol)、140 (1.1g, 3.0mmol)、 $K_3PO_4$  (2.1g, 10mmol) 在1,4-二噁烷 (11mL) 和 $H_2O$  (4mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将 $PdCl_2(dppf)$  (200mg, 0.25mmol) 添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在 $80^\circ C$ 下,将反应混合物加热过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水(一次)和盐水(三次)洗涤。将有机相在 $MgSO_4$ 上干燥,在硅藻土®垫上过滤并且在真空中蒸发以给出棕色固体。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu m$ , 40g GraceResolv™, 流动相:DCM 96%, MeOH 4%)将其进行纯化。将级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出610mg白色固体。将该固体通过制备型LC(固定相:球形裸二氧化硅5 $\mu m$  150x30.0mm, 流动相梯度:从 $NH_4OH/DCM/MeOH$  0.2/98/2到 $NH_4OH/DCM/MeOH$  0.9/91/9)进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出152 mg的白色固体,将该白色固体用 $Et_2O$ 研磨。将该固体滤出并干燥以给出0.129g化合物74白色固体(11%, mp:  $275^\circ C$ )。

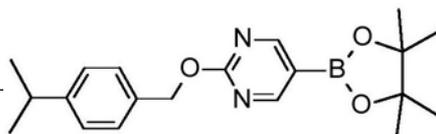
[1275] 实例A77:化合物75的制备

[1276] a-中间体141的合成:



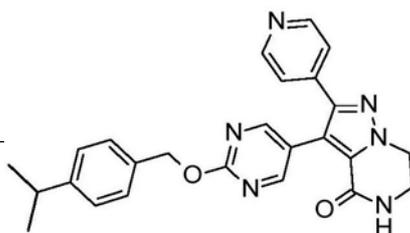
[1277] 将6 (4.66g, 31.0mmol) 在干THF (200mL) 中的溶液用NaH 60% (1.29g, 32.3mmol) 处理并在室温下搅拌10min。然后添加5-溴-2-氯嘧啶 (5.00g, 25.8mmol) 并且将反应混合物在室温下搅拌17h。将反应混合物然后在 $70^\circ C$ 下额外加热5h并且在真空中浓缩。将浓缩物用EtOAc吸收,用水和盐水洗涤,在 $MgSO_4$ 上干燥并且在真空中蒸发以给出黄色油状物质。将这一油状物通过制备型LC(不规则 SiOH15-40 $\mu m$ , 80g, Grace, 干法装载, 流动相:庚烷80%到EtOAc 20%)进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发以给出5.92g中间体141白色固体(75%)。

[1278] b-中间体142的合成:



[1279] 在舒伦克管中,将141 (3.0g, 9.77mmol)、BisPin (4.96g, 19.5 mmol) 和KOAc (2.88g, 29.3mmol) 在DME (60mL) 中的溶液用氮吹扫。将 $PdCl_2(dppf)$  (800mg, 0.977mmol) 添加到混合物中并且将混合物用氮再次吹扫。将反应物在 $110^\circ C$ 下加热17h,然后倒入 EtOAc中。将有机层用水和盐水洗涤,在 $MgSO_4$ 上干燥并且在真空中蒸发以给出黑色残余物。将该残余物通过硅胶短垫过滤(洗脱液: EtOAc 100%)并且将滤液在真空中蒸发以给出棕色固体。将该固体通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu m$ , 80g, Grace, 干法装载, 流动相:庚烷80%到EtOAc 20%)进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发以给出2.20g中间体142白色固体(64%)。

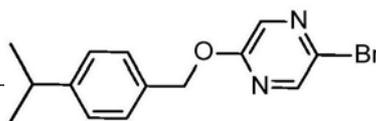
[1280] c-化合物75的合成:



[1281] 将4 (400mg, 1.37mmol) 和142 (967mg, 2.73mmol) 在1,4-二噁烷 (8mL) 和H<sub>2</sub>O (4mL) 中的溶液用K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (869mg, 4.09mmol) 处理并且用氮吹扫。然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (112mg, 137 μmol) 并且将反应混合物小心地用氮吹扫。将混合物在120℃下使用一个单模微波(微波反应器引发者60 (拜泰齐 (Biotage) Initiator EXP 60)) (功率输出范围从0到400W) 加热20min [固定的保持时间]。将反应混合物倒入DCM/MeOH (95/5) 并且用水和盐水洗涤。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且在真空中蒸发以给出黑色残余物,其是通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μm, 45g, Merck, 干法装载, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 92%、MeOH 8%) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出170mg灰白色固体。将该固体从EtOH结晶, 在玻璃料上进行过滤并且用Et<sub>2</sub>O洗涤。将该固体收集并且在真空中干燥以给出145mg白色固体,其被溶解在MeOH中。允许溶剂缓慢蒸发过夜。将该固体在Et<sub>2</sub>O中研磨, 过滤并且在真空中干燥以给出132mg 化合物75 (白色固体; 22%)。m.p.: 126℃ (dsc)。

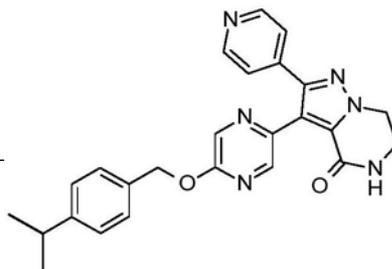
[1282] 实例A78: 化合物76的制备

[1283] a-中间体143的合成:



[1284] 在氮气气氛下, 将2,5-二溴吡啶 (1.97g, 8.28mmol) 和6 (1.57 mL, 9.94mmol) 在干燥的DMF (45mL) 中的溶液用NaH 60% (397 mg, 9.94mmol) 处理并在室温下搅拌18h。将反应混合物倒入EtOAc 和水中, 并且将有机层用盐水洗涤 (两次), 在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 在真空中过滤并蒸发, 以给出2.83g棕色油状物。将这一油状物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μm, 120g, GraceResolv™, 流动相梯度: 从庚烷100%到庚烷50%, EtOAc 50%) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出2.25g中间体143黄色油状物 (88%)。

[1285] b-化合物76的合成:

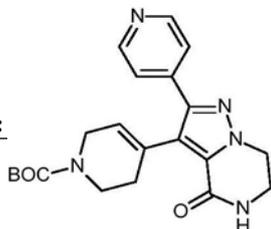


[1286] 将60 (304mg, 0.894mmol)、143 (549mg, 1.79mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (569mg, 2.68mmol) 在THF (6mL) 和H<sub>2</sub>O (3mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将预催化剂 (70mg, 89.4 μmol) 添加至其中并且将该反应混合物再次用氮吹扫。将该反应混合物在室温下搅拌66h, 并且然后向其添加DCM/MeOH 95:5和水的溶液。将有机层用盐水洗涤, 分离并且在真空中蒸发以给出3.00g固体。将该固体稀释在 DCM/MeOH 50:50的溶液并且滤出。将滤液在真空中蒸发以产出930 mg浅黄色固体。将该固体通过制备型LC (不规则SiOH 50 μm, 40g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 91%, MeOH 9%) 进行纯化。将所希望的级分收集并且在真空中蒸发以给出

188mg白色固体。将该残余物通过非手性SFC(固定相:2-乙基吡啶6 $\mu$ m 150x30 mm,流动相:85%CO<sub>2</sub>、15%MeOH(0.3% iPrNH<sub>2</sub>) 纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以产出126mg,其从EtOH结晶得到。将该固体过滤,用Et<sub>2</sub>O洗涤,并且在真空中干燥以产出81mg化合物76白色固体(21%)。m.p.:225°C(dsc)。

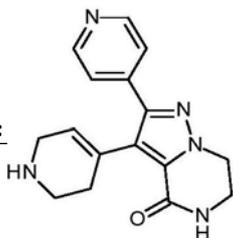
[1287] 实例A79:化合物77的制备

[1288] a-中间体153的合成:



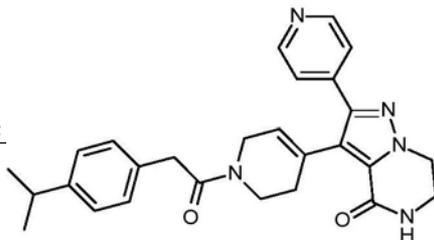
[1289] 将在1,4-二噁烷(21mL)中的4(1.9g,6.5mmol)、N-Boc-1,2,5,6-四氢异喹啉-4-硼酸频哪醇酯(2g,6.5mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13mL,13 mmol)用N<sub>2</sub>脱气。将PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.53g,0.65mmol)添加至其中并且在密封管中加热到110°C持续20h。将混合物倒入水中并且用EtOAc萃取。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出3.5g。将该残余物通过制备型LC(80g SiOH 30 $\mu$ m Interchim,流动相梯度:从100%DCM到90/10/0.1DCM/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH)纯化。将纯的级分收集并且蒸发至干燥以给出2.3g中间体153(89%)。

[1290] b-中间体154的合成:



[1291] 将HCl 3N(9.7mL,29.08mmol)添加到在ACN(100mL)中的153(2.3g,5.8mmol)中。在80°C下将混合物加热30min并且倒入水中,用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>碱化并且用EtOAc萃取。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出0.62g中间体154(36%)。

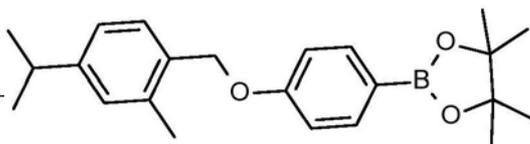
[1292] c-化合物77的合成:



[1293] 在5°C下,将在DCM(4mL)中的4-(1-甲基乙基)-氯化苯乙酰(0.31g,1.56mmol)逐滴添加到154(384mg,1.3mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.27mL,1.95mmol)在DCM(11mL)中的溶液中。将混合物搅拌15h并且倒入水中。将有机层分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且蒸发以给出残余物(0.63),其通过制备型LC(40g SiOH 15 $\mu$ m Interchim,流动相梯度从100%DCM到90%DCM 10%,MeOH 0.1%,NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。将级分收集并且蒸发至干燥以给出315mg,其Et<sub>2</sub>O从结晶得到,过滤并且干燥以给出246mg化合物77(41%)。

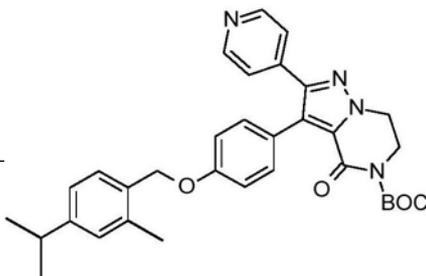
[1294] 实例A80:化合物78a和化合物78的制备

[1295] a-中间体155的合成:



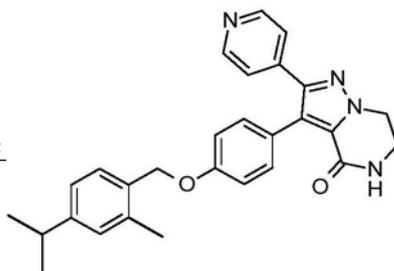
[1296] 向2-甲基-4-(1-甲基乙基)-苯甲醇 (0.97g, 5.9mmol)、7 (1.3g, 5.9mmol)、PPh<sub>3</sub> (1.7g, 6.5mmol) 在干DCM (40mL) 中的溶液中添加DBAD (1.5g, 6.5mmol) 并且将反应混合物在室温下搅拌2天。将混合物倒入水中并且将有机层萃取, 在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出6g。将该残余物在庚烷上研磨并且将形成的固体滤出。将滤液在真空中浓缩并且注射以通过制备型LC (80g不规则 SiOH 35-40 $\mu$ m GraceResolv™, 流动相梯度: 从100%庚烷到80%庚烷20%EtOAc) 进行纯化。将级分收集并且蒸发至干燥以给出1.7g 中间体155 (78%)。

[1297] b-化合物78a的合成:



[1298] 将在1,4-二噁烷 (13mL) 和水 (3.5mL) 中的25 (0.97g, 2.5mmol)、155 (0.94g, 2.5mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.1g, 9.8mmol) 用氮吹扫10min。然后, 将PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0.2g, 0.25mmol) 添加至其中并且用氮吹扫10min。将混合物加热到75°C下15h, 冷却到室温, 倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中并且用EtOAc萃取。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并且干燥以给出1.9g。将该残余物通过制备型LC (40g不规则SiOH 35-40 $\mu$ m GraceResolv™, 流动相梯度: 从100%DCM到90%DCM 10%MeOH 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出510mg 化合物78a (37%)。

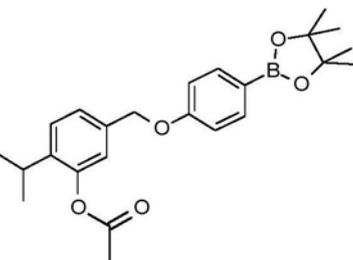
[1299] c-化合物78的合成:



[1300] 将化合物78a (510mg, 0.92mmol)、ACN (24mL)、HCl 3N (3mL) 加热到80°C持续1h。将混合物冷却到室温, 倒入水中并且用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>碱化并且添加EtOAc。将不能溶解的部分过滤并且将有机层分离, 在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC (40g SiOH 30 $\mu$ m Interchim, 流动相梯度: 从100%DCM到90%DCM 10%MeOH 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。将纯的级分收集并且蒸发至干燥以给出153mg, 其从Et<sub>2</sub>O结晶得到, 经过滤并且干燥以给出13mg 化合物78 (33%)。m.p.: 247°C (dsc)。

[1301] 实例A81: 化合物79的制备

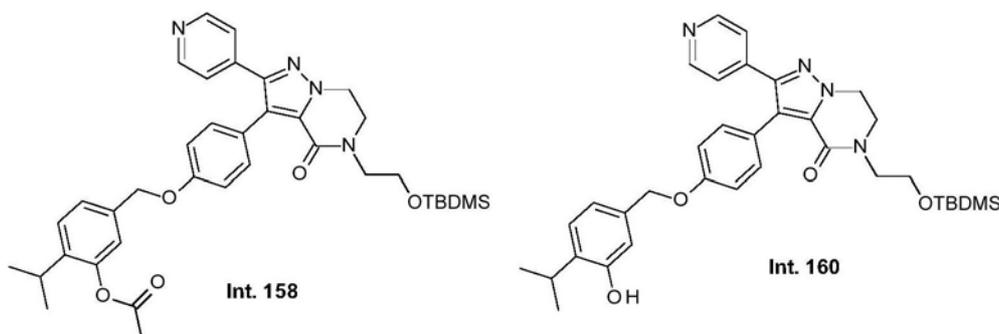
[1302] a-中间体157的合成:



[1303] 向3-(乙酰氧基)-4-(1-甲基乙基)-苯甲醇(498mg, 2.39mmol)、7(632mg, 2.87mmol)、PPh<sub>3</sub>supp.(661mg, 2.87mmol)在干DCM(10mL)中的悬浮液中添加DBAD(897mg, 2.87mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌18h。将不能溶解的部分通过硅藻土Celite®过滤,用DCM洗涤。将水添加至其中并且将有机层分离,干燥,过滤并且浓缩以给出1.66g。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 30 μm 40g Interchim,流动相梯度:从庚烷95/EtOAc 5到庚烷90/EtOAc 10)进行纯化。将纯的级分收集并且蒸发至干燥以给出413mg中间体157(42%)。

[1304] b-中间体158和中间体160的合成:

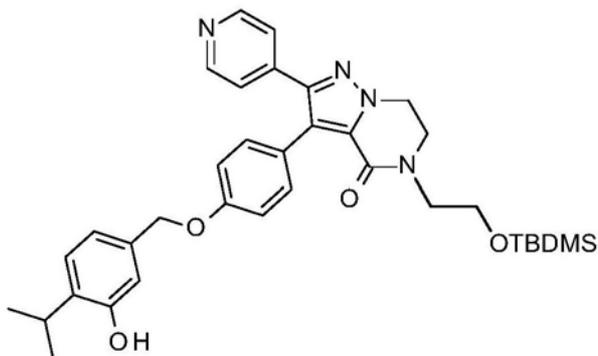
[1305]



[1306] 在微波小瓶中,将28(0.413g, 0.92mmol)、157(0.413g, 1mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.78g, 3.7mmol)在1,4-二噁烷(4mL)和H<sub>2</sub>O(1.43mL)中的混合物小心地用氮吹扫。将PdCl<sub>2</sub>(dppf)(75mg, 0.09mmol)添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在80℃下,将反应混合物加热过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水(一次)和盐水(三次)洗涤。将有机相在MgSO<sub>4</sub>上干燥,在真空中过滤并蒸发,以给出792mg。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 30 μm, 40g Interchim,流动相梯度:从DCM 100%到DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.1)进行纯化。将级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出270mg中间体158(纯度为50%)和271mg中间体160(纯度为79%)。158和160按原样用于接下来的步骤中。

[1307] c-中间体160的合成:

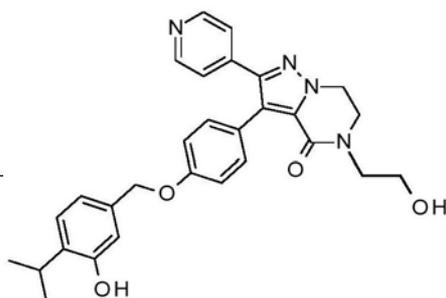
[1308]



[1309] 向158(270mg, 0.41mmol)在MeOH(4mL)中的溶液中添加KOH(69mg, 1.24mmol)并且

将混合物在50℃下加热3h。添加水和DCM并且将有机层分离,干燥,过滤并且浓缩至干燥以给出235mg 中间体160 (粗糙) 混合物,其将按原样被用于下一步。

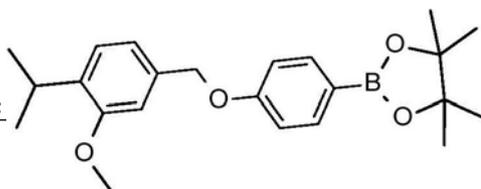
[1310] d-化合物79的合成:



[1311] 在室温下,将TBAF (1.03mL, 1.03mmol) 逐滴添加至在THF (8.5mL) 中的160 (506mg) 的溶液中。在室温下将混合物搅拌3h。添加EtOAc和水。将有机层分离,干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出 395mg。将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30 $\mu$ m, 12g GraceResolv™, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.1) 进行纯化。将纯的级分收集并且蒸发至干燥以给出291mg, 其从DIPE结晶得到, 经过滤并且干燥以给出265mg化合物79。m.p.: 236℃ (dsc)。

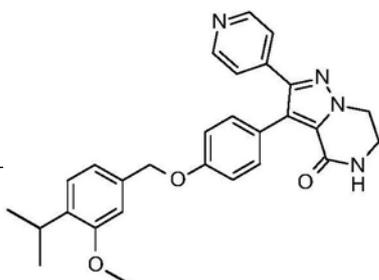
[1312] 实例A82: 化合物80的制备

[1313] a-中间体161的合成:



[1314] 向3-甲氧基-4-异丙基苯甲醇 (0.29g, 1.6mmol) 、7 (0.425g, 1.93mmol) 、DBAD (0.45g, 1.93mmol) 在干DCM (5mL) 中的悬浮液中添加PPh<sub>3</sub>supp. (0.6g, 1.93mmol) 并且将反应混合物在室温下搅拌。将不能溶解的部分通过硅藻土Celite®过滤, 用DCM洗涤。将水添加至其中并且将有机层分离, 干燥, 过滤并且浓缩至干燥以给出1.07g。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 30g Merck, 流动相: 90/10庚烷/EtOAc) 进行纯化。将纯的级分收集并且蒸发至干燥以给出411mg中间体161 (67%)。

[1315] b-化合物80的合成:

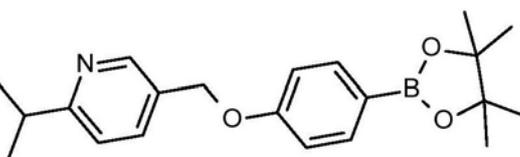


[1316] 在微波小瓶中, 将4 (0.25g, 0.853mmol) 、161 (0.391g, 1.023 mmol) 、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.76g, 3.58mmol) 在1,4-二噁烷 (4mL) 和水 (1.33 mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将PCy<sub>3</sub> (50mg, 0.179mmol) 和 Pd(OAc)<sub>2</sub> (20mg, 0.089mmol) 添加至其中并且将反应混合物再次用 N<sub>2</sub>吹扫。在80℃下将反应混合物搅拌16h。将粗混合物溶解在水中并且用EtOAc萃取。将有机相在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 在真空中过滤并蒸发, 以给出506mg。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 300g Merck, 流动相: 40%庚烷, 10%MeOH (+10%NH<sub>4</sub>OH), 50% EtOAc) 进行纯化。将希望的级分合并并且将溶剂在真空中除去以给出80mg, 其从DIPE结晶得到, 经过滤并且

干燥以给出70mg化合物80 (18%)。m.p.: 232°C (dsc)。

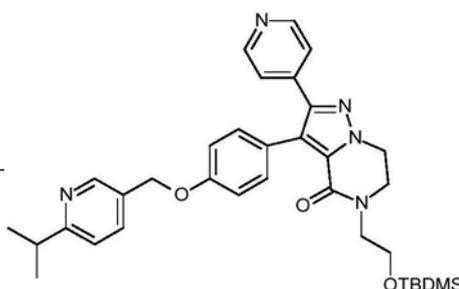
[1317] 实例A83: 化合物81的制备

[1318] a-中间体162的合成:



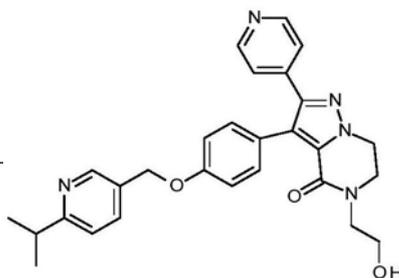
[1319] 将7 (2.20g, 10.0mmol)、6-(1-甲基乙基)-3-吡啶甲醇 (1.97g, 13.0mmol) 和PPh<sub>3</sub> (3.41g, 13.0mmol) 在干THF (30mL) 中的混合物用DBAD (2.99g, 13.0mmol) 处理并在室温下搅拌2h。将反应混合物倒入水和DCM中。将有机层分离, 用水洗涤, 在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且在真空中蒸发以给出黄色油状物质。将该油状物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 80g Grace Resolv, 固体装载, 流动相梯度: 从庚烷80%, EtOAc 20%到庚烷60%, EtOAc 40%) 进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出4.08g中间体162无色油状物 (定量)。

[1320] b-中间体163的合成:



[1321] 将28 (800mg, 1.77mmol) 和162 (1.25g, 3.54mmol) 在1,4-二噁烷 (11mL) 和水 (5.5mL) 中的溶液用K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.13g, 5.32mmol) 处理并且用氮吹扫。然后将PdCl<sub>2</sub> (dppf) (145mg, 0.177mmol) 添加至其中并且将反应混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。将混合物在120°C下使用一个单模微波 (微波反应器引发者60 (拜泰齐 (Biotage) Initiator EXP 60)) (功率输出范围从0到400W) 加热30min [固定的保持时间]。将该粗混合物用DCM稀释并且用水洗涤。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且蒸发以给出棕色残余物。将该棕色残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 80g, GraceResolv™, 固体装载, 流动相梯度: 从 DCM 100%到DCM 94%, MeOH 6%) 进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发以给出1.30g中间体163黄色油状物, 其将按原样被用于下一步。

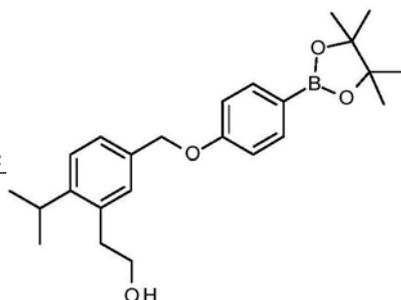
[1322] c-化合物81的合成:



[1323] 在室温下, 将163 (1.30g, 2.18mmol) 在THF (40mL) 中的溶液用TBAF (1.74mL, 1.74mmol) 处理并搅拌2h。将反应混合物倒入水中并且用DCM 2x萃取。将有机层合并并在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且在真空中蒸发以给出黄色油状物质。将该油状物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 80g, GraceResolv™, 固体装载, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 94%, MeOH 6%) 进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发以给出540mg化合物81白色固体 (51%)。m.p.: 93°C (DSC)。

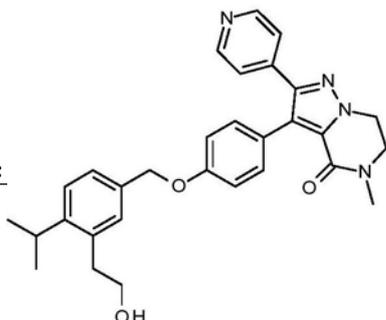
## [1324] 实例A84:化合物82的制备

## [1325] a-中间体164的合成:



[1326] 将在E (15mL) 中的55 (1.02g, 2.92mmol)、BisPin (1.11g, 4.38mmol) 和KOAc (860mg, 8.76mmol) 的搅拌的溶液小心地用氮吹扫, 并且将PdCl<sub>2</sub> (dppf) (239mg, 292μmol) 添加至其中。在100℃下, 将反应混合物再次用氮吹扫, 并且搅拌18h。将反应混合物用 EtOAc 稀释并且用水和盐水洗涤。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且在真空中蒸发。将黑色残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 40 g, Merck, 流动相梯度: 从庚烷80%, EtOAc 20%到庚烷60%, EtOAc 40%) 进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发以给出1.10g中间体164 (95%)。

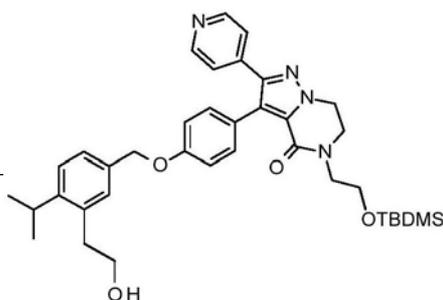
## [1327] b-化合物82的合成:



[1328] 将98 (600mg, 1.95mmol)、164 (1.16g, 2.93mmol) 和KOAc (1.04g, 4.88mmol) 在1,4-二噁烷 (12mL) 和水 (6mL) 中的混合物用氮吹扫。然后将PdCl<sub>2</sub> (dppf) (160mg; 195μmol) 添加至其中。将混合物用N<sub>2</sub>吹扫并且在120℃下用一个单模微波加热 (拜泰齐 (Biotage) Initiator EXP 60) (功率输出范围从0到400W) 25min [固定的保持时间]。然后将反应混合物倒入DCM和水中。将有机层分离。将水层再次用DCM萃取。将有机层合并, 在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且在真空中蒸发。将该棕色残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 80 g, GraceResolv™, 干法装载, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 96%, MeOH 4%) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出744mg呈米色泡沫状的残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 45g, Merck, 干法装载, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发以给出460mg残余物, 其将被再次通过反相纯化 (固定相: X-Bridge-C18 5μm 30\*150mm; 流动相梯度: 从80% (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.5%水性溶液), 20% ACN到100% ACN)。将含有纯的产物的级分合并并且在真空中蒸发以给出340mg白色泡沫。将该残余物最终溶解在少量MeOH中并且研磨, 同时添加Et<sub>2</sub>O。将白色固体在玻璃料上进行过滤并且用Et<sub>2</sub>O洗涤。将该固体收集并且在真空中干燥以给出225mg化合物82白色固体 (23%)。

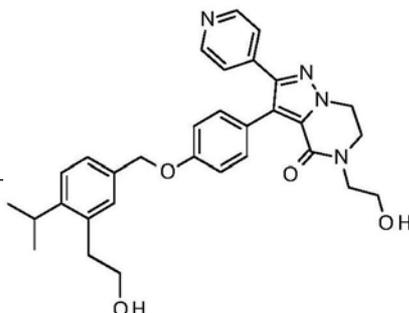
## [1329] 实例A85:化合物83的制备

[1330] a-中间体165的合成:



[1331] 将28 (0.680g, 1.51mmol)、164 (0.963g, 2.26mmol) 和  $K_3PO_4$  (0.959g, 4.52mmol) 在 1,4-二噁烷 (9mL) 和水 (4mL) 中的混合物用氮吹扫。然后将  $PdCl_2(dppf)$  (0.100g, 0.122mmol) 添加至其中。将混合物用  $N_2$  吹扫并在  $120^\circ C$  下用一个单模微波搅拌 (拜泰齐 (Biotage) Initiator EXP 60) (功率输出范围从 0 到 400W) 25min [固定的保持时间]。然后, 将 DCM/MeOH (94:6) 的溶液和水添加至其中。将有机层用盐水洗涤, 在  $MgSO_4$  上干燥, 在真空中过滤并蒸发, 以给出暗色固体。将该固体通过制备型 LC (不规则  $SiOH$   $50\mu m$ , 80g Grace, 流动相梯度: 从 DCM 100% 到 DCM 94%, MeOH 6%) 进行纯化。将希望的级分在真空中蒸发以产出 1.10g 中间体 165 油状物 (97%, 纯度为 85%) 其将按原样用于下一步。

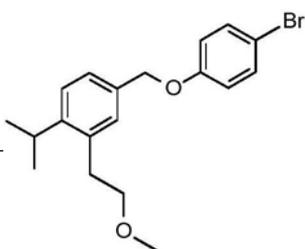
[1332] b-化合物83的合成:



[1333] 在  $0^\circ C$  下, 将 TBAF (1.47mL, 1.47mmol) 添加到 165 (1.10g, 1.46mmol) 在 1,4-二噁烷 (14mL) 中的搅拌溶液中并且将反应混合物在室温下搅拌 18h。将粗混合物用水和 DCM/MeOH (96/4) 溶液稀释。将有机层用盐水洗涤, 在  $MgSO_4$  上干燥, 在真空中过滤并蒸发, 得到 790mg 固体。将该固体通过制备型 LC (不规则  $SiOH$   $50\mu m$ , 50g Grace, 流动相梯度: 从 DCM 100% 到 DCM 94%, MeOH 6%) 进行纯化。将所希望的级分收集并且在真空中蒸发以给出 253mg, 其被溶解在 MeOH (1mL) 中。允许溶剂缓慢蒸发, 以给出 246mg 化合物 83 白色晶体 (32%)。m.p.:  $176^\circ C$  (DSC)。

[1334] 实例A86: 化合物84的制备

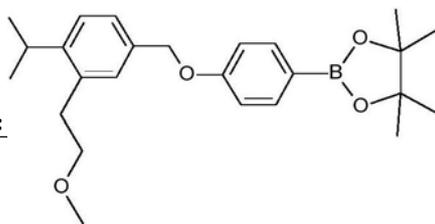
[1335] a-中间体166的合成:



[1336] 在室温下, 在氮气气氛下, 将 NaH 60% (53mg, 1.3mmol) 缓慢地添加到在 THF (5.0mL) 中 55 (0.30g, 0.88mmol) 的悬浮液中。将混合物搅拌 2h, 然后将 MeI (0.08mL, 1.3mmol) 添加至其中并且搅拌过夜。将水添加至其中并且将混合物用 DCM (3x) 萃取, 在  $MgSO_4$  上干燥并且蒸发至干燥并且给出 334mg 黄色油状物质。将这一油状物通过制备型 LC

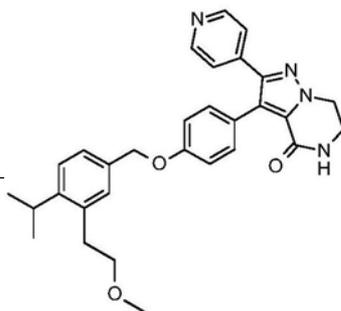
(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 12g, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相: 庚烷/EtOAc, 95/5) 进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发以给出253mg中间体166 (79%)。

[1337] b-中间体167的合成:



[1338] 在微波小瓶中, 将166 (0.25g, 0.69mmol)、K0Ac (0.20g, 2.1mmol)、BisPin (0.26g, 1.0mmol) 在DME (2mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将PdCl<sub>2</sub> (dppf) (56mg, 69 $\mu$ mol) 添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在100 $^{\circ}$ C下将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤 (1x) 和盐水 (3x) 洗涤。将有机相在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 在Celite<sup>®</sup>垫上过滤并且在真空中蒸发以给出530mg棕色油状物。将这一油状物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 12g, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从95/5 到90/10) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出307 mg中间体167无色油状物 (100%)。

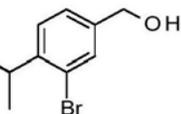
[1339] c-化合物84的合成:



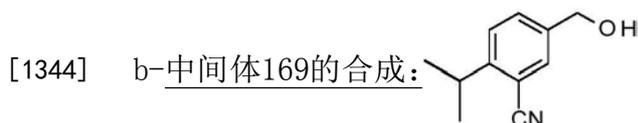
[1340] 在微波小瓶中, 将4 (167mg, 0.57mmol)、167 (0.28g, 0.68 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.36g, 1.7mmol) 在1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (0.89 mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将PdCl<sub>2</sub> (dppf) (47mg, 57 $\mu$ mol) 添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在80 $^{\circ}$ C下, 将反应混合物加热过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水 (一次) 和盐水 (三次) 洗涤。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 在Celite<sup>®</sup>垫上过滤并且在真空中蒸发以给出295mg棕色油状物。将油状物通过制备型LC (不规则SiOH 30 $\mu$ m, 25g, Interchim, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.1) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出230 mg白色固体。将该固体用Et<sub>2</sub>O洗涤, 过滤并且干燥以给出210mg 化合物84白色固体 (74%)。m.p.: 208 $^{\circ}$ C (dsc)。

[1341] 实例A87: 化合物85和化合物86的制备

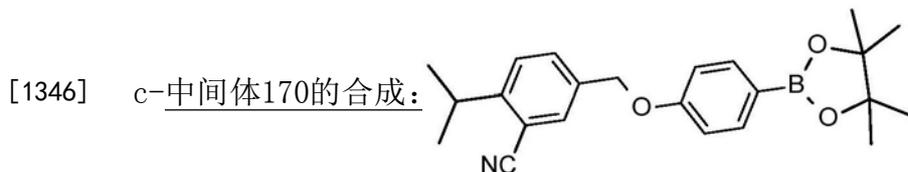
[1342] a-中间体168的合成:



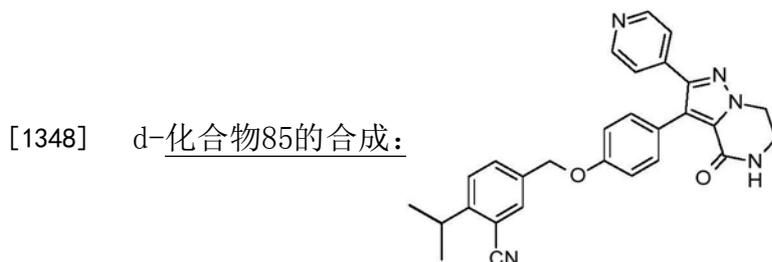
[1343] 在-20 $^{\circ}$ C下, 将LAH (5.52g, 145mmol) 添加到甲基-3-溴-4-异丙基苯甲酸酯 (34.0g, 132mmol) 在THF (600mL) 中的搅拌溶液中。在-20 $^{\circ}$ C下, 将反应混合物搅拌2h。将反应混合物用水 (5.26mL)、NaOH 3N (5.52mL) 和水 (16mL) 淬灭。将滤饼过滤并且洗涤 (DCM)。将滤液在真空中蒸发以给出20.0g中间体168黄色油状物 (66%)。



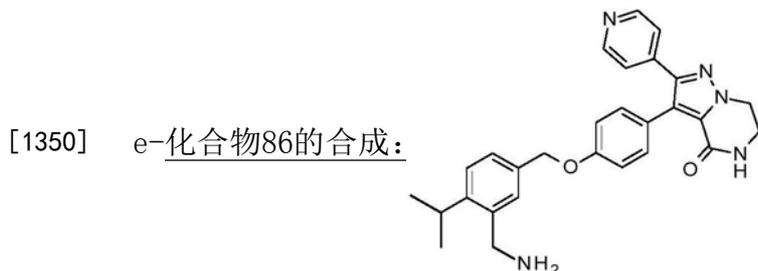
[1345] 在密封管中,将Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.6g, 1.4mmol) 添加到168 (3.2g, 14mmol) 和Zn(CN)<sub>2</sub> (1.7g, 14mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物中。将混合物在120℃下用一个单模微波加热60min (拜泰齐 (Biotage)) (功率输出范围从0到400W)。将反应混合物冷却到室温,倒入冰水中并且萃取(DCM)。将有机层分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且将溶剂蒸发至干燥以给出2.6g。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm 50g Merck, 流动相:70/30庚烷/EtOAc) 进行干燥。将纯的级分收集并且蒸发以给出1.4g 中间体169 (57%)。



[1347] 将DBAD (1.3g, 5.5mmol) 分批添加到69 (0.8g, 4.6mmol)、7 (1.2g, 5.5mmol)、PPh<sub>3</sub>supp. (1.7g, 5.5mmol) 在干THF (30mL) 中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物进行过滤。将滤液蒸发以给出3.7g黄色油状物质。将该粗残余物通过制备型LC (不规则SiOH 30μm 80g Interchim, 流动相:庚烷/EtOAc 90/10) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出1.0g 中间体170 无色油状物, 其以白色固体 (58%) 结晶。



[1349] 将4 (867mg, 2.96mmol)、170 (0.93g, 2.5mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.57g, 7.4mmol) 在1,4-二噁烷 (11mL) 和水 (4mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将PdCl<sub>2</sub>(dppf) (201.7mg, 0.25mmol) 添加到其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在80℃下在密封管中将反应混合物搅拌8h。添加水和DCM, 将混合物萃取, 将有机层分离, 在MgSO<sub>4</sub>上干燥过滤并且蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则15-40 μm 30g Merck, 流动相:98%DCM, 2%MeOH) 进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出570mg, 其从Et<sub>2</sub>O结晶得到, 将沉淀滤出并且干燥以给出453mg 化合物85 (40%)。m.p.: 240℃ (dsc)。

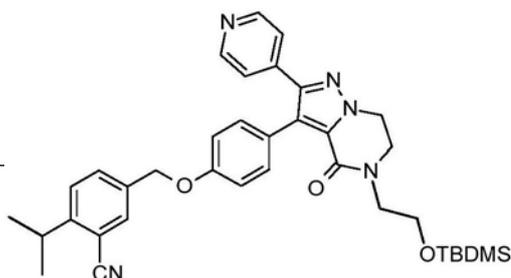


[1351] 在室温下将 化合物85 (280mg, 0.604mmol)、MeOH/NH<sub>3</sub> (10 mL)、拉内镍 (300mg)、THF (5mL)、DCM (5mL) 的溶液在 3巴压力下加氢过夜。将催化剂经Celite®过滤, 将滤液蒸发并且

将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 30 $\mu$ m, 25g, Interchim, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从96/4/0.1到92/8/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并且蒸发。将残余物溶解在Et<sub>2</sub>O中, 滤出并且干燥以给出 15mg化合物86 (5%)。

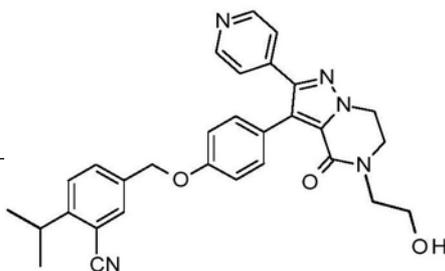
[1352] 实例A88: 化合物87的制备

[1353] a-中间体171的合成:



[1354] 在微波小瓶中, 将28 (0.5g, 1.1mmol)、170 (0.5g, 1.3mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.94g, 4.4mmol) 在1,4-二噁烷 (4.9mL) 和水 (1.7mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将PdCl<sub>2</sub>(dppf) (90mg, 0.11mmol) 添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在80°C下, 将反应混合物加热过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水 (一次) 和盐水 (三次) 洗涤。将有机相在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 在**Celite**® 垫上过滤并且在真空中蒸发以给出残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 30  $\mu$ m, 40g Interchim, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出0.72g中间体171米色固体 (100%)。

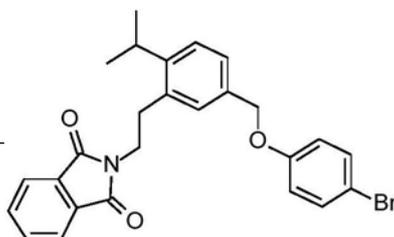
[1355] b-化合物87的合成:



[1356] 在室温下, 将TBAF (1.4mL, 1.4mmol) 逐滴添加至在THF (11 mL) 中的171 (0.72g, 1.2mmol) 溶液中。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物浓缩并且将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30 $\mu$ m, 25g GraceResolv™, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1) 进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出0.38g, 将其在Et<sub>2</sub>O中研磨。将形成的白色固体过滤并且干燥以给出0.32g化合物87 (55%)。m.p.: 160°C (dsc)。

[1357] 实例A89: 化合物88a和化合物88的制备

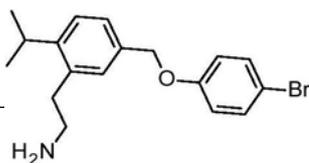
[1358] a-中间体172的合成:



[1359] 在室温下, 在氮气气氛下, 将DBAD (99mg, 0.43mmol) 分批添加至55 (100mg, 0.29mmol)、邻苯二甲酰胺 (63mg, 0.43mmol)、二苯基膦基聚苯乙烯 (134mg, 0.43mmol) 在THF (3.3mL) 中的溶液中。将混合物搅拌三天。将混合物经**Celite**® 过滤, 用EtOAc洗涤并且浓缩。将该粗残余物通过制备型LC (不规则SiOH 35-40 $\mu$ m 12g GraceResolv™, 流动相梯度: 庚

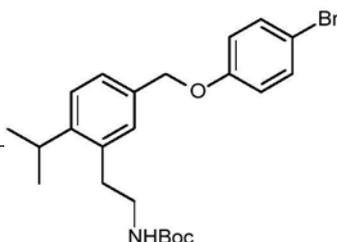
烷/EtOAc从90/10到85/15)进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出63mg中间体172 (46%)。

[1360] b-中间体173的合成:



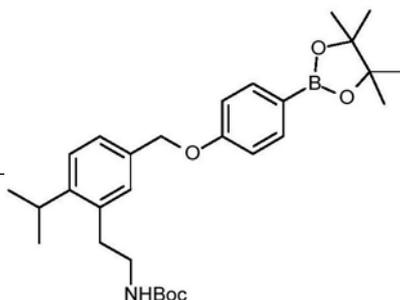
[1361] 在微波小瓶中,将水合肼 (230 $\mu$ L, 2.4mmol) 添加到172 (380 mg, 0.79mmol) 在EtOH (5mL) 中的悬浮液中并且将混合物在70 $^{\circ}$ C下加热1h。将白色固体过滤并且用EtOH洗涤以给出295mg中间体173 (按原样用于下一步)。

[1362] c-中间体174的合成:



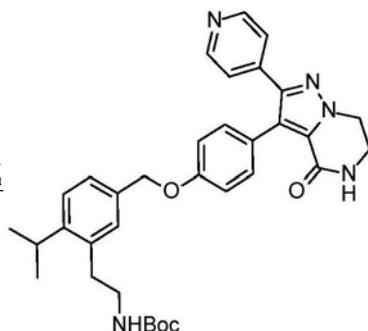
[1363] 将Boc<sub>2</sub>O (203mg, 0.93mmol) 和Et<sub>3</sub>N (0.35mL, 2.5mmol) 添加到173 (295mg, 0.85mmol) 在DCM (4.5mL) 中的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用DCM稀释并且用水淬灭。将有机层倒出,用水和NaHCO<sub>3</sub>洗涤,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且蒸发以给出300mg中间体174无色油状物 (79%)。

[1364] d-中间体175的合成:



[1365] 在微波小瓶中,将174 (0.30g, 0.67mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.20g, 2.0mmol)、BisPin (0.26g, 1.0mmol) 在DME (5.1mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将PdCl<sub>2</sub>(dppf) (55mg, 67 $\mu$ mol) 添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在100 $^{\circ}$ C下将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水(一次)和盐水(三次)洗涤。将有机相在MgSO<sub>4</sub>上干燥,在Celite<sup>®</sup>垫上过滤并且在真空中蒸发以给出540mg。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 12g, GraceResolv<sup>™</sup>, 流动相梯度:庚烷/EtOAc, 从85/15到80/20) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出333mg中间体175无色油状物 (100%)。

[1366] e-化合物88a的合成

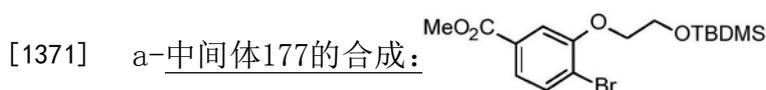


[1367] 在微波小瓶中,将4 (164mg, 0.56mmol)、175 (333mg, 0.67 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (357mg, 1.68mmol) 在1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (0.8mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将PdCl<sub>2</sub> (dppf) (46mg, 56 μmol) 添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在80℃下,将反应混合物加热过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水 (一次) 和盐水 (三次) 洗涤。将有机相在MgSO<sub>4</sub>上干燥,在celite®垫上过滤并且在真空中蒸发以给出390mg。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 30μm, 12g, GraceResolv™, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从98/2/0.1到97/3/0.1) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出220mg化合物88a白色固体 (68%)。

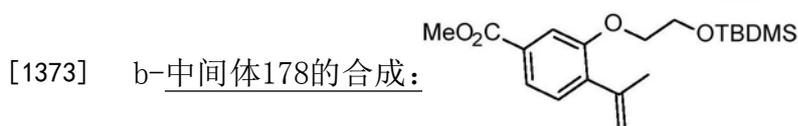


[1369] 将化合物88a (220mg, 0.38mmol)、HCl 3N (0.63mL, 1.9mmol) 在ACN (6.7mL) 中的溶液在80℃下搅拌2h。在室温下将混合物浓缩,并且添加NaHCO<sub>3</sub>饱和水性溶液至其中并且将混合物搅拌15min。将混合物用DCM萃取,干燥,过滤并且浓缩以给出213mg固体。将该固体在Et<sub>2</sub>O中研磨,滤出并且干燥以给出127mg化合物88米黄色粉末 (70%)。m.p.: 181℃ (dsc)。

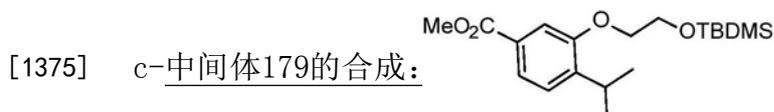
[1370] 实例A90: 化合物89的制备



[1372] 将甲基4-溴-3-羟基苯甲酸酯 (2.5g, 10.8mmol)、(2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基氯硅烷 (2.5mL, 11.9mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.2g, 16.2mmol) 在ACN (50mL) 中的溶液在80℃下搅拌过夜。添加水和EtOAc,将混合物萃取,将有机层分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且蒸发。将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30μm, 120g Grace, 流动相: 80/20庚烷/EtOAc) 进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出3.2g中间体177 (76%)。



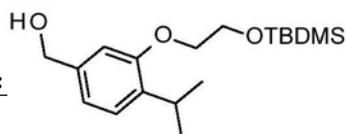
[1374] 将177 (3.2g, 8.2mmol)、Pd (tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (210mg, 0.4mmol)、CsF (2.7g, 18mmol)、2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.5g, 9mmol) 在THF (30mL) 中的溶液回流过夜。添加水和EtOAc,将混合物在Celite®垫上过滤,用EtOAc洗涤。将混合物萃取,将有机层分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出3.4g。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 30μm, 90g, GraceResolv™, 流动相: 80/20庚烷/EtOAc) 进行纯化。将纯的级分收集并且蒸发至干燥以产出2.5g中间体178 (87%)。



[1376] 将178 (2.5g, 7.1mmol)、甲酸铵 (2.6g, 43mmol)、Pd/C 10% (379mg, 0.3mmol) 在THF (10mL) 和MeOH (30mL) 中的溶液回流90min。将混合物在Celite®过滤,用EtOAc洗涤,并且

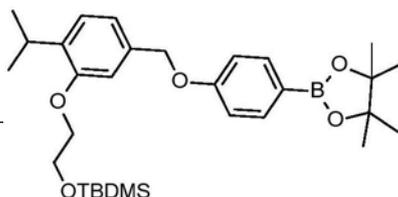
将滤液浓缩以给出3.8g。添加水和EtOAc,将混合物萃取,将有机层分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且干燥以给出2.2g中间体179 (87%),其将按原样用于下一步。

[1377] d-中间体180的合成:



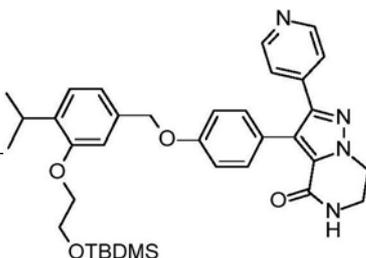
[1378] 在5℃将LAH (310mg, 8.2mmol) 小心地添加至179 (2.4g, 6.8mmol) 在THF (40mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌1h。在5℃下将水小心地添加至其中并且添加EtOAc,将混合物萃取,将有机层分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出2.4g中间体180 (定量)。

[1379] e-中间体181的合成:



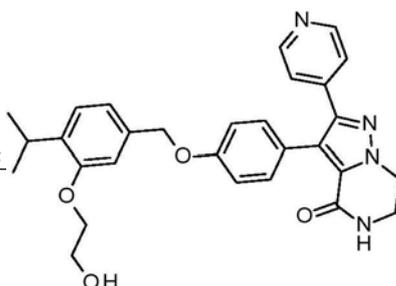
[1380] 将DBAD (0.7g, 2.9mmol) 分批添加到在THF (10mL) 中的180 (640mg, 2mmol)、7 (520mg, 2.4mmol)、PPh<sub>3</sub>supp. (0.9g, 3mmol) 中。在室温下将混合物搅拌过夜。将PPh<sub>3</sub>supp. 过滤并且将滤液蒸发。将该残余物通过制备型LC (稳定性二氧化硅5μm 150x 30.0mm, 流动相梯度从85%庚烷, 15%EtOAc到100%EtOAc) 进行纯化。将纯的级分收集并且将该溶剂蒸发以给出260mg中间体181 (25%)。

[1381] f-中间体182的合成:



[1382] 在微波小瓶中,将4 (768mg, 2.6mmol)、181 (1.15g, 2.2mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.4g, 6.5mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (3mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将PdCl<sub>2</sub> (dppf) (179mg, 218mmol) 添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在80℃下,将反应混合物加热过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤 (一次) 和盐水洗涤 (3x)。将有机相在MgSO<sub>4</sub>上干燥,在Celite®垫上过滤并且在真空中蒸发。将该残余物通过制备型LC (固定相: 不规则SiOH 15-40μm 300g Merck, 流动相: 43%庚烷, 7%MeOH, 50%EtOAc) 进行纯化。将纯的级分收集并且蒸发至干燥以给出640mg中间体182 (48%)。

[1383] g-化合物89的合成:

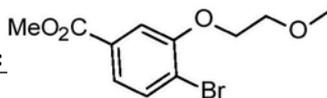


[1384] 在室温下,将TBAF (0.45mL, 0.45mmol) 逐滴添加到182 (230 mg, 0.375mmol) 在THF

(5mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌90min。将混合物倒入水中,用DCM萃取。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC(规则SiOH, 30 $\mu$ m, 25g grace, 流动相梯度:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从97/3/0.1到 94/6/0.1)进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出 170mg,其通过非手性SFC(Chiralpak IA 5 $\mu$ m 250\*20mm, 流动相: 50%CO<sub>2</sub>, 50%MeOH)进行纯化。将纯的级分收集并且蒸发至干燥以给出105mg。将产物从Et<sub>2</sub>O结晶。将该固体滤出并且干燥以给出 91mg化合物89(49%)。

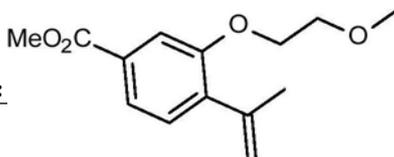
[1385] 实例A91:化合物90的制备

[1386] a-中间体183的合成:



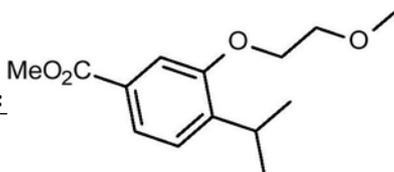
[1387] 将在ACN(40ml)中的甲基4-溴-3-羟基苯甲酸酯(2g, 8.6mmol)、2-溴乙基甲基醚(0.9mL, 9.5mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8g, 13mmol)在80℃下过夜。添加水和EtOAc,将混合物萃取,将有机层分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 20-45 $\mu$ m 450g MATREX, 流动相:85%庚烷, 15%EtOAc)进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出2.1g中间体183(84%)。

[1388] b-中间体184的合成:



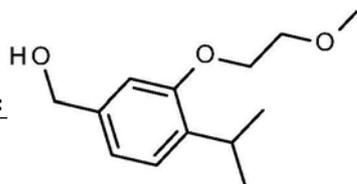
[1389] 将183(1.9g, 6.6mmol)、CsF(2.2g, 14.4mmol)、2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.2g, 7.2mmol)、Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>(168mg, 0.3mmol)在THF(30mL)中的溶液回流过夜。添加水和EtOAc,将混合物在Celite®垫上过滤,用EtOAc洗涤。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且进行蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 20-45 $\mu$ m 40g Grace, 流动相:85%庚烷, 15% EtOAc)进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出560 mg中间体184(34%)。

[1390] c-中间体185的合成:



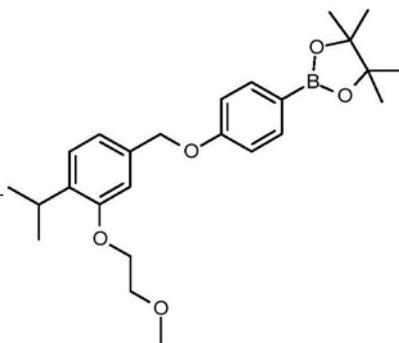
[1391] 将184(450mg, 1.8mmol)、甲酸铵(658mg, 10.8mmol)、10%Pd/C(95mg, 0.09mmol)在THF(3mL)和MeOH(10mL)中的溶液回流30min。将混合物(与另一批次结合)通过硅藻土过滤,用EtOAc洗涤,并且将滤液浓缩至干燥以给出590mg中间体185(总产率为100%)。

[1392] d-中间体186的合成:



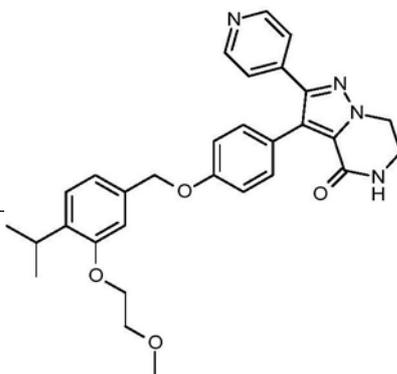
[1393] 在5℃下将LAH(106mg, 2.8mmol)小心地添加至185(590mg, 2.3mmol)在THF(10mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌1h。在5℃下将水小心地添加至其中并且添加EtOAc,将混合物萃取,将有机层分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且蒸发至干燥以给出450mg 中间体186(86%)。

[1394] e-中间体187的合成:



[1395] 将DBAD (692mg, 3mmol) 分批添加到在THF (10mL) 中的186 (450mg, 2mmol)、7 (529mg, 2.4mmol)、PPh<sub>3</sub>supp. (0.94 g, 3mmol) 中。在室温下将混合物搅拌过夜。将PPh<sub>3</sub>supp. 过滤并且将滤液蒸发。将该残余物通过制备型LC (稳定性二氧化硅5 $\mu$ m 150x 30.0mm, 流动相梯度: 从85%庚烷, 15%EtOAc到100%EtOAc) 进行过滤。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出350mg第一残余物和300mg第二残余物。将最终残余物通过制备型LC (稳定性二氧化硅5 $\mu$ m 150x30.0mm, 流动相梯度: 从85%庚烷, 15%EtOAc 到100%EtOAc) 进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发以给出 160mg中间体187。将两种级分 (350mg和160mg) 合并以给出 510 mg中间体187 (60%)。

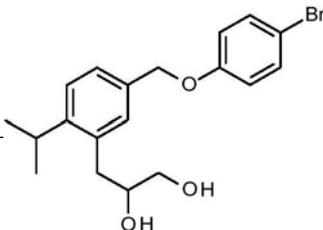
[1396] f-化合物90的合成:



[1397] 将4 (265mg, 0.9mmol)、187 (0.35g, 0.82mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.7g, 3.3mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) 和水 (1.2mL) 中的混合物小心地用氮吹扫。将PCy<sub>3</sub> (48mg, 0.17mmol) 和Pd (OAc)<sub>2</sub> (19mg, 0.09mmol) 添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在80 $^{\circ}$ C下在密封管中将反应混合物搅拌8h。添加水和DCM, 将混合物萃取, 将有机层分离, 在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并且蒸发至干燥以给出530mg。将该残余物通过制备型LC (不规则15-40 $\mu$ m 30g Merck, 流动相: 0.1%NH<sub>4</sub>OH, 98%DCM, 2%MeOH) 进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出 130mg, 将其溶解在Et<sub>2</sub>O中。将该固体滤出并且干燥以给出90mg化合物90 (21%)。m.p.: 209 $^{\circ}$ C (dsc)。

[1398] 实例A92: 化合物91的制备

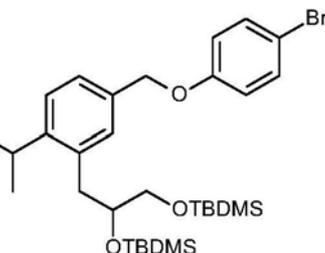
[1399] a-中间体188的合成:



[1400] 在氮气气氛下, 向54 (0.75g, 2.2mmol) 在乙酮 (16mL) 和 H<sub>2</sub>O (2mL) 中的溶液中顺序

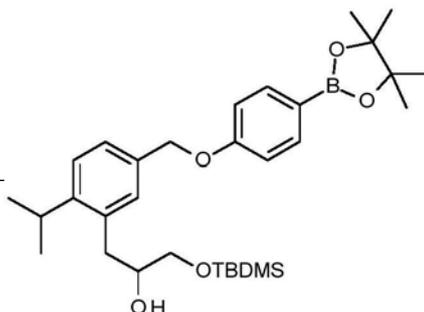
地添加4-甲基吗啉-4-氧化物(305mg, 2.6mmol)和在丁醇中的 $\text{OsO}_4$  2.5% (1.5mL, 0.11mmol)。在室温下将混合物搅拌过夜。在室温下将水性 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 溶液(7.5mL, 10%) 添加到将反应混合物中并且将混合物搅拌30min然后,将溶剂在真空中进行蒸发并且将该残余物用萃取EtOAc (30mL)。将萃取物用盐水 (3×10mL) 洗涤,并且在用 $\text{MgSO}_4$ 干燥并且过滤后将吡嗪基进行蒸发至干燥以给出1g, 棕色油状物。将该油状物和另一批通过制备型LC(不规则 $\text{SiOH}$  30 $\mu\text{m}$ , 25g, Interchim, 流动相:庚烷/EtOAc 60/40) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出820mg中间体188, 白色固体(总体产量:88%)。

[1401] b-中间体189的合成:



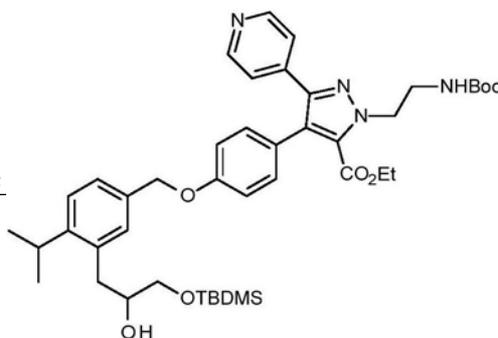
[1402] 在室温下在氮气气氛下,将叔-丁基二甲基氯硅烷(0.97g, 6.4 mmol)添加至188 (0.82g, 2.1mmol) 和咪唑(0.87g, 13mmol) 在干DCM(21mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌1h。将混合物水来淬灭并且用DCM萃取。将有机层倒出,用水洗涤然后用盐水洗涤,在上干燥 $\text{MgSO}_4$ ,过滤并且蒸发至干燥以给出1.29g中间体189, 无色油状物(99%)。

[1403] c-中间体190的合成:



[1404] 在微波小瓶中,将189(1.3g, 2.1mmol)、 $\text{KOAc}$ (0.63g, 6.4 mmol)、BisPin(0.82g, 3.2mmol)在DME(6.2mL)中的混合物小心地用氮吹扫。将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.18g, 0.21mmol)添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。在100 $^\circ\text{C}$ 下将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水(一次)和盐水(三次)洗涤。将有机层用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,用Celite®垫过滤并且在真空中蒸发以给出棕色油状物。将这一油状物通过制备型LC(不规则 $\text{SiOH}$  15-40 $\mu\text{m}$ , 40g, Interchim, 流动相梯度:庚烷/EtOAc, 从95/5到90/10) 进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出0.6g中间体190, 无色油状物(52%)。

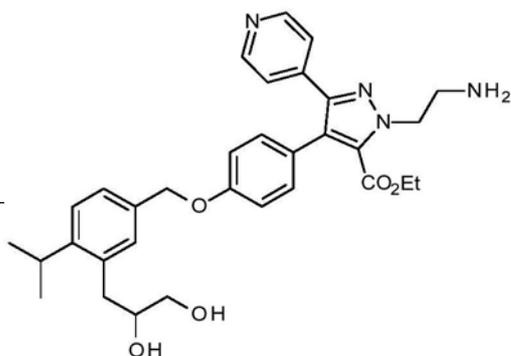
[1405] d-合成中间体191:



[1406] 在微波小瓶中,将3(0.41g, 0.93mmol)、190(0.60g, 1.1mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (0.59g,

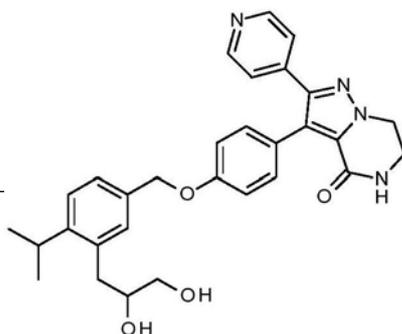
2.8mmol) 在1,4-二噁烷(4.1mL)和H<sub>2</sub>O(1.5mL)中的混合物小心地用氮吹扫。将PdCl<sub>2</sub>(dppf)(75mg,92μmol)添加至其中并且将反应混合物再次用氮吹扫。将反应混合物加热至80℃三天。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水(一次)和盐水(三次)洗涤。将有机相用MgSO<sub>4</sub>干燥,用Celite®垫过滤并且在真空中蒸发以给出1.2g棕色油状物。将这一油状物通过制备型LC(不规则SiOH 30μm,25g,Interchim,流动相梯度:庚烷/EtOAc从60/40到45/55)进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出0.5g中间体191,无色油状物(70%)。

[1407] e-中间体192的合成:



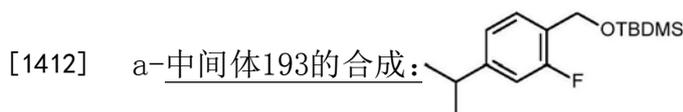
[1408] 将191(0.50g,0.65mmol)、HCl 3N(1.1mL,3.2mmol)在ACN(11mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将混合物浓缩,并且将NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液(25mL)添加至其中并且将混合物用DCM萃取,干燥并且蒸发至干燥以给出0.36g中间体192(定量)。将该残余物按原样用于下一步。

[1409] f-化合物91的合成:



[1410] 在室温下,向192(360mg,0.64mmol)在MeOH(18mL)中的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.1g,3.2mmol)并且将混合物搅拌过夜。将混合物浓缩并且放在DCM中并且用盐水洗涤一次,用MgSO<sub>4</sub>干燥并且浓缩至干燥以给出520mg,白色固体。将该粗产物通过制备型LC(不规则SiOH 30μm,12g graceResolv™,流动相梯度从DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97:3:0.1到95/5/0.1)进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出190mg白色固体,将其通过制备型LC(固定相:稳定性二氧化硅5μm 150x30.0mm,流动相梯度:从47% EtOAc,3% MeOH(+0.2% NH<sub>4</sub>OH),50%庚烷到75% EtOAc,25% MeOH(+0.2% NH<sub>4</sub>OH))进行纯化。将纯的级分收集并将溶剂蒸发至干燥以给出130mg。将该残余物通过非手性SFC(固定相:二乙基氨基丙基5μm 150x21.2mm,流动相:CO<sub>2</sub>,MeOH(0.3% iPrNH<sub>2</sub>))随后通过制备型LC(固定相:不规则15-40μm 30g Merck,流动相:0.5% NH<sub>4</sub>OH,95% DCM,5% MeOH)进行纯化。将108mg白色固体进行收集并且将其用Et<sub>2</sub>O洗涤。将白色固体过滤并且干燥以给出90mg化合物91(27%)。

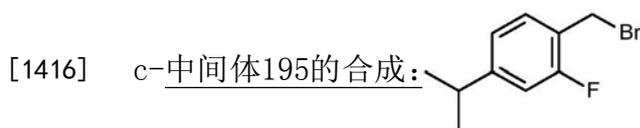
[1411] 实例A93:化合物92的制备



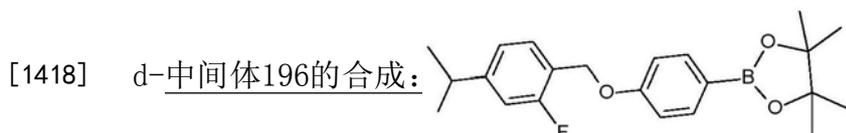
[1413] 在室温下在氮气气氛下,将[(4-溴-2-氟苄基)氧基](叔丁基)二甲基硅烷(6.0g, 18.8mmol)在干THF(50mL)中的溶液用在THF中的2M异丙基氯化镁(47.0mL, 94.0mmol)进行处理。将反应混合物用氮吹扫并且添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(1.54g, 1.88mmol)。将反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫并在50℃搅拌5h。在用水淬灭后,将反应混合物用Et<sub>2</sub>O稀释,用水(1x)和盐水(2x)洗涤。将有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥并且在真空中蒸发以给出棕色残余物。将该残余物支撑在硅胶上并且通过二氧化硅短垫(流动相:庚烷90%,Et<sub>2</sub>O 10%)进行纯化。将滤液进行收集并且在真空中蒸发以给出5.0g中间体193,黄色油状物(94%)。



[1415] 将193(5.0g, 17.7mmol)在THF(150mL)中的溶液冷却到0℃并且用TBAF(21.2mL, 21.2mmol)处理。将反应混合物在0℃搅拌90min,浓缩并且倒入在Et<sub>2</sub>O中。将有机层用水(3x50mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥并且在真空中蒸发以给出黄色油状物(3.3g),将其通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 80g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度:从庚烷100%到庚烷50%,EtOAc 50%)进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发以给出2.18g中间体194(无色油;73%)。

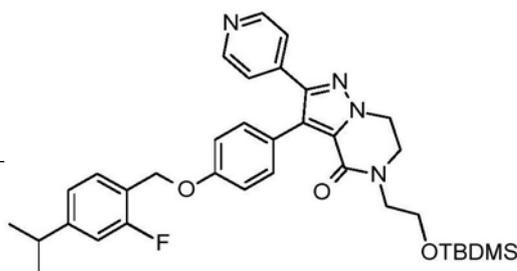


[1417] 在0℃下,向194(1.12g, 6.66mmol)在干Et<sub>2</sub>O(19mL)中的溶液中逐滴添加三溴化磷(0.626mL, 6.66mmol)。移去冰浴并且将反应物搅拌3h。然后,将水小心地添加到混合物中,并且将各层分离。将有机层用盐水洗涤,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出1.49g中间体195无色液体(97%)。



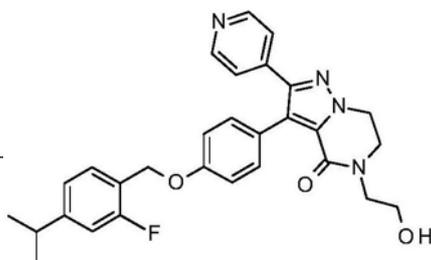
[1419] 在室温下,将在ACN(15mL)中的195(1.49g, 5.87mmol)的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.10g, 7.98mmol)和7(1.17g, 5.32mmol)处理。在室温下将反应混合物搅拌20h。在室温下将DMF(11mL)添加至其中并且将反应混合物搅拌90h。添加水和EtOAc,并且将有机层用盐水洗涤,分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并且在真空中浓缩以给出2.07g浅色油状物。将这一油状物通过制备型LC(不规则SiOH 50μm, 80g Grace, 流动相梯度:从庚烷100%到EtOAc 10%,庚烷90%)进行纯化。将级分收集并且在真空中蒸发以给出360mg中间体196无色油状物,其以固体(68%)结晶。

[1420] e-中间体197的合成:



[1421] 在室温下,在氮气气氛下,将PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.141g, 0.172mmol) 添加到28 (0.778g, 1.72mmol)、196 (1.33g, 3.45mmol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.10g, 5.17mmol) 在1,4-二噁烷 (10.6mL) 和水 (5.3mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物用一个单模微波在120℃下搅拌 (将拜泰齐 (Biotage) Initiator EXP 60) (功率输出范围从0到400W) 30min [固定的保持时间]。将粗材料用DCM和水稀释并且将有机层用盐水洗涤,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,在真空中过滤并蒸发,以给出2.4g深色油状物。将这一油状物通过制备型LC (不规则SiOH 50μm, 80g Grace, 流动相梯度:从DCM 100%到EtOAc 60%, DCM 40%) 进行纯化。将级分收集并且在真空中蒸发以给出1.03g中间体197, 浅黄色油状物 (89%)。

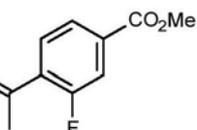
[1422] f-化合物92的合成:



[1423] 在0℃下,将TBAF (1.85mL, 1.85mmol) 添加到在THF (12mL) 中197 (1.03g, 1.54mmol) 的搅拌溶液中并且在0℃下将反应混合物搅拌90min。将粗混合物用盐水和EtOAc 稀释。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并在真空中蒸发,得到790mg粘性固体。将该固体通过制备型LC (不规则SiOH 50μm, 80g Grace, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 92%, MeOH 8%) 进行纯化。将级分收集并且在真空中蒸发以给出735mg无色粘稠油状物。将该油状物用戊烷研磨并且将溶剂在真空中除去以产出640mg白色无定形固体。因此将其从MeOH 结晶,并且将溶剂在真空中蒸发以产出560mg白色固体。将该固体通过制备型LC (不规则SiOH 50μm, 80g Grace, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。将级分收集并且在真空中蒸发以给出555mg白色固体。将该残余物通过非手性SFC (固定相:Chiralpak AD-H 5μm 250x20mm, 流动相:70%CO<sub>2</sub>, 30% MeOH/iPrOH 50/50v/v的混合物) 纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出无色油状物,其从ACN结晶,过滤并且干燥以给出331mg 化合物92白色固体 (43%)。m.p.: 132℃ (dsc)。

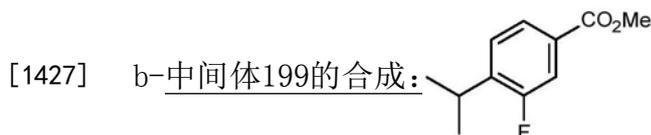
[1424] 实例A94:化合物93的制备

[1425] a-中间体198的合成:



[1426] 将甲基4-溴-3-氟苯甲酸酯 (=4-溴-3-氟苯甲酸酯甲酯) (1.22g, 5.24mmol) 和异丙烯基三氟硼酸 (1.60g, 10.5mmol) 在异丙醇 (14 mL) 中的溶液用Et<sub>3</sub>N (2.92mL, 21.0mmol) 处理并且用氮吹扫。然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (215mg, 262μmol) 并且将反应混合物小心地用氮

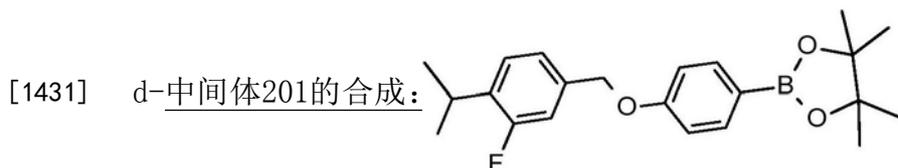
吹扫。将混合物在120℃下使用一个单模微波(微波反应器引发者 60(拜泰齐(Biotage) Initiator EXP 60))(功率输出范围从0到400W)加热30min[固定的保持时间]。将粗混合物合并并且用EtOAc稀释且用水和盐水洗涤。将有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且蒸发以给出4.53g 中间体198,棕色油状物(定量,但是含杂质),其将按原样用于下一步。



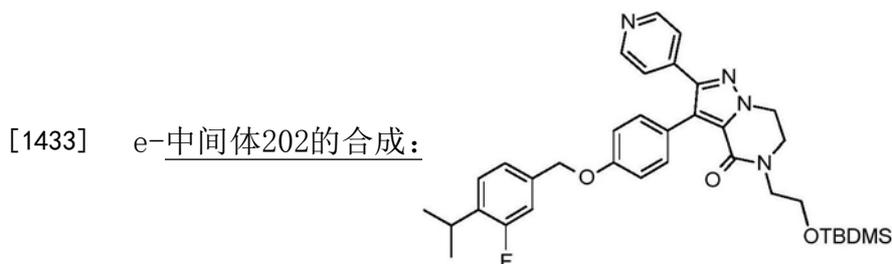
[1428] 将催化量的Pd/C 10% (600mg, 564μmol)添加至在EtOH (50 mL)中的198 (4.53g, 23.3mmol) 溶液中。在室温下将反应混合物氢化(7巴) 3h。将该溶液通过Celite®短垫过滤并且蒸发以给出红色残余物。将该残余物通过硅胶垫(流动相:Et<sub>2</sub>O)过滤。将滤液蒸发至干燥以给出2.79g中间体199,黄色油状物(61%)。



[1430] 将199 (2.69g, 13.1mmol) 在Et<sub>2</sub>O (50mL) 中的溶液冷却到0℃并且用LAH (1.04g, 27.4mmol) 处理。在0℃下将反应混合物搅拌 90min。然后用水(1.0mL)、NaOH(1.0mL) 3N溶液和水(3mL) 淬灭。将该溶液在玻璃料上进行过滤并且将滤液蒸发。将该黄色油状物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 40g Merck, 流动相梯度:从庚烷80%, EtOAc 20%到庚烷70%, EtOAc 30%)进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发以给出1.25g中间体200,无色油状物(52%)。



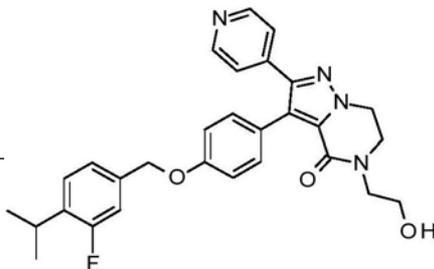
[1432] 将7 (1.36g, 6.19mmol) 和200 (1.25g, 7.43mmol) 在干THF (20mL) 中的溶液用PPh<sub>3</sub> (1.95g, 7.43mmol) 和DBAD (1.71g, 7.43mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌17h, 然后在真空中浓缩。将浓缩液倒入EtOAc中, 用水洗涤, 在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且在真空中蒸发以给出油状物。将该油状物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 45g, Merck, 干法装载, 流动相梯度:从庚烷90%, EtOAc 10%到庚烷70%, EtOAc 30%)进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出2.25g中间体201, 白色固体(98%)。



[1434] 将28 (1.20g, 2.66mmol) 和201 (1.97g, 5.32mmol) 在1,4-二噁烷(12mL) 和水(6mL) 中的溶液用K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.69g, 7.98mmol) 处理并用氮吹扫。然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (218mg, 266μmol) 并且将反应混合物小心地用氮吹扫。将混合物在120℃下使用一个单模微波(微波反

应器引发者60(拜泰齐(Biotage) Initiator EXP 60)) (功率输出范围从0到400W) 加热30min[固定的保持时间]。将粗混合物倒入在DCM和水中。将有机层分离,在MgSO<sub>4</sub>上干燥并且在真空中蒸发以给出黑色残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 50 $\mu$ m,80g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 94%,MeOH 6%)进行纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出1.53g 中间体202,白色固体(94%)。

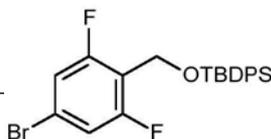
[1435] f-化合物93的合成:



[1436] 在0℃下,将TBAF(2.51mL,2.51mmol)添加到在THF(25mL) 中202(1.53g,2.49mmol)的搅拌溶液中并且将反应混合物在0℃下搅拌90min。将粗混合物用水和DCM/MeOH(95:5)的溶液稀释。将有机层用盐水洗涤,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并在真空中蒸发,得到1.52g。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 50 $\mu$ m,80g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 92%,MeOH 8%)进行纯化。将所希望的级分收集并且在真空中蒸发以给出572mg粘稠油状物,其从EtOH结晶,过滤并且干燥以给出224mg白色固体。将滤液和该固体合并并且在真空中蒸发以给出417mg残余物。将该残余物通过非手性SFC(固定相:Chiralpak IA 5 $\mu$ m 250\*20mm,流动相:70%CO<sub>2</sub>, 30%MeOH/iPrOH 50/50v/v的混合物)纯化。将纯的级分收集并且将溶剂蒸发至干燥以给出267mg,其从EtOH结晶,过滤并且干燥以给出256mg化合物93,白色固体(45%)。m.p.:183℃(dsc)。

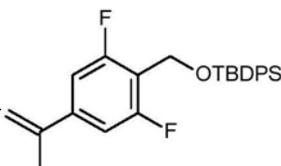
[1437] 实例A95:Co.94的制备

[1438] a-Int.203的合成:



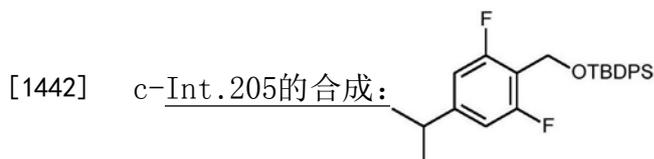
[1439] 在室温下,将叔-丁基二苯基氯硅烷(4.3mL,17mmol)添加至4-溴-2,6-二氟苄基醇(2.5g,11mmol)和咪唑(2.3g,33mmol)在DCM(106mL)中的溶液里。在室温下搅拌该混合物过夜。将该混合物用水淬灭并且用DCM萃取。将该有机层淬析,用水洗涤,然后用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并蒸发至干,以给出7.5g无色油。将油通过制备型LC(不规则SiOH,30 $\mu$ m,120g GraceResolv™,流动相梯度:庚烷/EtOAc从95/15至85/15/0.1)纯化。收集所希望的级分,并且蒸发溶剂以给出6.2g Int.203,无色油状,按这样用于下一步骤中。

[1440] b-Int.204的合成:



[1441] 在微波小瓶中,将203(2.0g,4.3mmol)、CsF(1.5g,9.5mmol)和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.9mL,4.8mmol)在干THF(40mL)中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。添加Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>(111mg,0.22mmol)并且将该混合物再次用N<sub>2</sub>进行吹扫并在80℃下加热过夜。添加水和EtOAc,将有机层分离,用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,在Celite®上过滤并进行

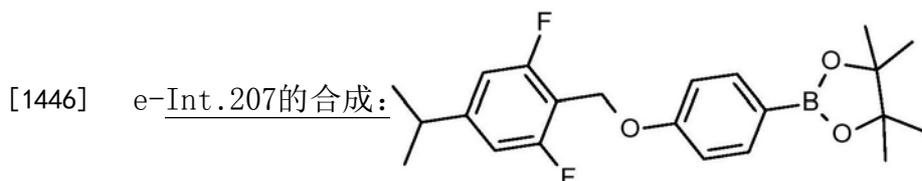
蒸发。将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30 $\mu$ m, 80g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相: 庚烷/EtOAc 95/5) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发以给出1.8g Int. 204, 黄色油 (98%)。



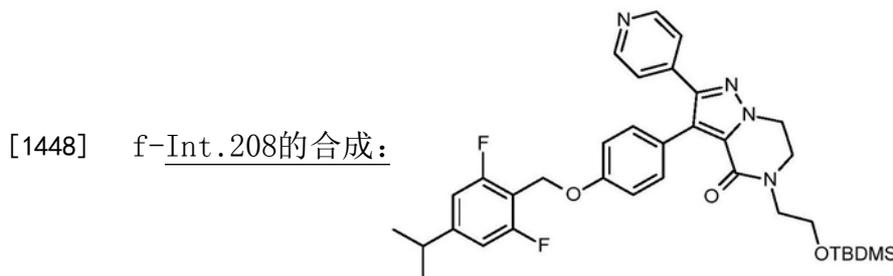
[1443] 将204 (1.8g, 4.3mmol)、甲酸铵 (1.6g, 26mmol)、Pd/C 10% (226mg, 0.21mmol) 在 THF (7mL) 和 MeOH (22mL) 中的溶液回流30min。将混合物通过 Celite<sup>®</sup> 过滤, 用 EtOAc 洗涤, 并浓缩滤液。将残余物分配在水与 EtOAc 之间。将有机层分离, 经 MgSO<sub>4</sub> 进行干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以给出 1.7g Int. 205, 无色油 (94%)。



[1445] 在室温下, 将 TBAF (4.8mL, 4.8mmol) 逐滴添加到 205 (1.7g, 4.0mmol) 在 THF (39mL) 的溶液里。将该混合物在室温下搅拌 10h。将混合物浓缩并将该残余物经制备型 LC (规则 SiOH, 30 $\mu$ m, 40g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相: 庚烷/EtOAc 80/20) 纯化。将纯的级分进行收集并将溶剂蒸发至干燥, 以给出 1.2g 粗 Int. 206, 按这样用于下一步骤中。



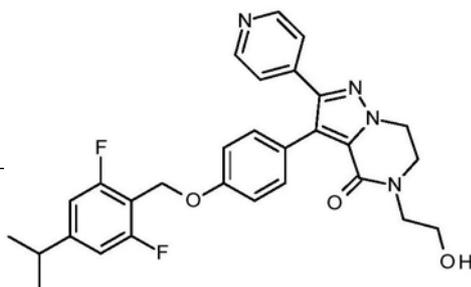
[1447] 在 N<sub>2</sub> 下, 将 DBAD (1.4g, 6.2mmol) 分部分地添加至 206 (1.2g, 5.1mmol)、7 (1.4g, 6.2mmol)、PPh<sub>3</sub>supp. (1.9g, 6.2mmol) 在干 THF (30mL) 中的溶液里。将该反应混合物在室温下搅拌 3 天。将 PPh<sub>3</sub>supp. 进行过滤并且将该滤液进行蒸发, 以给出 5.0g 的黄色油。将该粗残余物通过制备型 LC (不规则 SiOH, 30 $\mu$ m, 80g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相: 庚烷/EtOAc 90/10) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发以给出 1.45g Int. 207, 黄色固体 (72%)。



[1449] 在微波小瓶中, 将 28 (0.48g, 1.1mmol)、207 (0.5g, 1.3mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.91g, 4.3mmol) 在 1,4-二噁烷 (4.7mL) 和 H<sub>2</sub>O (1.7mL) 中的混合物小心地用 N<sub>2</sub> 吹扫。添加 PdCl<sub>2</sub> (dppf) (88mg, 0.11mmol), 并且将该反应混合物再次用 N<sub>2</sub> 吹扫。将该反应混合物在 80 $^{\circ}$ C 下加热过夜。将该混合物用 EtOAc 稀释并且用水洗涤一次, 然后用盐水 (3x) 洗涤。将该有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 通过 Celite<sup>®</sup> 垫过滤并在真空下蒸发滤液, 以给出 1g 褐色固体。将油通过制备型 LC (不规则 SiOH, 30 $\mu$ m, 25g Interchim, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 从 100/0/0 至 98/2/

0.1) 纯化。将纯的级分进行收集并将溶剂蒸发至干燥,以给出0.44g Int. 208,黄色油,按这样用于下一步骤中。

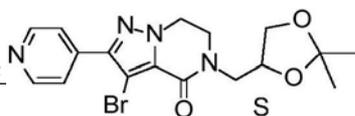
[1450] g-Co.94的合成:



[1451] 在室温下,将TBAF (0.84mL,0.84mmol) 逐滴添加到208 (0.44 g,0.69mmol) 在THF (7mL) 中的溶液里。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物浓缩。将该残余物通过制备型LC(规则SiOH,30  $\mu$ m,12g GraceResolv™,流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出210mg,将其在Et<sub>2</sub>O中研磨。将该白色固体过滤,洗涤并且干燥以给出145mg Co. 94,白色固体(40%)。m.p.:194°C (dsc)。

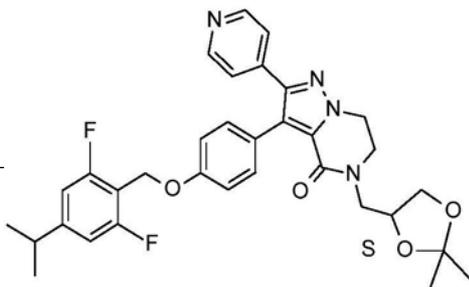
[1452] 实例A96:Co.95a和Co.95的制备

[1453] a-Int.209的合成:



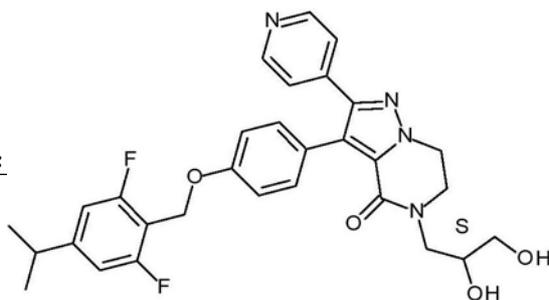
[1454] 在室温下,在N<sub>2</sub>下,将NaH 60% (2.5g,61.4mmol) 添加至在 DMSO (120mL) 中的4 (12g,41mmol) 里。将该混合物搅拌2h,然后分部分添加(R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基p-甲苯磺酸酯(14g;49.1mmol),并且在室温下搅拌15小时。将该混合物倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中,并且用EtOAc萃取。将有机层蒸发至干燥。将该残余物用水和DCM吸收。将该有机层萃取,经MgSO<sub>4</sub>干燥,,过滤并且蒸发,以给出15g残余物。将该残余物通过制备型LC (120g不规则SiOH,35-40 $\mu$ m GraceResolv™,流动相梯度:从100%DCM至 95%DCM 5%CH<sub>3</sub>OH 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发,以给出8g Int.209 (S) (48%)。

[1455] b-Co.95a的合成:



[1456] 在微波小瓶中,将209 (0.44g,1.1mmol)、207 (0.5g,1.3mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.91g,4.3mmol) 在1,4-二噁烷 (4.7mL) 和H<sub>2</sub>O (1.7mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (88mg,0.11mmol),并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80°C下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤一次,用盐水洗涤三次。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,通过Celite®垫过滤并在真空下蒸发,以给出0.85g褐色油。将油通过制备型LC (不规则SiOH,30 $\mu$ m, 25g Interchim,流动相梯度:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从100/0/0至 98/2/0.1) 纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥,以给出0.3g Co.95a (S),黄色油(47%)。

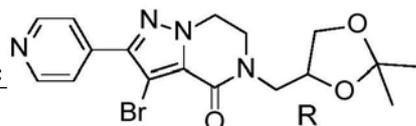
[1457] c-Co.95的合成:



[1458] 将Co.95a (0.3g, 0.51mmol) 和HCl 3N (0.85mL, 2.5mmol) 在1,4-二噁烷 (11mL) 里的溶液加热至回流并保持1小时。将该混合物冷却至室温, 倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>, 并用DCM萃取。将有机层经 MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且进行蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 4g, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 从97/3/0.1至95/5/0.1) 纯化。收集所希望的级分, 并且蒸发以给出141mg残余物。将该残余物通过制备型LC (固定相: 不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 300g Merck, 流动相: 40% 庚烷、10% MeOH、50% EtOAc) 再次纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂, 给出103 mg白色固体。将该固体在Et<sub>2</sub>O中研磨, 过滤并干燥以给出99mg Co. 95 (S), 白色粉末 (35%)。m.p.: 227 $^{\circ}$ C (dsc);  $[\alpha]_D^{25}$ : -18.24 $^{\circ}$  (589nm, c 0.34w/v%, DMF, 20 $^{\circ}$ C)

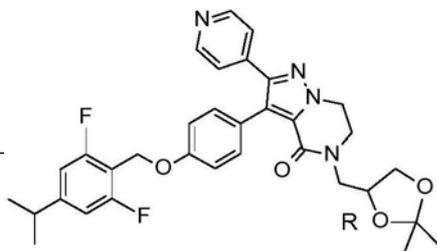
[1459] 实例A97:Co.96a和Co.96的制备

[1460] a-Int.211的合成:



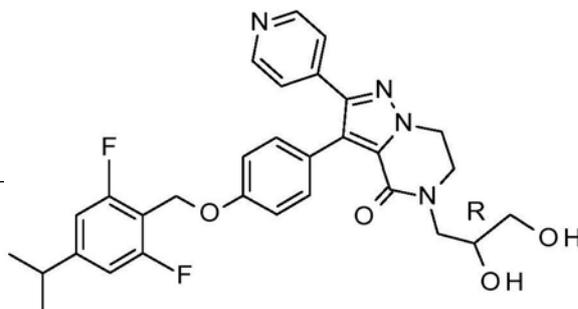
[1461] 在室温下, 在N<sub>2</sub>下, 将NaH 60% (1.64g, 41mmol) 添加至在 DMSO (80mL) 中的4 (8g, 27.3mmol) 里。将该混合物搅拌2h, 然后分部分添加 (S)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基P-甲苯磺酸酯 (9.4g, 32.7mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌15h。将该混合物倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中, 并且用EtOAc萃取。将有机层蒸发至干燥。将该残余物用水和DCM吸收。将有机层分离, 用MgSO<sub>4</sub>进行干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以给出10.75g残余物。该残余物通过制备型LC (120g不规则SiOH, 35-40 $\mu$ m GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度: 从100%DCM至95%DCM 5%CH<sub>3</sub>OH 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 纯化。收集级分并蒸发至干燥, 以给出5.55g Int.211 (R) (50%)。

[1462] b-Co.96a的合成:



[1463] 在微波小瓶中, 将211 (0.41g, 1.0mmol)、207 (0.47g, 1.2mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.86g, 4.0mmol) 在1,4-二噁烷 (4.4mL) 和H<sub>2</sub>O (1.6mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (83mg, 0.10mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80 $^{\circ}$ C下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤一次, 用盐水洗涤三次。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 通过Celite<sup>®</sup>垫过滤并在真空下蒸发, 以得到1.1g褐色油。将该混合物通过制备型LC (不规则SiOH, 30 $\mu$ m, 25g Interchim, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1) 纯化。收集级分并蒸发至干燥, 以给出0.2g Co.96a (R), 无色油。

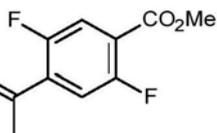
[1464] c-Co.96的合成:



[1465] 将Co.96a (0.2g, 0.34mmol) 和HCl 3N (0.57mL, 1.7mmol) 在1,4-二噁烷 (7.5mL) 中的溶液加热至回流并保持1小时。将该混合物冷却至室温, 倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>中并用DCM萃取。将有机层经 MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且进行蒸发至干燥以给出190mg无色油。将油通过制备型LC (固定相: Sunfire Silica 5 $\mu$ m 150x30.0mm, 流动相梯度: 从0.2% NH<sub>4</sub>OH、98% DCM、2% MeOH 至1% NH<sub>4</sub>OH、90% DCM、10% MeOH) 纯化。收集纯的级分并将溶剂蒸发至干燥, 以给出63mg白色固体。将固体在Et<sub>2</sub>O中研磨, 过滤并干燥以给出50mg Co.96 (R), 白色固体 (27%)。m.p.: 228°C (dsc);  $[\alpha]_D^{20}$ : +17.22° (589 nm, c 0.302w/v%, DMF, 20°C)

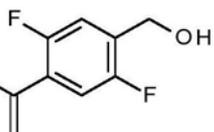
[1466] 实例A98: Co.97的制备

[1467] a-Int.213的合成:



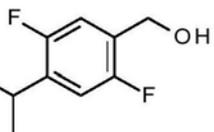
[1468] 在微波小瓶中, 将甲基4-溴-2,5-二氟苯甲酸甲酯 (1.5g, 6.0 mmol)、CsF (2.0g, 13mmol) 和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.2mL, 6.6mmol) 在干THF (60mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。添加Pd (tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (153mg, 0.30mmol), 并且将该混合物再次用N<sub>2</sub>进行吹扫并在80°C下加热过夜。添加水和EtOAc, 将有机层分离, 用盐水洗涤, 在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 在 **Celite**® 上过滤并进行蒸发以给出2g残余物。该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30 $\mu$ m, 40g Interchim, 流动相: 庚烷/EtOAc 95/5) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出1g Int.213, 黄色油 (79%)。

[1469] b-Int.214的合成:



[1470] 在0°C下, 在N<sub>2</sub>下, 将在干THF (7.5mL) 中的213 (1.0g, 4.7 mmol) 逐滴添加到在干THF (7.5mL) 中的LAH (0.39g, 10mmol) 悬浮液里。在室温下将该混合物搅拌过夜。非常缓慢地添加水 (1.4 mL), 然后添加DCM (75mL), 并且将混合物搅拌20min。添加 MgSO<sub>4</sub>, 并且将该不溶性物质通过 **Celite**® 垫过滤并蒸发至干燥, 以给出0.89g Int.214, 浅棕色油 (100%)。

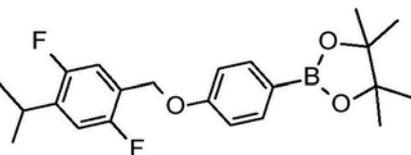
[1471] c-Int.215的合成:



[1472] 将214 (0.89g, 4.8mmol)、甲酸铵 (1.8g, 29mmol)、Pd/C 10% (258mg, 0.24mmol) 在THF (7mL) 和MeOH (22mL) 的溶液回流30min。将混合物通过 **Celite**® 过滤, 用EtOAc洗涤, 并浓缩该滤液。将残余物分配在水与EtOAc之间。将有机层分离, 在MgSO<sub>4</sub>上进行干燥, 过滤并且

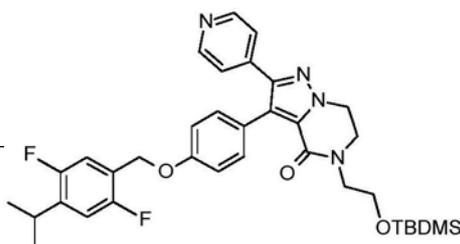
蒸发至干燥,以给出0.83g Int. 215,无色油(92%)。

[1473] d-Int. 216的合成:



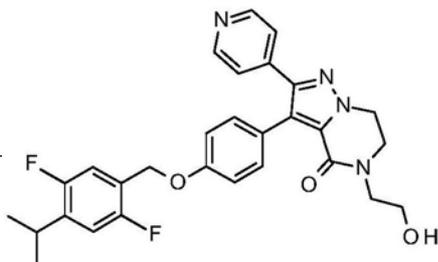
[1474] 在N<sub>2</sub>下,将DBAD(1.2g,5.3mmol)分部分地添加至215(0.83 g,4.5mmol)、7(1.2g,5.3mmol)、PPh<sub>3</sub>supp.(1.7g,5.3mmol)在干THF(30mL)的溶液中。在室温下搅拌该混合物过夜。将PPh<sub>3</sub>supp.进行过滤并且将该滤液进行蒸发,以给出4.0g的黄色油。将该粗残余物通过制备型LC(不规则SiOH,30μm,120g GraceResolve™,流动相:庚烷/EtOAc 90/10)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出1.26g Int. 216,淡黄色油(73%)。

[1475] e-Int. 217的合成:



[1476] 在微波小瓶中,将28(0.42g,0.94mmol)、216(0.4g,1.0mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.80g,3.7mmol)在1,4-二噁烷(4.1mL)和H<sub>2</sub>O(1.5mL)的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(88mg,0.11mmol),并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80℃下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤一次,用盐水洗涤三次。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,通过Celite®垫过滤并在真空下蒸发滤液,以给出0.9g褐色油。将该粗产物通过制备型LC(不规则 SiOH,30μm,25g GraceResolve™,流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出0.55g Int. 217,淡黄色油(93%)。

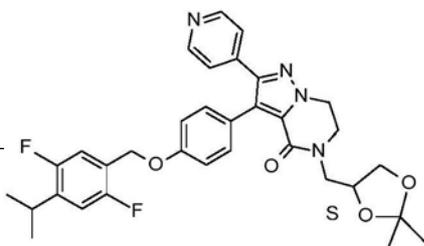
[1477] f-Co. 97的合成:



[1478] 在室温下,将TBAF(1.0mL,1.0mmol)逐滴添加到217(0.55 g,0.87mmol)在THF(8.5mL)的溶液里。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物经制备型LC(规则SiOH,30μm,25g GraceResolv™,流动相梯度:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从97/3/0.1至95/5/0.1)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出370mg,将其在Et<sub>2</sub>O中研磨。将形成的该白色固体过滤,洗涤并干燥以给出0.23g白色固体。将该白色固体和滤液放在一起,并且蒸发以给出残余物。将该残留物通过非手性SFC(固定相:氨基6μm 150x 21.2mm,流动相:85%CO<sub>2</sub>,15%MeOH(0.3% iPrNH<sub>2</sub>))纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发,以给出287mg,将其在Et<sub>2</sub>O中研磨。将形成的该白色固体过滤,并干燥以给出199mg Co. 97,白色固体(44%)。m.p.:147℃(dsc)。

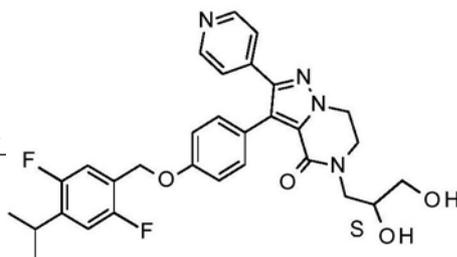
[1479] 实例A99:Co. 98a和Co. 98的制备

[1480] a-Co.98a的合成:



[1481] 在微波小瓶中,将209 (0.38g, 0.94mmol)、216 (0.4g, 1.0mmol)、 $K_3PO_4$  (0.80g, 3.7mmol) 在1,4-二噁烷 (4.1mL) 和 $H_2O$  (1.5mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PdCl_2$  (dppf) (77mg, 0.10mmol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在 $80^\circ C$ 下加热过夜。将该混合物用EtOAc稀释并且用水 (1x) 洗涤, 然后用盐水 (3x) 洗涤。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 通过Celite®垫过滤并在真空下蒸发滤液, 以得到褐色油 (1g)。将该粗产物通过制备型LC (不规则 SiOH, 30 $\mu m$ , 25g Interchim, 流动相: DCM/MeOH/ $NH_4OH$  98/2/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出0.43g Co. 98a (S), 米黄色粉状 (78%)。

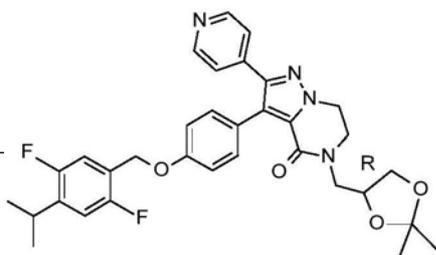
[1482] b-Co.98的合成:



[1483] 将Co.98a (0.43g, 0.73mmol) 和HCl 3N (1.2mL, 3.6mmol) 在1,4-二噁烷 (16mL) 的溶液里加热至回流并保持1小时。将该混合物冷却至室温, 倒入饱和 $NaHCO_3$ 并用DCM萃取。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且进行蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu m$ , 12g, GraceResolv™, 流动相梯度: DCM/MeOH/ $NH_4OH$ , 从96/4/0.1至95/5/0.1) 纯化。收集纯的级分并将溶剂蒸发至干燥, 以给出350mg无色油。这种油从 $Et_2O$ 结晶, 并且将该形成的白色固体过滤并干燥, 以给出318mg。将固体通过非手性SFC (固定相: 氨基6 $\mu m$  150x21.2mm, 流动相: 80% $CO_2$ , 20% MeOH (0.3% iPr $NH_2$ )) 纯化。收集所希望的级分并且在真空下蒸发溶剂, 以给出241mg白色固体, 将其在 $Et_2O$ 中研磨, 过滤以及干燥以给出215mg Co.98 (S), 白色固体 (54%)。m.p.:  $184^\circ C$  (dsc);  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-17.99^\circ$  (589nm, c 0.339w/v%, DMF,  $20^\circ C$ )。

[1484] 实例A100: Co.99a和Co.99的制备

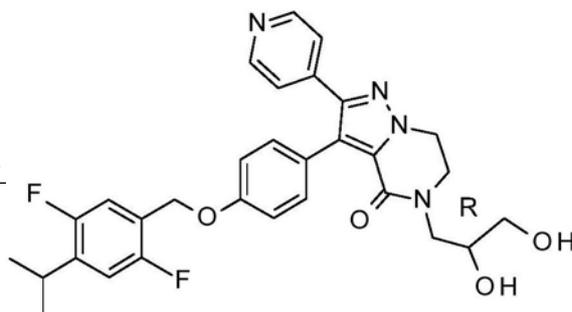
[1485] a-Co.99a的合成:



[1486] 在微波小瓶中,将211 (0.38g, 0.94mmol)、216 (0.4g, 1.0mmol)、 $K_3PO_4$  (0.80g, 3.7mmol) 在1,4-二噁烷 (4.1mL) 和 $H_2O$  (1.5mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PdCl_2$  (dppf) (77mg, 0.10mmol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在 $80^\circ C$ 下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤一次, 用盐水洗涤三次。将该有机层经

MgSO<sub>4</sub>干燥,通过Celite®垫过滤并在真空下蒸发滤液,以给出褐色油。将油通过制备型LC(不规则SiOH,30μm,25g Interchim,流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出0.32g Co.99a(R),无色油(58%)。

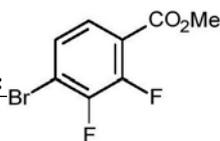
[1487] b-Co.99的合成:



[1488] 将Co.99a(0.32g,0.54mmol)和HCl 3N(0.91mL,2.7mmol)在1,4-二噁烷(12mL)中的溶液里加热至回流并保持1小时。将该混合物冷却至室温,倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>并用DCM萃取。该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并蒸发至干得到300mg残余物。该残余物过非手性SFC(固定相:氨基6μm 150x21.2mm,流动相:80%CO<sub>2</sub>,20% MeOH(0.3% iPrNH<sub>2</sub>))纯化。收集纯的级分并将溶剂蒸发至干燥,以给出191mg白色固体。将固体在Et<sub>2</sub>O中研磨,过滤并干燥以给出160mg Co.99(R),白色固体(54%)。m.p.:183°C(dsc);[α]<sub>D</sub>:+17.82°(589nm,c 0.331w/v%,DMF,20°C)。

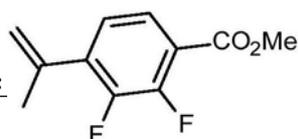
[1489] 实例A101:Co.100的制备

[1490] a-Int.220的合成:



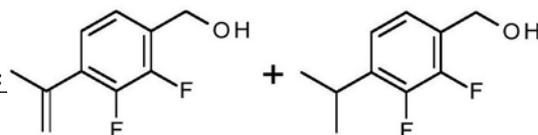
[1491] 缓慢地将H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1.1mL,21mmol)添加至4-溴-2,3-二氟苯甲酸(2.5g,10.5mmol)在MeOH(40mL)中的溶液中。将混合物在50°C下加热3天。在真空中浓缩混合物,并且将残余物分配在EtOAc与水之间,并用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>碱化。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并在真空下浓缩以给出2.6g Int.220,无色油,其以白色固体(98%)结晶。

[1492] b-Int.221的合成:



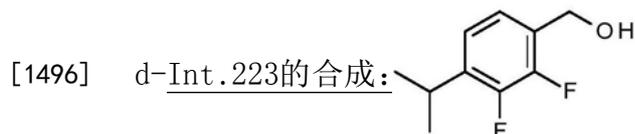
[1493] 在舒伦克中,将220(2.5g,)、CsF(3.3g,22mmol)和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.0mL,11mmol)在干THF(60mL)中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。添加Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>(254mg,0.50mmol),并且将该混合物再次用N<sub>2</sub>进行吹扫并在80°C下加热过夜。添加水和EtOAc,将有机层分离,用盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,在Celite®上干燥并进行蒸发。将该残余物通过制备型LC(规则SiOH,30μm,80g GraceResolv™,流动相:庚烷/EtOAc 95/5)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发以给出1.8g Int.221,黄色油(85%)。

[1494] c-Int.222的合成:

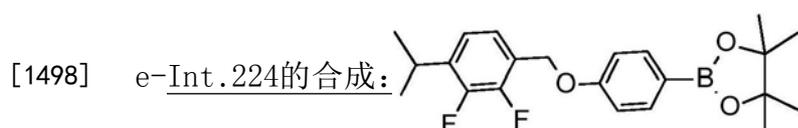


[1495] 在0°C下,在N<sub>2</sub>下,将在干THF(14mL)中的221(1.8g,8.5 mmol)逐滴添加到LAH

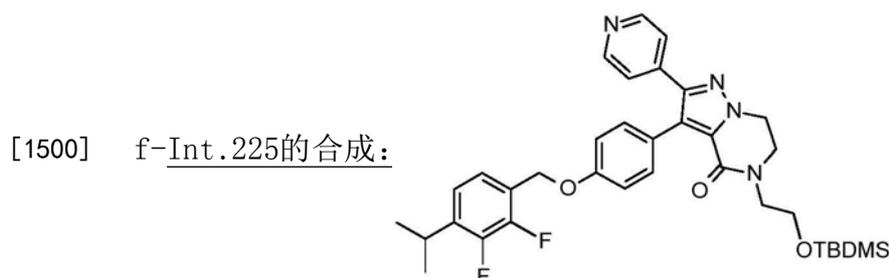
(0.39g, 10mmol) 在干THF (14mL) 中的悬浮液里。将该混合物搅拌30分钟。非常缓慢地添加水 (1.4mL), 然后添加DCM (75mL), 并且搅拌过夜。添加MgSO<sub>4</sub>并且将该不溶性物质通过**Celite®**垫过滤并将该滤液蒸发至干燥, 以给出1.5g Int. 混合物222, 棕色油。将此混合物按这样用于下一步骤中。



[1497] 将222 (1.5g, 8.1mmol)、甲酸铵 (3.0g, 49mmol)、Pd/C 10% (433mg, 0.41mmol)、THF (14mL) 和MeOH (44mL) 回流30min。将混合物通过**Celite®**过滤, 用EtOAc洗涤, 并浓缩该滤液。将残余物分配在盐水与EtOAc之间。将有机层分离, 在MgSO<sub>4</sub>上进行干燥, 过滤发至干燥, 以给出1.47g Int. 223, 无色油 (97%)。

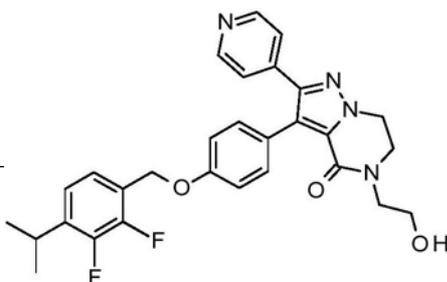


[1499] 在N<sub>2</sub>下, 将DBAD (2.2g, 9.5mmol) 分部分地添加至223 (1.47 g, 7.9mmol)、7 (2.1g, 9.5mmol)、PPh<sub>3</sub> supp. (3.0g, 9.5mmol) 在干THF (60mL) 中的溶液里。在室温下搅拌该混合物3天。将PPh<sub>3</sub> supp. 进行过滤并且将该滤液进行蒸发以给出8g的黄色油。将该粗残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 30μm, 120g GraceResolv™, 流动相: 庚烷/EtOAc 90/10) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出2.36g Int. 224, 淡黄色油, 其以米黄色固体 (77%) 结晶。



[1501] 在微波小瓶中, 将28 (0.42g, 0.94mmol)、224 (0.4g, 1.0mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.80g, 3.7mmol) 在1,4-二噁烷 (4.1mL) 和H<sub>2</sub>O (1.5mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (77mg, 0.10mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80℃下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤一次, 用盐水洗涤三次。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 通过**Celite®**垫过滤并在真空下蒸发滤液, 以给出1g残余物, 该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 30μm, 25g GraceResolv™, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出0.6g Int. 225, 黄色油 (100%)。

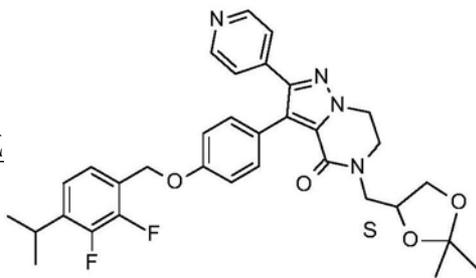
[1502] g-Co.100的合成:



[1503] 在室温下,将TBAF (1.1mL, 1.1mmol) 逐滴添加到225 (0.60 g, 0.95mmol) 在THF (9.3mL) 中的溶液里。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物浓缩并将浓残余物经制备型LC (规则SiOH, 30  $\mu$ m, 25g GraceResolv™, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从96/4/0.1 至95/5/0.1) 纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥以得到450mg残余物。这种残余物通过制备型LC (固定相: Sunfire C18Xbridge, 5 $\mu$ m, 150 x30.0mm, 流动相梯度: 从70% (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.5%水溶液), 30% ACN 至100% ACN) 纯化。收集295mg并在Et<sub>2</sub>O中进行研磨。将形成的该白色固体过滤, 洗涤并且干燥以给出257mg Co.100, 白色固体 (52%)。m.p.: 172°C (dsc)。

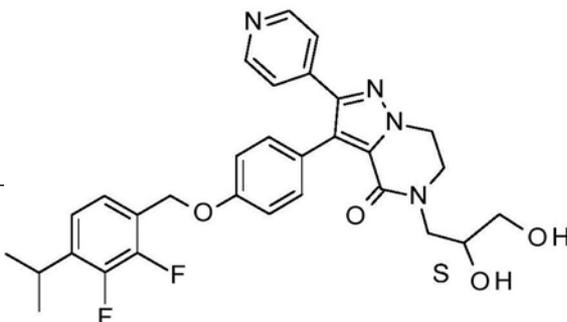
[1504] 实例A102: Co.101a和Co.101的制备

[1505] a-Co.101a的合成



[1506] 在微波小瓶中,将209 (0.38g, 0.94mmol) 、224 (0.4g, 1.)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.80g, 3.7mmol) 在1,4-二噁烷 (4.1mL) 和H<sub>2</sub>O (1.5mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (77mg, 0.10mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80°C下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤一次, 用盐水洗涤三次。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 通过Celite®垫过滤并在真空下蒸发滤液, 以给出褐色油。将油通过制备型LC (不规则SiOH, 30  $\mu$ m, 25g Interchim, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1) 纯化。收集所希望的级分, 并且蒸发溶剂至干燥以给出0.33g Co.101a (S), 米黄色粉状 (60%)。

[1507] b-Co.101的合成:

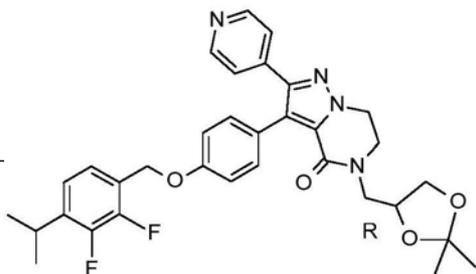


[1508] 将Co.101a (0.32g, 0.54mmol) 和HCl 3N (0.91mL, 2.7mmol) 在1,4-二噁烷 (12mL) 中的溶液加热至回流并保持1小时。将该混合物冷却至室温, 倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>并用DCM萃取。将有机层经 MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且进行蒸发至干燥以给出0.4g无色油。将油通过制备型LC (固定相: Sunfire C18Xbridge, 5 $\mu$ m, 150x30.0mm, 流动相梯度: 从70% (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.5%水溶

液), 30% ACN至100% ACN) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发, 以给出210mg, 将其在Et<sub>2</sub>O中研磨。将形成的该白色固体过滤, 洗涤并且干燥以给出 0.18g Co.101 (S), 白色固体 (61%)。m.p.: 192°C (dsc);  $[\alpha]_D^{25}$ : -19.88° (589nm, c 0.2515w/v%, DMF, 20°C)

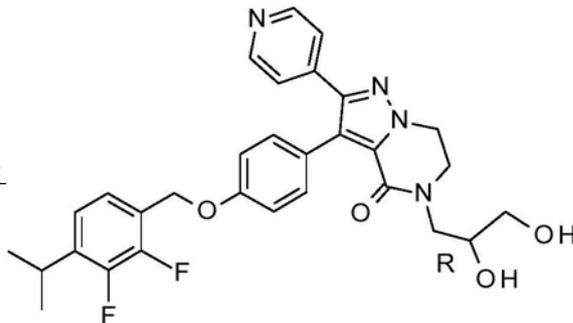
[1509] 实例A103: Co.102a和Co.102的制备

[1510] a-Co.102a的合成:



[1511] 在微波小瓶中, 将211 (0.38g, 0.)、224 (0.4g, 1.0mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.80g, 3.7mmol) 在1,4-二噁烷 (4.1mL) 和H<sub>2</sub>O (1.5mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (77mg, 0.10mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80°C下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤一次, 用盐水洗涤三次。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 通过celite®垫过滤并在真空下蒸发滤液, 以给出褐色油。将该粗混合物通过制备型LC (不规则SiOH, 30µm, 25g Interchim, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出0.48g Co.102a (R), 无色油 (87%)。

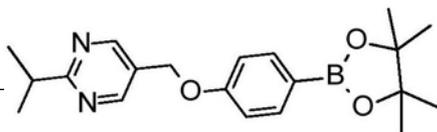
[1512] b-Co.102的合成:



[1513] 将Co.102a (0.48g, 0.82mmol) 和HCl 3N (1.4mL, 4.1mmol) 在1,4-二噁烷 (18mL) 中的溶液加热至回流并保持1小时。将该混合物冷却至室温, 倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>并用DCM萃取。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且进行蒸发至干燥以给出520mg无色油。将该粗产物通过制备型LC (固定相: Sunfire C18Xbridge, 5µm, 150x30.0 mm, 流动相梯度: 从70% (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.5% 水溶液), 30% ACN至 100% ACN) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发直到干燥, 以给出241mg, 将其在Et<sub>2</sub>O中研磨。将形成的该白色固体过滤, 洗涤并且干燥以给出215mg Co.102 (R), 白色固体 (48%)。m.p. = 191°C (dsc);  $[\alpha]_D^{25}$ : +19.28° (589nm, c 0.249w/v%, DMF, 20°C)。

[1514] 实例A104: Co.103的制备

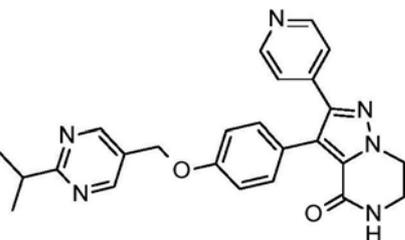
[1515] a-Int.228的合成:



[1516] 在室温下, 在N<sub>2</sub>下, 将DBAD (446mg, 1.94mmol) 添加至7 (305mg, 1.38mmol)、(2-异丙基嘧啶-5-基) 甲醇 (295mg, 1.94mmol) 和PPh<sub>3</sub>supp. (606mg, 1.94mmol) 在THF (7mL) 中的搅拌溶液里。将混合物在室温下搅拌16小时。然后, 在N<sub>2</sub>下, 添加另外的PPh<sub>3</sub>supp. (130mg;

0.416mmol) 和 DBAD (96mg, 0.416mmol), 并且将混合物在室温下搅拌16小时。将该粗混合物过滤并将滤液在真空下蒸发以给出一种油。将该油通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 80g Grace, 流动相梯度: 从庚烷100%至EtOAc 50%, 庚烷50%) 纯化。收集所希望的级分, 并且蒸发溶剂至干燥以给800mg的固体, 该固体通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 30g Grace, 流动相梯度: 从庚烷100%至EtOAc 40%, 庚烷60%) 纯化。将纯的级分进行收集并将溶剂蒸发至干燥, 以给出590mg Int. 228, 固体 (90%, 纯度75%), 按这样用于下一步骤中。

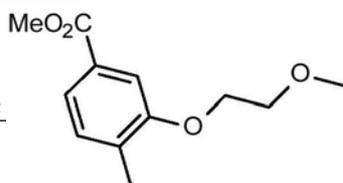
[1517] b-Co.103的合成:



[1518] 将4 (150mg, 0.512mmol)、228 (590mg, 1.25mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (434mg, 2.05mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和H<sub>2</sub>O (1mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (29mg, 0.102mmol) 和Pd(OAc)<sub>2</sub> (11mg, 51.2 $\mu$ mol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫并在80 $^{\circ}$ C下搅拌68h。用水处理该粗制材料并且用DCM进行萃取。将该有机相用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空下蒸发, 以给出黑色固体。将该固体通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 24g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至MeOH 10%, DCM 90%) 纯化。合并希望的级分, 并且在真空下去除溶剂以给出175mg白色固体。该固体通过非手性SFC (2-乙基吡啶6 $\mu$ m 150x21.2mm; 流动相: 0.3% iPrNH<sub>2</sub>, 80%CO<sub>2</sub>, 20%MeOH) 纯化。收集纯的级分并在真空下浓缩以产生 161mg Co.103白色固体 (71%)。m.p.: 235 $^{\circ}$ C (dsc)。

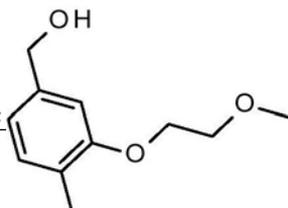
[1519] 实例A105:Co.104的制备

[1520] a-Int.229的合成:



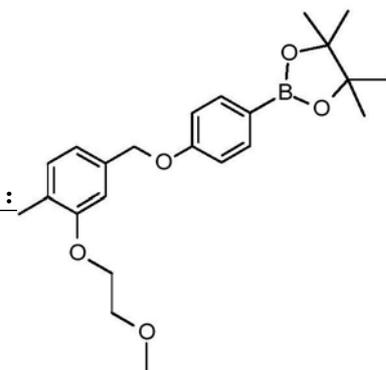
[1521] 甲基3-羟基-4-甲基苯甲酸酯 (2.5g, 15mmol)、2-溴乙基甲基醚 (1.5mL, 16.5mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.1g, 22.5mmol) 在ACN (40 mL) 中在80 $^{\circ}$ C下过夜。添加水和EtOAc, 将该混合物萃取, 分离该有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤和蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 20-45 $\mu$ m, 40g GRACE, 流动相梯度: 100%DCM至99/1 DCM/MeOH) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出2.8g Int. 229 (78%)。

[1522] b-Int.230的合成:



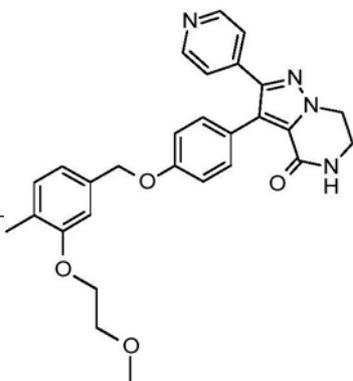
[1523] 在5 $^{\circ}$ C下, 将LAH (287mg, 7.5mmol) 小心地添加至THF (20 mL) 中的229 (1.5g, 6.3mmol) 溶液里。在室温下搅拌该混合物1 小时。在5 $^{\circ}$ C下小心地添加水, 并且添加EtOAc。将混合物萃取, 将有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且蒸发以给出1.2g Int. 230 (97%)。

[1524] c-Int.231的合成:



[1525] 230 (1.2g, 6.1mmol)、7 (1.6g, 7.3mmol)、PPh<sub>3</sub>supp. (2.4 g, 9.2mmol) 在THF (40mL) 里。在室温下分部分添加DBAD (2.1 g, 9.2mmol) 并且在室温下搅拌该混合物。过夜。添加水和EtOAc, 将该混合物萃取, 有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤和蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则15-40 $\mu$ m, 30g, Merck, 流动相: 60/40 庚烷/EtOAc) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出1.2g Int.231 (49%)。

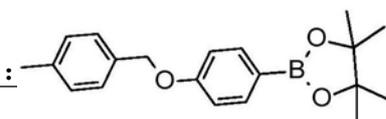
[1526] d-Co.104的合成:



[1527] 将4 (400mg, 1.36mmol)、231 (0.71g, 1.8mmol)、K<sub>7</sub>PO<sub>4</sub> (1.16g, 5.46mmol) 在1,4-二噁烷 (7mL) 和H<sub>2</sub>O (3mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (80.4mg, 0.29mmol) 和Pd (OAc)<sub>2</sub> (32mg, 0.14mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌8h。将粗制材料倾倒入水和DCM中, 将该残余物吸收于DCM中, 并且将沉淀滤出。将母液层蒸发, 并且该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 20-45 $\mu$ m, 40g MATREX, 流动相: 97/3DCM/MeOH) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出150mg残余物, 将其吸收入Et<sub>2</sub>O中, 滤出沉淀物并且干燥以给出79mg Co.104 (12%)。m.p.: 190 $^{\circ}$ C (dsc)。

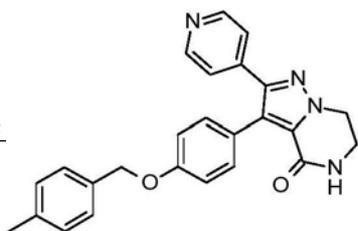
[1528] 实例A106:Co.105的制备

[1529] a-Int.232的合成:



[1530] 在室温下, 将4-甲基苄基溴化物 (1.06g, 4.81mmol) 在ACN (10mL) 中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.798g, 5.78mmol) 和7 (0.98g, 5.3mmol) 处理。将该反应混合物在室温搅拌8h。然后, 添加水和 DCM, 并且将该有机层用盐水洗涤, 分离、经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤和在真空下浓缩以给出1.6g Int.232 (100%)。

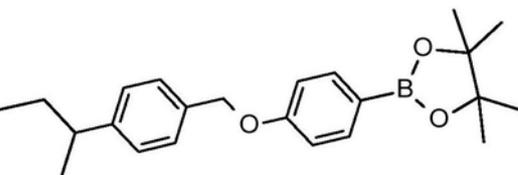
[1531] b-Co.105的合成:



[1532] 在微波小瓶中,将4 (300mg, 1.02mmol)、232 (431mg, 1.33 mmol)、 $K_3PO_4$  (911mg, 4.29mmol) 在1,4-二噁烷 (4.8mL) 和  $H_2O$  (1.6mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PCy_3$  (60mg, 0.214 mmol) 和 $Pd(OAc)_2$  (24mg, 0.107mmol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌16h。将粗制材料溶解在水中,并且用EtOAc萃取。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空下蒸发,以给出530mg粗残余物。将该残余物通过制备型LC (稳定性二氧化硅 $5\mu m$ ,  $150 \times 30.0mm$ , 流动相梯度:从0.2% $NH_4OH$ 、98%DCM、2%MeOH至1% $NH_4OH$ 、89%DCM、10%MeOH) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发获得的呈白色固体为255mg。将该固体吸收于 $Et_2O$ 中,过滤并且蒸发以给出225mg Co.105, 白色粉末状 (54%)。m.p.:  $259^\circ C$  (dsc)。

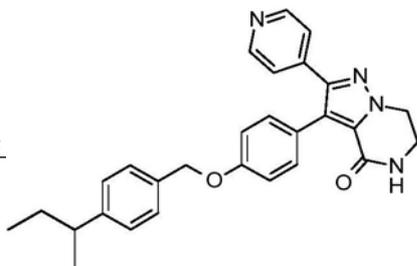
[1533] 实例A107:Co.106的制备

[1534] a-Int.233的合成:



[1535] 在室温下,将DBAD (3.8g, 16.4mmol) 分部分添加至4-(1-甲基丙基)-苯甲醇 (1.8g, 11mmol)、7 (2.4g, 11mmol)、 $PPh_3$  supp. (5.1g, 16.4mmol) 在THF (30mL) 中的混合物里。将混合物搅拌 15h, 过滤并用EtOAc洗涤。将滤液倾倒入水和 $K_2CO_3$ 中。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且进行蒸发至干燥以给出7g残余物。该残余物通过制备型Lc (120g  $SiOH$  35-40 $\mu m$ , GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度:从95%庚烷5%EtOAc至80%庚烷、20%EtOAc) 纯化。收集级分并蒸发至干燥,以给出3.3g, 其从庚烷结晶,过滤并且干燥以给出0.726 g Int.233 (18%)。将滤液进行蒸发至干燥,以给出2.6g残余物,该残余物通过制备型LC (固定相:不规则 $SiOH$ , 15-40 $\mu m$ , 300g, MERCK, 流动相:95%庚烷、0.3%MeOH、5%EtOAc) 纯化。收集所希望的级分,并且蒸发至干燥以给出1.75g Int.233。将两种级分放置在一起,以给出2.47g Int.233 (总产量:62%)。

[1536] b-Co.106的合成:

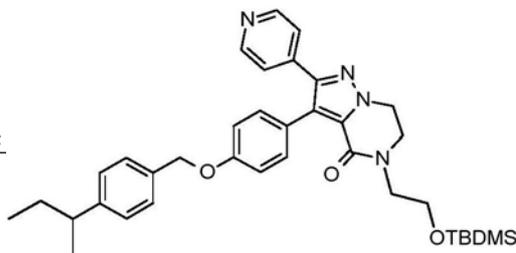


[1537] 将4 (380mg, 1.3mmol)、233 (726mg, 2mmol)、 $K_3PO_4$  (1.1 g, 5.2mmol) 在1,4-二噁烷 (7mL) 和 $H_2O$  (2.5mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PCy_3$  (72.7mg, 0.26mmol) 和 $Pd(OAc)_2$  (29.1 g, 0.13mmol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌18h。添加水和 $K_2CO_3$ , 然后添加EtOAc。将该混合物过滤,并且将该有机层萃取,经 $MgSO_4$ 干燥,

过滤并蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC (40g不规则SiOH, 35-40 $\mu$ m, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度: 从100%DCM至95%DCM、5%CH<sub>3</sub>OH、0.1%NH<sub>4</sub>OH) 纯化。收集级分并蒸发至干燥。该产物从Et<sub>2</sub>O中结晶, 经过滤并且干燥, 以给出188mg Co.106 (32%)。m.p.: 229°C (dsc)。

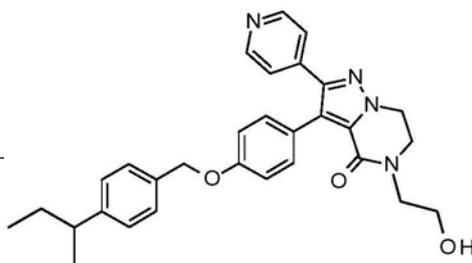
[1538] 实例A108: Co.107的制备

[1539] a-Int.234的合成:



[1540] 在室温下, 在N<sub>2</sub>下, 将NaH 60% (0.115g, 2.9mmol) 添加至 Co.106 (1g, 2.21mmol) 在DMF (15mL) 中的悬浮液里。将该混合物搅拌2h。添加(2-溴乙氧基)-叔-丁基二甲基硅烷 (0.57mL, 2.65 mmol) 并搅拌20h。将该混合物倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中, 并且用EtOAc 萃取。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC (120g不规则SiOH, 35-40 $\mu$ m GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度: 从100%DCM至97%DCM 3%CH<sub>3</sub>OH 0.1%NH<sub>4</sub>OH) 纯化。收集级分并蒸发, 以给出1.07g Int.234 (79%)。

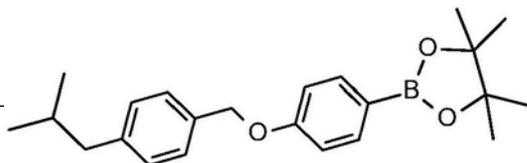
[1541] b-Co.107的合成:



[1542] 在室温下, 将TBAF (2.1mL, 2.1mmol) 逐滴添加到234 (1.1g, 1.8mmol) 在THF (17mL) 中的溶液里。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将浓残余物经制备型LC (规则SiOH, 30 $\mu$ m, 40g, Interchim, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从98/2/0.1至 96/4/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出无色油, 其从Et<sub>2</sub>O中结晶。将形成的该白色固体过滤, 洗涤并且干燥, 以给出0.64g Co.107 (74%)。m.p.: 163°C (dsc)。

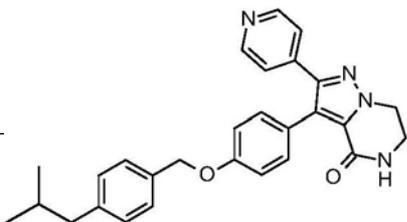
[1543] 实例A109: Co.108的制备

[1544] a-Int.235的合成:



[1545] 在室温下, 将DBAD (3.8g, 16.4mmol) 分部分添加到4-异-乙基苄基醇 (1.8g, 11mmol)、7 (2.4g, 11mmol)、PPh<sub>3</sub>supp. (5.1 g, 16.4mmol) 在THF (30mL) 中的混合物里。将该混合物搅拌15 h。将该不溶性物质过滤并用EtOAc洗涤。将滤液倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。将该有机层萃取, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以给出7.9g。添加庚烷并过滤不溶性物质。将该滤液通过制备型LC (120g SiOH, 35-40 $\mu$ m, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度: 从100%庚烷至90%庚烷、10%EtOAc) 纯化。收集级分并蒸发至干燥, 以给出2.8g残余物, 该残余物通过制备型LC (固定相: 不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 300g, MERCK, 流动相: 95%庚烷、0.3%MeOH、5%EtOAc) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出1.8g Int.235 (37%)。

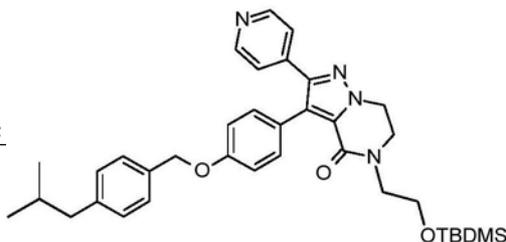
[1546] b-Co.108的合成:



[1547] 在密封管中,将4 (0.96g, 3.3mmol)、235 (1.8g, 4.9mmol)、 $K_3PO_4$  (2.8g, 13.1mmol) 在1,4-二噁烷 (20mL) 和 $H_2O$  (2.5mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PCy_3$  (184mg, 0.655mmol) 和  $Pd(OAc)_2$  (73.6mg, 0.33mmol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌18h。添加水和 $K_2CO_3$ , 然后添加EtOAc。将该混合物过滤, 并且将该有机层萃取, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以给出2g残余物。该残余物从MeOH中结晶, 过滤并且干燥以给出1.33g, 将其通过制备型LC (40g  $SiOH$ ,  $30\mu m$ , Interchim, 流动相梯度: 从100%DCM至95%DCM、5% $CH_3OH$ 、0.1% $NH_4OH$ ) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出0.88g, 将其从MeOH中结晶, 并且过滤及干燥, 以给出249mg Co.108 (17%)。M.p.:  $233^\circ C$  (dsc)。

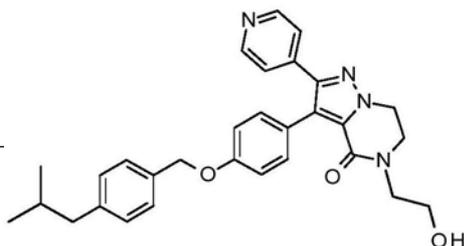
[1548] 实例A110:Co.109的制备

[1549] a-Int.236的合成:



[1550] 在室温下,在 $N_2$ 下,将NaH 60% (78.1mg, 1.9mmol) 添加至Co.108 (0.68g, 1.5mmol) 在DMF (10mL) 中的悬浮液里。将该混合物搅拌2h。添加(2-溴乙氧基)-叔-丁基二甲基硅烷 (0.39mL, 1.8 mmol) 并搅拌20h。将该混合物倾倒入水和 $K_2CO_3$ 中, 并且用EtOAc 萃取。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且进行蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC (120g不规则 $SiOH$ ,  $35-40\mu m$ , GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度: 从100%DCM至97%DCM、3% $CH_3OH$ 、0.1% $NH_4OH$ ) 纯化。收集级分并蒸发至干燥, 以给出0.75g Int.236 (86%)。

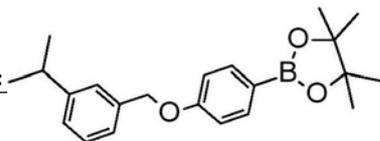
[1551] b-Co.109的合成:



[1552] 在室温下,将TBAF (1.5mL, 1.5mmol) 逐滴添加到236 (0.75 g, 1.3mmol) 在THF (12mL) 中的溶液里。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物浓缩并将浓残余物经制备型Lc (规则 $SiOH$ ,  $30\mu m$ , 25g, Interchim, 流动相: DCM/MeOH/ $NH_4OH$ , 98/2/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出0.60g, 无色油, 其从 $Et_2O$ 中结晶。将该形成的白色固体过滤, 洗涤和干燥以给出0.38g Co.109 (62%)。

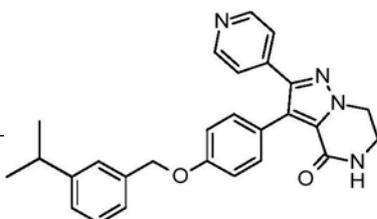
[1553] 实例A111:Co.110的制备

[1554] a-Int.237的合成:



[1555] 向(3-异丙基苯基)甲醇(586mg, 2.66mmol)、7(520mg, 2.77 mmol)、PPh<sub>3</sub>supp.(2.86g, 3.46mmol)在干THF(30mL)中的悬浮液中添加DBAD(797mg, 3.46mmol),并且在室温下搅拌该反应混合物18h.然后将该反应混合物滤过玻璃料,并且用EtOAc洗涤.将滤液在真空下蒸发以给出1.88g残余物.该残余物通过制备型LC(不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 固体装载, 30g Merck, 流动相:庚烷 90%, EtOAc 10%)纯化.收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出710mg Int.237, 无色油(76%)。

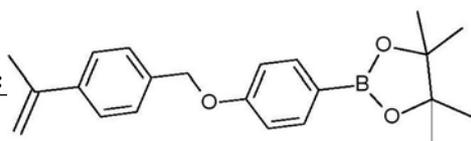
[1556] b-Co.110的合成:



[1557] 在密封管中,将4(197mg, 0.672mmol)、237(710mg, 2.015 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(570mg, 2.69mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和H<sub>2</sub>O(1mL)中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫.添加PCy<sub>3</sub>(38mg, 0.134mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(15mg, 67.2 $\mu$ mol),并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫.然后将该管密封,并且将该反应混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌18h.将粗制材料溶解在水(30mL)中,并且用EtOAc(2x40mL)萃取.将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,并在真空下蒸发以给出600mg褐色油.将油通过制备型LC(不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 30g Merck, 流动相梯度:从DCM 100%至DCM 95%、MeOH 5%)纯化.收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出269mg白色固体.将该固体用Et<sub>2</sub>O洗涤、过滤并干燥,以给出202mg Co.110白色固体(69%). m.p.:268 $^{\circ}$ C(dsc)。

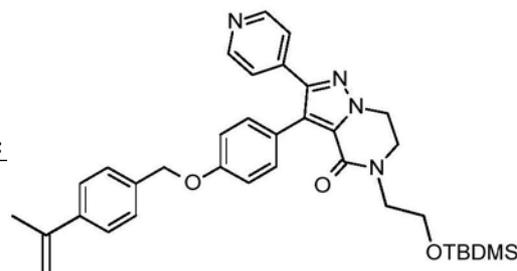
[1558] 实例A112:Co.111的制备

[1559] a-Int.238的合成:



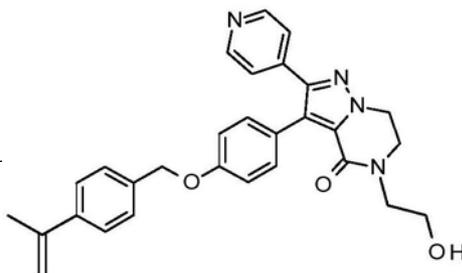
[1560] 向4-(1-甲基乙烯基)-苯甲醇(0.675g, 4.56mmol)、7(1.2g, 5.47 mmol)、DBAD(1.26g, 5.47mmol)在干DCM(10mL)中的悬浮液中加入PPh<sub>3</sub>supp.(1.7g, 5.47mmol),并且在室温下将该反应混合物搅拌18h.该不溶性物质通过Celite<sup>®</sup>过滤,用DCM进行洗涤.添加水,并且将该有机层分离、干燥、过滤和浓缩至干燥,以给出2.76 g残余物.该残余物通过制备型LC(不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 50g Merck, 流动相:庚烷90/EtOAc 10)纯化.收集级分并蒸发至干燥,以给出648mg Int.238(40%, 纯度70%)。该Co.按原样用于下一步中。

[1561] b-Int.239的合成:



[1562] 在微波小瓶中,将28 (0.663g, 1.47mmol)、238 (0.617g, 1.76 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.25g, 5.87mmol) 在1,4-二噁烷 (6.5mL) 和H<sub>2</sub>O (2.3mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (120mg, 0.15mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80°C下加热过夜。将该混合物用EtOAc稀释并且用水 (1x) 洗涤, 然后用盐水 (3x) 洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 通过Celite® 垫过滤并在真空下蒸发, 以给出1.39g残余物。该残余物通过制备型LC (固定相: 不规则SiOH, 15-40μm, 300g Merck, 流动相: 0.1% NH<sub>4</sub>OH, 99% DCM, 1% MeOH) 纯化。收集所希望的级分, 并且蒸发溶剂至干燥以给出736mg残余物。将这种残余物再次通过非手性 SFC (固定相: 氨基6μm 150x21.2mm, 流动相: 90% CO<sub>2</sub>, 10% MeOH) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出385mg Int. 239 (44%)。

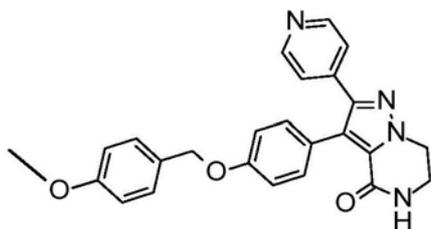
[1563] c-Co.111的合成:



[1564] 在室温下,将TBAF (0.78mL, 0.78mmol) 逐滴添加到239 (0.385 g, 0.65mmol) 在THF (6mL) 中的溶液里。将该混合物在室温下搅拌3h。添加EtOAc和水。将有机层分离、干燥、过滤并且蒸发至干燥, 以给出356mg残余物。该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30μm, 12g GraceResolv™, 流动相梯度: 从DCM 100%至 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出282mg, 将其从DIPE结晶, 过滤和干燥以给出235 mg Co.111 (76%)。m.p.: 165°C (dsc)。

[1565] 实例A113: Co.112的制备

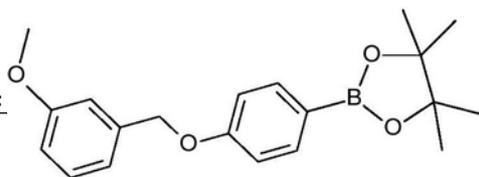
[1566]



[1567] 在舒伦克管中,将4 (700mg, 2.39mmol)、4-(4'-甲氧基苄氧基) 苯基硼酸 (1.85g, 7.16mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.03g, 9.55mmol) 在1,4-二噁烷 (10.5mL) 和H<sub>2</sub>O (3.5mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (134mg, 0.478mmol) 和Pd(OAc)<sub>2</sub> (54mg, 239μmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。然后将该舒伦克管密封, 并且将该反应混合物在80°C下搅拌17h。将粗制材料溶解在水 (17mL) 中, 并且在玻璃料上进行过滤。将该灰色沉淀物用水 (2x20mL) 洗涤, 并用Et<sub>2</sub>O (2x40mL) 洗涤。收集该固体以提供1.40g, 将其通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 50g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 85%, MeOH 15%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发, 以给出700mg Co.112, 白色固体 (69%)。

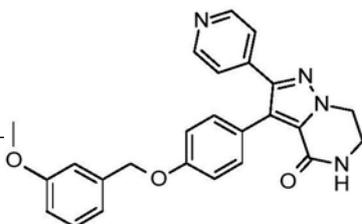
[1568] 实例A114: Co.113的制备

[1569] a-Int.240的合成:



[1570] 在室温下,将7 (500mg, 2.27mmol) 在ACN (5mL) 和DMF (1mL) 中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (377mg, 2.73mmol) 和3-甲基苄基溴 (360μL, 2.50mmol) 处理。将该反应混合物在室温搅拌54h。然后,添加水和EtOAc,并且将该有机层用盐水洗涤,分离、经MgSO<sub>4</sub>过滤并且在真空下浓缩以提供800mg Int.240,无色油(定量产量)。

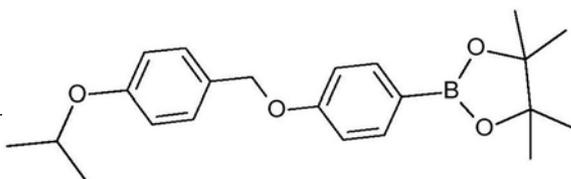
[1571] b-Co.113的合成:



[1572] 在密封管中,将4 (230mg, 0.784mmol)、240 (800mg, 2.35 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (665mg, 3.14mmol) 在1,4-二噁烷 (3.5mL) 和H<sub>2</sub>O (1.2mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (44mg, 0.157 mmol) 和Pd(OAc)<sub>2</sub> (18mg, 78.4μmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。然后将该管密封,并且将该反应混合物在80℃下搅拌 17h。将粗制材料溶解在水 (10mL) 中,并且用EtOAc (2x40mL) 萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以给出640mg 残余物。该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 30g Merck, 流动相梯度:从DCM 100%至DCM 90%, MeOH 10%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出50mg白色固体,将该白色固体用Et<sub>2</sub>O洗涤、过滤并且干燥以给出36mg Co.113,白色固体 (11%)。m.p.: 242℃ (dsc)。

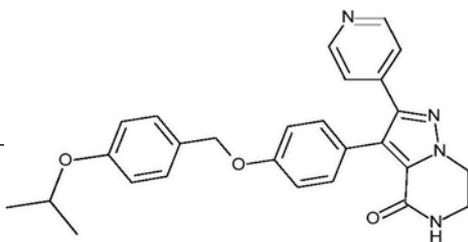
[1573] 实例A115:Co.114的制备

[1574] a-Int.241的合成:



[1575] 将7 (700mg, 3.18mmol)、4-异丙氧基苄基醇 (793mg, 4.77 mmol) 和PPh<sub>3</sub> (1.25g, 4.77mmol) 在干DCM (20mL) 中的溶液用DBAD (1.10g; 4.77mmol) 处理,并且在室温下搅拌18h。将粗混合物用水和EtOAc稀释。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以给出590mg残余物,该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 30g Merck, 流动相梯度:从DCM 100%至MeOH 3%, DCM 97%) 纯化。收集所希望的级分,并且蒸发溶剂至干燥以给出590mg固体,该固体通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 24g Grace, 流动相梯度:从庚烷 100%至EtOAc 40%, 庚烷60%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发,以给出472mg Int.241 (固体;40%)。

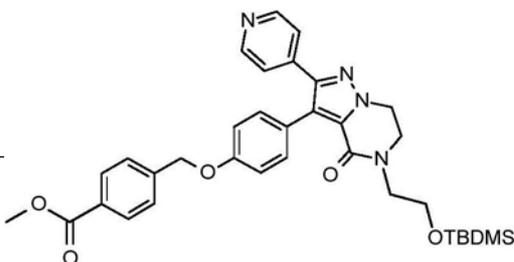
[1576] b-Co.114的合成:



[1577] 将4 (120mg, 0.409mmol)、241 (471mg, 1.02mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (348mg, 1.64mmol) 在1,4-二噁烷 (2.1mL) 和H<sub>2</sub>O (0.7mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (23mg, 81.9μmol) 和Pd(OAc)<sub>2</sub> (9mg, 40.9μmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫, 并在80℃下搅拌17h。将粗制材料溶解在水中, 并且用DCM萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并在真空下蒸发以给出447mg褐色固体。将该粗残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm 300g MERCK, 流动相: 95% DCM, 5% MeOH) 纯化。合并希望的级分, 并且在真空下去除溶剂, 以给出100mg Co.114, 白色固体 (54%)。m.p.: 252℃ (dsc)。

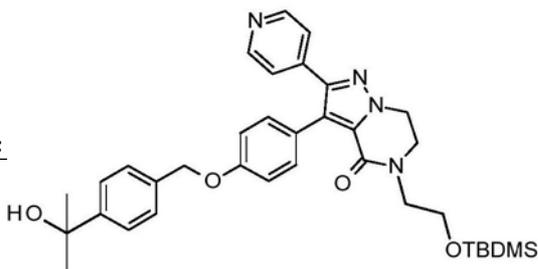
[1578] 实例A116: Co.115的制备

[1579] a-Int.242的合成:



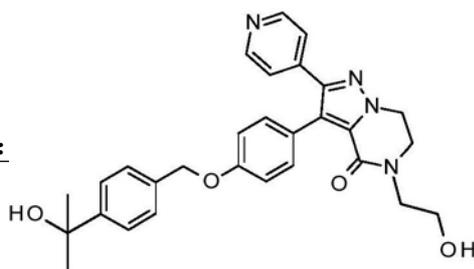
[1580] 在微波小瓶中, 将28 (0.8g, 1.77mmol)、49 (0.848g, 2.3mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.51g, 7.1mmol) 在1,4-二噁烷 (7.8mL) 和H<sub>2</sub>O (2.8mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.145g, 0.18mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80℃下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤, 然后用盐水洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出1.66g残余物。该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 30μm, 40g Interchim, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出1.11g Int.242 (100%)

[1581] b-Int.243的合成:



[1582] 在0℃下, 在N<sub>2</sub>下, 将MeMgCl (3.05mL, 9.06mmol) 添加至242 (1.11g, 1.81mmol) 在THF (17mL) 中的搅拌悬浮液里。将混合物在0℃下搅拌5分钟, 并且然后将其升温至室温。并搅拌2h。将该反应混合物用10% NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭, 并且用EtOAc进行处理。分离有机层, 用盐水进行洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空下浓缩以提供1.09g Int.243 (定量), 使其照原样用于下一步骤。

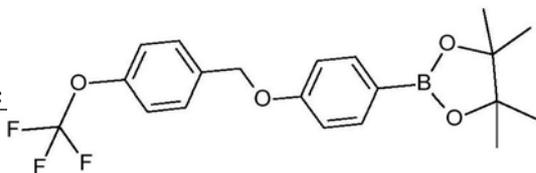
[1583] c-Co.115的合成:



[1584] 在室温下,将TBAF (2.02mL, 2.02mmol) 逐滴添加到243 (1.03 g, 1.68mmol) 在THF (17mL) 中的溶液里。将该混合物在室温下搅拌3h。添加EtOAc和水。将有机层分离、干燥、过滤并且蒸发至干燥,以给出712mg残余物。该残余物通过制备型LC(规则SiOH, 30 $\mu$ m, 24g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度:从DCM 100%至 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出490mg, 将其从Et<sub>2</sub>O结晶, 过滤并且干燥以给出413mg Co.115, 白色固体 (49%)。m.p.: 193 $^{\circ}$ C (dsc)。

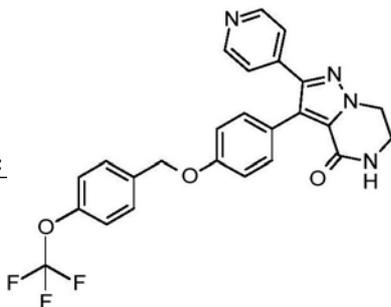
[1585] 实例A117:Co.116的制备

[1586] a-Int.244的合成:



[1587] 将DBAD (2.04g, 8.86mmol) 添加至7 (1.50g, 6.82mmol)、4-(三氟甲氧基)苄基醇 (1.28mL; 8.86mmol) 和PPh<sub>3</sub>supp. (2.95g; 8.86mmol) 在DCM (30mL) 中的混合物中,并且在室温下,在N<sub>2</sub>下将该反应混合物搅拌17h。然后将该反应混合物滤过玻璃料,并且用EtOAc洗涤。将滤液浓缩后,该残余物通过制备型LC(不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 固体装载, 30g Merck, 流动相:庚烷80%, EtOAc 20%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出2.00g Int. 244, 黄色油 (74%)。

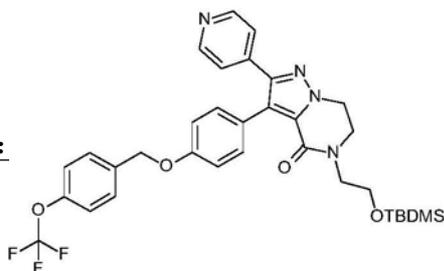
[1588] b-Co.116的合成:



[1589] 在微波小瓶中,将4 (150mg, 512 $\mu$ mol)、244 (504mg, 1.28 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (455mg, 2.15mmol) 在1,4-二噁烷 (2.4mL) 和 H<sub>2</sub>O (0.8mL) 中的混合物中小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (30mg, 107 $\mu$ mol) 和Pd (OAc)<sub>2</sub> (12mg, 53.6 $\mu$ mol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌17h。将粗制材料溶解在水 (10mL) 中,并且用EtOAc (2x40mL) 萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,并在真空下蒸发以给出400mg褐色固体。将该固体通过制备型LC(不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 30g Merck, 流动相梯度:从DCM 100%至DCM 90%, MeOH 10%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出180mg Co.116, 白色固体 (73%)。m.p.: 260 $^{\circ}$ C (dsc)。

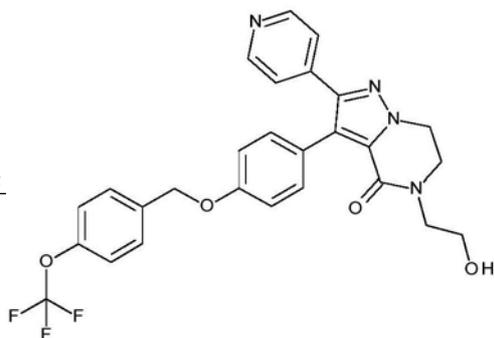
[1590] 实例A118:Co.117的制备

[1591] a-Int.245的合成:



[1592] 在微波小瓶中,将28 (0.7g, 1.55mmol)、244 (0.935g, 2mmol)、 $K_3PO_4$  (1.32g, 6.2mmol) 在1,4-二噁烷 (6.8mL) 和 $H_2O$  (2.42mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PdCl_2$  (dppf) (127mg, 0.155mmol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在 $80^\circ C$ 下加热过夜。将该混合物用EtOAc稀释并且用水 (1x) 洗涤, 然后用盐水 (3x) 洗涤。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出2.17g 残余物。该残余物通过制备型LC (不规则SiOH,  $30\mu m$ , 40g Interchim, 流动相: 从DCM 100%至DCM/MeOH/ $NH_4OH$  97/3/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出923mg Int.245 (93%, 纯度85%), 按照原样用于下一步。

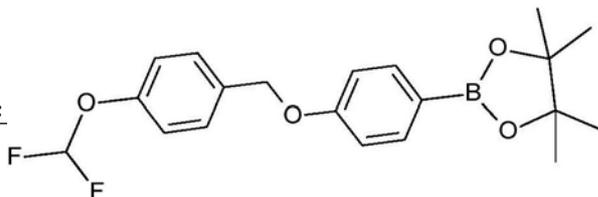
[1593] b-Co.117的合成:



[1594] 在室温下,将TBAF (1.73mL, 1.73mmol) 逐滴添加到245 (920 mg, 1.44mmol) 在THF (14mL) 中的溶液里。将该混合物在室温下搅拌3h。添加EtOAc和水。将有机层分离、干燥、过滤并且蒸发至干燥, 以给出865mg残余物。该残余物通过制备型LC (规则SiOH,  $30\mu m$ , 12g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度: 从DCM 100%至 DCM/MeOH/ $NH_4OH$  95/5/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出345mg, 将其从DIPE结晶, 过滤和干燥以给出319 mg Co.117 (42%)。m.p.:  $134^\circ C$  (dsc)。

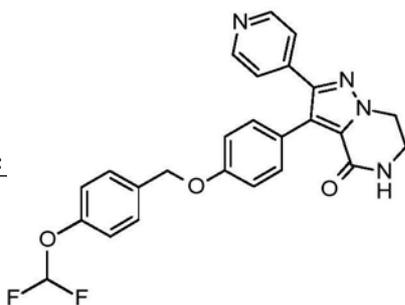
[1595] 实例A119:Co.118的制备

[1596] a-Int.246的合成:



[1597] 在室温下,将7 (0.76g, 3.45mmol) 在ACN (10mL) 中的溶液用 $K_2CO_3$  (0.572g, 4.14mmol) 和4-(二氟甲氧基) 苄基溴 (0.9g, 3.8mmol) 处理。将该反应混合物在室温搅拌8h。然后,添加水和 DCM, 并且将该有机层用盐水洗涤, 分离、经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤和在真空下浓缩以给出1.29g残余物。该残余物通过制备型LC (不规则SiOH,  $15-40\mu m$  30g Merck, 流动相: DCM 100%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出0.73g Int.246 (56%)。

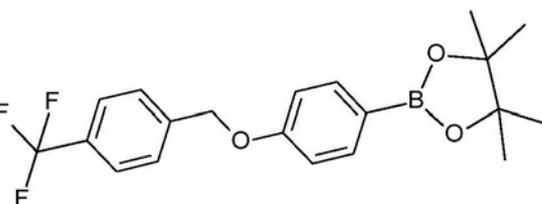
[1598] b-Co.118的合成:



[1599] 在微波小瓶中,将4 (0.3g, 1.023mmol)、246 (0.5g, 1.33mmol)、 $K_3PO_4$  (0.91g, 4.29mmol) 在1,4-二噁烷 (4.8mL) 和 $H_2O$  (1.6mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PCy_3$  (60mg, 0.214mmol) 和  $Pd(OAc)_2$  (24mg, 0.11mmol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌16h。将粗制材料溶解在水中,并且用EtOAc萃取。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空下蒸发以给出745mg残余物。该残余物通过制备型LC (不规则 $SiOH$ , 15-40 $\mu m$  300g MERCK, 流动相: 40% 庚烷, 10% MeOH (+10%  $NH_4OH$ ), 50% EtOAc) 纯化。合并希望的级分,并且在真空下去除溶剂以给出295mg, 将其从DIPE结晶,过滤和干燥以给出287mg Co. 118 (61%)。m.p.:  $250^\circ C$  (dsc)。

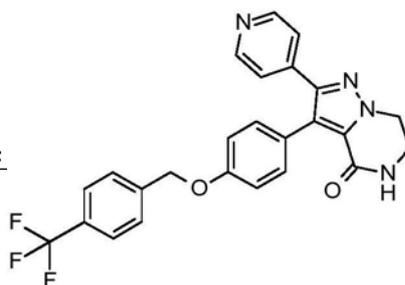
[1600] 实例A120:Co.119的制备

[1601] a-Int.247的合成:



[1602] 将DBAD (2.04g, 8.86mmol) 添加至7 (1.50g; 6.82mmol)、4-(三氟甲基)苄基醇 (1.21mL, 8.86mmol) 和 $PPH_3$ supp. (2.95g, 8.86mmol) 在DCM (30mL) 中的混合物中,并且在室温下,在 $N_2$ 下将该混合物搅拌17h。然后将该反应混合物滤过玻璃料,并且用 EtOAc洗涤。浓缩该溶液以给出5.50g黄色油。将该残余物通过制备型LC (不规则 $SiOH$ , 15-40 $\mu m$ , 固体装载, 50g Merck, 流动相: 庚烷80%, EtOAc 20%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出2.23g Int.247, 黄色油 (87%)。

[1603] b-Co.119的合成:

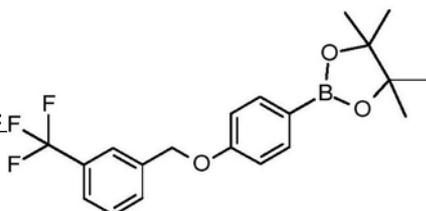


[1604] 在密封管中,将4 (150mg, 512 $\mu mol$ )、247 (484mg, 1.28mmol)、 $K_3PO_4$  (455mg, 2.15mmol) 在1,4-二噁烷 (2.4mL) 和 $H_2O$  (0.8mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PCy_3$  (30mg, 107 $\mu mol$ ) 和  $Pd(OAc)_2$  (12mg, 53.6 $\mu mol$ ), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌17h。将粗制材料溶解在水 (10mL) 中,并且用EtOAc (2x40mL) 萃取。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥,并在真空下蒸发,以给出400mg褐色固体。将该残余物通过制备型LC (不规则 $SiOH$ , 15-40 $\mu m$ , 30g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 90%, MeOH 10%)

纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出109mg Co.119,白色固体(46%)。m.p.:280°C (dsc)。

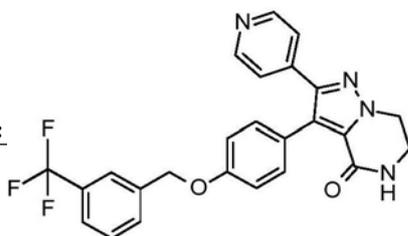
[1605] 实例A121:Co.120的制备

[1606] a-Int.248的合成:



[1607] 将 $K_2CO_3$  (0.455g, 3.29mmol) 和3-(三氟甲基)苄基醇 (0.479mL, 3.14mmol) 顺序地加入7 (0.345g, 1.57mmol) 在ACN (7.84mL) 中的溶液里。将该反应混合物在室温下搅拌18h。然后将 $K_2CO_3$  (0.130 g, 0.941mmol) 和3-(三氟甲基)苄基醇 (0.120mL, 0.784mmol) 再次顺序地加入。在室温下3h之后,将该反应混合物过滤、用EtOAc 洗涤并浓缩至干燥。将粗产物通过硅胶柱色谱法 (15-40 $\mu$ m, 50g, 流动相梯度:环己烷/DCM 50/50至0/100) 进行纯化。收集产物级分,并将溶剂蒸发至干燥以给出0.560g Int.248,白色固体(94%)。

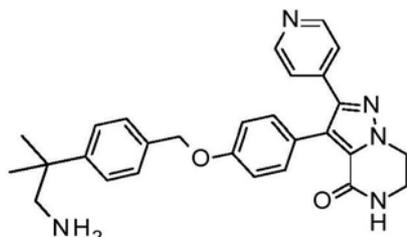
[1608] b-Co.120的合成:



[1609] 将4 (0.143g, 0.488mmol)、248 (0.554g, 1.46mmol) 和 $K_3PO_4$  (0.414g, 1.95mmol) 在1,4-二噁烷/ $H_2O$ 、3/1 (2.9mL) 中的溶液用Ar-流除气20分钟,并且顺序地添加Pd(OAc) $_2$  (0.011g, 0.049 mmol) 和PCy $_3$  (0.027g, 0.098mmol)。将该反应混合物在80°C加热16h,并在120°C加热20h。将该反应混合物用水稀释,并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用饱和的NaCl水溶液 (20 mL) 洗涤,过滤并且浓缩至干燥。将合并的水层用DCM/MeOH (9/1, 3x50mL) 混合物萃取,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干燥。将残余物合并,以提供0.517g白色粉末。将该粉末通过硅胶柱色谱法 (15-40 $\mu$ m, 40g, 流动相梯度:DCM/MeOH 97/3至95/5) 进行纯化。收集纯的级分并且将溶剂蒸发至干燥,以提供0.115g白色粉末,将该白色粉末用戊烷 (2mL) 研磨几次,过滤,用戊烷 (2mL) 和Et $_2$ O (2x1mL) 洗涤并干燥以给出0.104g Co.120,白色粉末(46%)。m.p.:293°C (dsc)。

[1610] 实例A122:Co.121的制备

[1611]

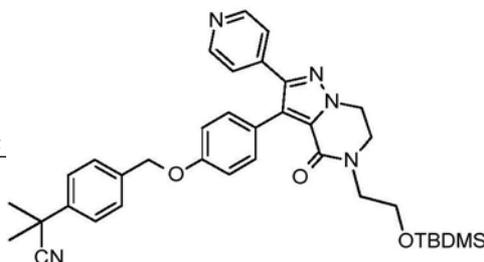


[1612] 将Co.10 (210mg, 0.45mmol)、Ni (210mg) 在MeOH (5mL) 中在3巴压力下在室温下氢化4h。将催化剂通过Celite®垫进行过滤,将滤液进行蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 35-40 $\mu$ m 40g GraceResolv™, 流动相:90/10/0.1DCM/MeOH/NH $_4$ OH) 纯化。收集级分

并蒸发,以给出106mg初始Co.、Co.10和49mg残余物。将这残余物吸收于Et<sub>2</sub>O中,将沉淀过滤出并干燥,以给出39mg,该其通过制备型LC(不规则SiOH,35-40 $\mu$ m 40g GraceResolv™,流动相:95/5/0.1DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)纯化。收集级分并蒸发,以给出 15mg Co.121(7%)。m.p.: 233°C (dsc)。

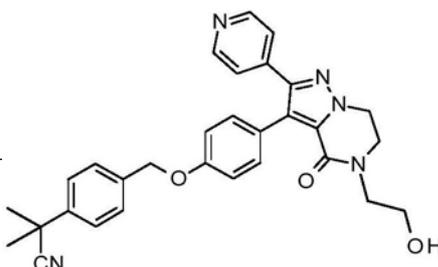
[1613] 实例A123:Co.122的制备

[1614] a-Int.249的合成:



[1615] 在室温下,在N<sub>2</sub>下,缓慢地将NaH 60% (33.6mg,0.8mmol) 添加到Co.10 (260mg, 0.56mmol) 在DMSO (5.0mL) 中的悬浮液里。将该混合物搅拌2h,然后添加(2-溴乙氧基)-叔-丁基二甲基硅烷(128 $\mu$ l,0.62mmol)并搅拌过夜。添加水和DCM,将混合物萃取,将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发,以给出440mg Int. 249 (Co.122混合物)。该混合物就这样在最终步骤中使用。

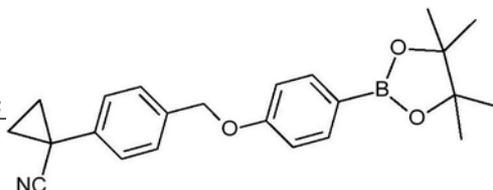
[1616] b-Co.122的合成:



[1617] 在室温下,将TBAF (0.90mL,0.90mmol) 逐滴添加到249 (440 mg,0.71mmol) 在THF (10mL) 中的溶液里。在室温下将该混合物搅拌90分钟,并且倾倒入水中,用DCM萃取。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且进行蒸发至干燥。将该残余物通过制备型LC(规则 SiOH,30 $\mu$ m, 25g grace,流动相梯度:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从97/3/0.1 至94/6/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出150mg残余物。该残余物从Et<sub>2</sub>O中结晶,该固体经过滤并干燥以给出120mg Co.122 (33%)。m.p.:199°C (dsc)。

[1618] 实例A124:Co.123的制备

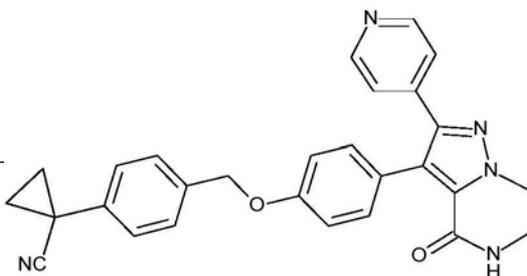
[1619] a-Int.250的合成:



[1620] 在室温下,在N<sub>2</sub>下,将PPh<sub>3</sub>supp. (1.55g,4.97mmol) 和DBAD (1.15g,4.97mmol) 添加到7 (912mg,4.14mmol) 和1-[4-(羟基甲基)苯基]环丙烷-1-腈(970mg,4.14mmol) 在无水DCM (20mL) 中的搅拌溶液里。将该反应混合物在室温下搅拌2h,并且然后过滤该粗混合物,并且用DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>稀释该滤液。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以给出2.81g褐色固体。将该固体通过制备型LC(不规则SiOH,50 $\mu$ m,120g Grace,流动相梯度:从DCM 40%,庚烷60%至DCM 100%) 纯化。收集所希望的级分,并且在真空下蒸发以给出

910mg Int.250 (固体), 该Int.250 (固体) 按照原样用于下一反应步骤中。

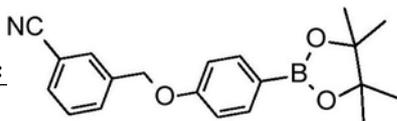
[1621] b-Co.123的合成:



[1622] 将4 (0.464g, 1.58mmol)、250 (0.900g, 2.40mmol) 和 $K_3PO_4$  (1.01g, 4.75mmol) 在1,4-二噁烷(9mL) 和 $H_2O$  (3mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PCy_3$  (89mg, 0.317mmol) 和 $Pd(OAc)_2$  (36mg, 0.158mmol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌18h。将粗制材料溶解在水中, 并且用DCM 萃取。将该有机层用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并在真空下蒸发, 以给出2.29g黄色固体。将该固体通过制备型LC (不规则 $SiOH$ , 15-40 $\mu m$ , 80g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%) 纯化。收集所希望的级分, 并且蒸发溶剂以给出253mg白色固体。将该残余物通过制备型LC (固定相: X-Bridge-C18 5 $\mu m$  30\*150mm, 流动相梯度: 从70% ( $NH_4HCO_3$  0.5% 水溶液), 30% ACN至100% ACN) 纯化。分离希望的级分, 并且在真空下蒸发以产生70mg Co.123 白色固体 (10%)。m.p.:  $260^\circ C$  (dsc)。

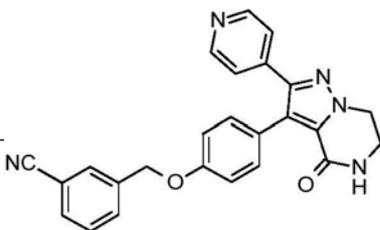
[1623] 实例A125:Co.124的制备

[1624] a-Int.251的合成:



[1625] 在室温下, 将7 (1.5g, 6.82mmol) 在ACN (15mL) 和DMF (3mL) 中的溶液用C (1.13g; 8.18mmol) 和3-(溴代甲基) 苯腈 (1.55 g, 7.50mmol) 处理。将该反应混合物在室温搅拌36h。添加水和 EtOAc, 并且将该有机层用盐水洗涤, 分离、经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤和在真空下浓缩以提供2.63g Int.251 (定量产量)。

[1626] b-Co.124的合成:



[1627] 将4 (0.87g, 2.98mmol)、251 (2.63g, 7.45mmol)、 $K_3PO_4$  (2.53g, 11.9mmol) 在1,4-二噁烷 (12mL) 和 $H_2O$  (4mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PCy_3$  (167mg, 0.596mmol) 和 $Pd(OAc)_2$  (67mg, 0.298mmol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌17h。将粗制材料溶解在水中, 并且用 EtOAc萃取。将该有机层用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并在真空下蒸发, 以给出固体。将油通过制备型LC (不规则 $SiOH$ , 15-40 $\mu m$ , 120g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 89%, MeOH 11%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出1.09g白色固体。将该固体在DCM中研磨, 过滤和干燥以产出576mg Co.124, 白色固体 (46%)。m.p.:  $238^\circ C$  (dsc)。

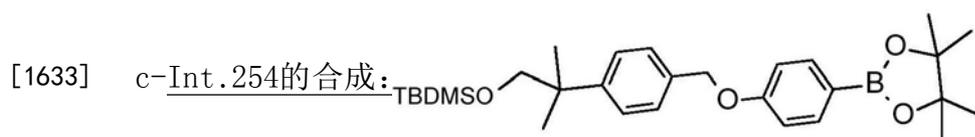
[1628] 实例A126:Co.125的制备



[1630] 在室温下,将在DMF (6mL) 中的4-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-苯甲酸、乙酸乙酯 (0.513g, 2.3mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷 (0.522 g, 3.46mmol) 和咪唑 (0.47g, 6.92mmol) 搅拌3h添加水和DCM,并将该混合物用DCM萃取。将该有机层干燥,过滤并蒸发以给出667 mg Int.252 (86%)。

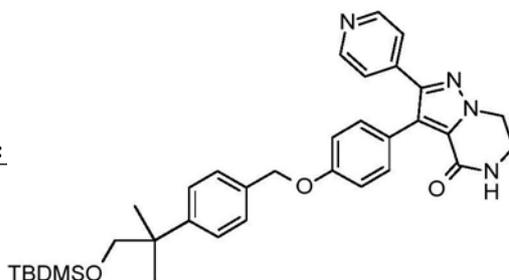


[1632] 在5℃下,将LAH (36mg, 0.94mmol) 小心地添加至252 (210 mg, 0.62mmol) 在THF (3mL) 中的溶液中。在室温下搅拌该混合物1小时。在5℃下小心地添加水,并且添加EtOAc。将混合物萃取,将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发以给出180mg Int.253 (98%)。



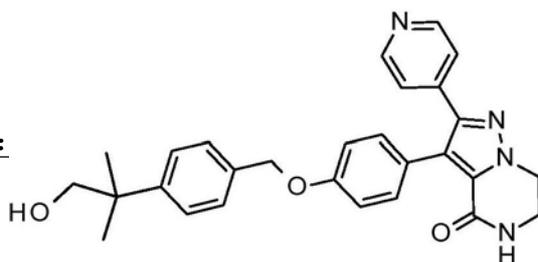
[1634] 向253 (0.515g, 1.75mmol)、7 (0.462g, 2.1mmol)、DBAD (0.483g, 2.1mmol) 在干DCM (6mL) 中的悬浮液中添加PPh<sub>3</sub>supp. (0.656g, 2.1mmol), 并且在室温下搅拌该反应混合物18h。该不溶性物质通过Celite®过滤,用DCM进行洗涤。添加水,并且将该有机层分离、干燥、过滤和浓缩至干燥,以给出1.29g残余物。该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm 50g Merck, 流动相梯度: 从100%庚烷至95/5庚烷/EtOAc) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出625mg Int.254 (72%)。

[1635] d-Int.255的合成:



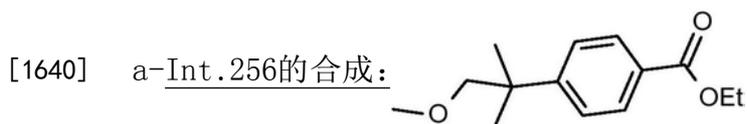
[1636] 在微波小瓶中,将4 (0.218g, 0.744mmol)、254 (0.6g, 0.967 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.662g, 3.12mmol) 在1,4-二噁烷 (3.5mL) 和 H<sub>2</sub>O (1.2mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (61mg, 0.074mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80℃下搅拌16h。将粗制材料溶解在水中,并且用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以给出828mg残余物。该残余物通过制备型LC (固定相: 不规则15-40μm 30g Merck, 流动相: NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.4/96/4) 纯化,以给出180mg Int.255 (42%)。

[1637] e-Co.125的合成:

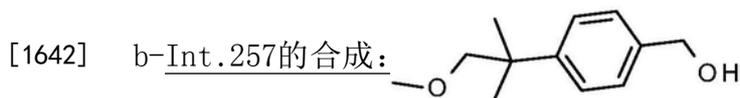


[1638] 在室温下,将TBAF (0.37mL,0.37mmol) 逐滴添加到255 (0.18 g,0.31mmol) 在THF (3.0mL) 中的溶液里。将该混合物在室温下搅拌2h。添加1当量的TBAF,并且将该反应物置于室温下过夜,以完成反应。将该混合物蒸发至干燥,并且通过制备型LC(不规则SiOH, 15-40  $\mu\text{m}$ ,12g,GraceResolv<sup>TM</sup>,流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH,96/4/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出110mg白色固体。将该固体在Et<sub>2</sub>O中研磨,过滤并干燥以给出97mg Co.125 白色固体(67%)。m.p.:280°C (dsc)。

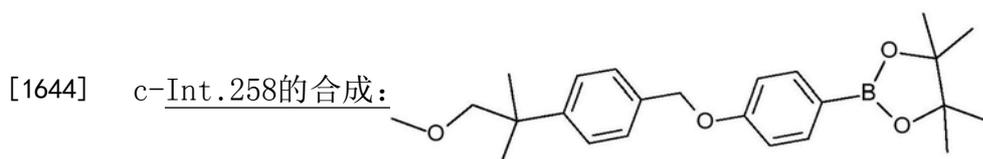
[1639] 实例A127:Co.126的制备



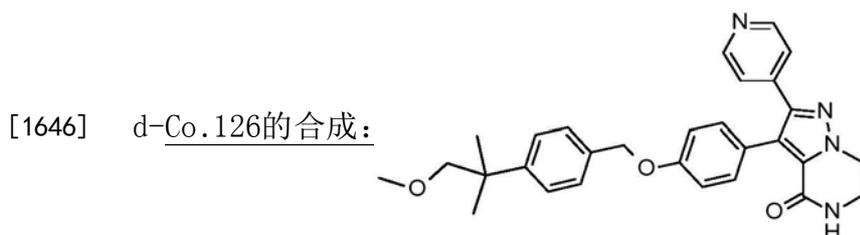
[1641] 向4-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-苯甲酸,乙酸乙酯(0.54g,2.43 mmol) 在DMF (8mL) 中的溶液中添加MeI (0.76mL,12.1mmol) 和NaH 60% (0.146g,3.65mmol)。在室温下将该混合物搅拌3小时。用水淬灭该反应并且用EtOAc进行萃取。将有机层分离,用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以给出566mg Int.256 (99%,观察到乙基和甲酸甲酯88/12的混合物)。



[1643] 在10°C下,将LAH (0.111g,2.92mmol) 小心地添加至256 (0.46g,1.95mmol) 在THF (6mL) 中的溶液中。立即移去冷却浴,并且在室温下搅拌该混合物1h。在5°C下小心地添加水,并且添加 EtOAc,将该混合物萃取,分离该有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发以给出370mg Int.257 (98%)。



[1645] 向257 (0.37g,1.91mmol)、7 (0.504g,2.29mmol)、PPh<sub>3</sub>supp. (0.716g,2.29mmol) 在干DCM (6mL) 中的悬浮液中添加DBAD (0.528g,2.29mmol),并且在室温下搅拌该反应混合物18h。该不溶性物质通过Celite®垫过滤,用DCM进行洗涤。添加水,并且将该有机层分离、干燥、过滤和浓缩至干燥,以给出1.45g残余物。该残余物通过制备型LC(不规则SiOH,15-40  $\mu\text{m}$  50g Merck,流动相梯度:从95/5庚烷/EtOAc至90/10庚烷/EtOAc) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出421mg Int.258 (56%)。

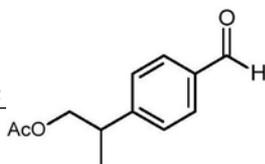


[1647] 在微波小瓶中,将4 (0.2g,0.682mmol)、258 (0.439g,0.887 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.607g,2.86mmol) 在1,4-二噁烷 (3.2mL) 和 H<sub>2</sub>O (1mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>

(dppf) (56mg, 0.068mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80℃下搅拌16h。将粗制材料溶解在水中, 并且用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出680mg残余物。该残余物通过制备型LC (固定相: 稳定性二氧化硅5μm 150x30.0 mm, 流动相梯度: 从0.2% NH<sub>4</sub>OH、98% DCM、2% MeOH至1% NH<sub>4</sub>OH、89% DCM、10% MeOH) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出85mg, 将其从Et<sub>2</sub>O结晶, 过滤和干燥以给出 46mg Co.126 (14%) .m.p.: 212℃ (dsc)。

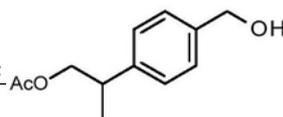
[1648] 实例A128: Co.127的制备

[1649] a-Int.259的合成:



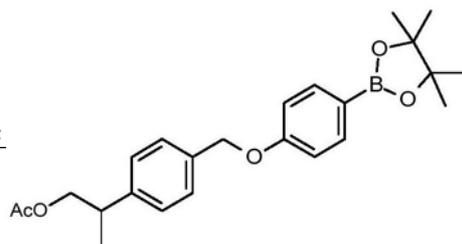
[1650] 将2-苯基-1-丙醇乙酸酯 (3.0g, 16.8mmol) 和α,α-二氯甲基甲醚 (3.87g, 33.7mmol) 在干DCM (15mL) 中的混合物冷却至0℃, 并且经15min用在DCM (84mL, 84.2mmol) 中的氯化钛 (IV) 1M 进行处理。然后将该反应混合物加温至室温, 并且在室温下搅拌17h。将该粗混合物倾倒在冰中。添加DCM, 并且分离该有机层, 用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并且在真空下蒸发以提供3.8g Int.259, 黑色油 (定量), 使其照原样用于下一步骤。

[1651] b-Int.260的合成:



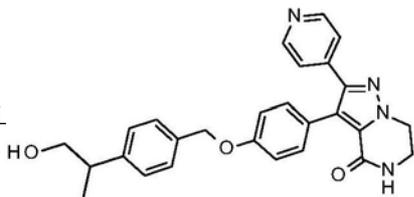
[1652] 将259 (3.70g, 17.9mmol) 在THF (40mL) 中的溶液用NaBH<sub>4</sub> (1.36g, 35.9mmol) 处理, 并且在室温下搅拌1h。在加入水和DCM 之后, 将该有机分离、用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并且在真空下蒸发, 以给出3.6g粗混合物。该粗混合物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 120g, GraceResolv™, 固体装载, 流动相梯度: 从庚烷60%, EtOAc 40%至庚烷20%, EtOAc 80%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出2.19g Int.260, 黄色油 (59%)。

[1653] c-Int.261的合成:



[1654] 将260 (2.19g, 10.5mmol)、7 (1.78g; 8.09mmol)、PPh<sub>3</sub> (2.76 g, 10.5mmol) 在干THF (50mL) 中的混合物用DBAD (2.42g, 10.5mmol) 处理, 并且在室温下搅拌2h30。然后将该反应混合物倾倒入DCM中, 用水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空下蒸发以提供残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 120g, GraceResolv™, 固体装载, 流动相梯度: 从庚烷90%, EtOAc 10%至庚烷60%, EtOAc 40%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出3.18g Int.261无色油 (96%)。

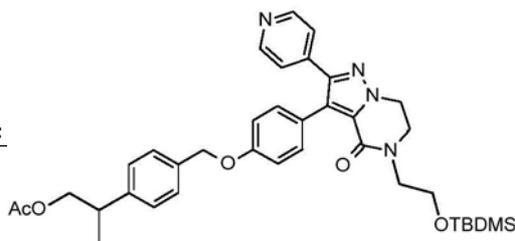
[1655] d-Co.127的合成:



[1656] 将4 (500mg, 1.71mmol)、261 (1.40g, 3.41mmol)、 $K_3PO_4$  (1.27g, 5.97mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) 和 $H_2O$  (10mL) 中的混合物用 $N_2$ 吹扫。然后,添加 $PdCl_2$  (dppf) (140mg, 171 $\mu$ mol)。所得的混合物用 $N_2$ 再次吹扫,并且在120 $^{\circ}C$ 下使用功率输出范围从0 至400W的一个单模微波 (微波反应器引发者60 (Biotage initiator EXP60)) 加热30分钟 [固定的保持时间]。将该反应混合物倾倒入 MeOH (20mL), 并且在100 $^{\circ}C$ 下搅拌2h并倾倒入DCM和水中。将有机层进行分离,用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,并在真空下进行蒸发。将该棕色残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 80g, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 92%, MeOH 8%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发,以给出720mg浅白色固体。将固体用MeOH研磨。过滤后,该白色固体用 $Et_2O$ 洗涤,收集并且在真空下干燥以提供558mg Co.127, 白色固体 (72%) .m.p.: 259 $^{\circ}C$  (dsc)。

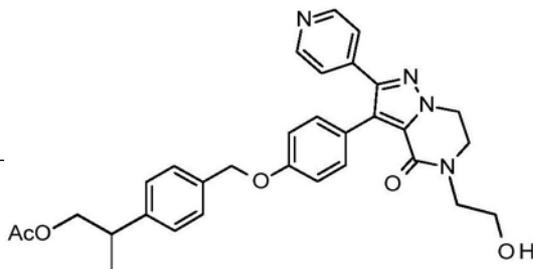
[1657] 实例A129:Co.128的制备

[1658] a-Int.262的合成:



[1659] 在微波小瓶中,将28 (0.8g, 1.77mmol)、261 (0.945g, 2.3mmol)、 $K_3PO_4$  (1.51g, 7.09mmol) 在1,4-二噁烷 (7.8mL) 和 $H_2O$  (2.8mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PdCl_2$  (dppf) (0.145g, 0.18mmol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在80 $^{\circ}C$ 下加热过夜。将该混合物用 $EtOAc$ 稀释并且用水洗涤,然后用盐水洗涤。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空下蒸发以给出2.5g残余物。该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 80g grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM/MeOH/ $NH_4OH$  97/3/0.1) 纯化。收集所希望的级分,并且蒸发至干燥以给出1.3g残余物。该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30 $\mu$ m, 40g Interchim, 液体装载, 流动相梯度: DCM 100%至DCM 97%, MeOH 3%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出996mg Int.262 (产率86%; 纯度 100%) 和229mg非纯 Int.262 (产率20%; 纯度78%)。合并两级分,并且就这样在下一步骤中使用。总产量: 1.2g Int.262。

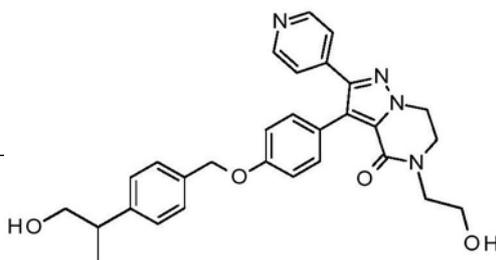
[1660] b-Int.263的合成:



[1661] 在室温下,将TBAF (2.25mL, 2.25mmol) 逐滴添加到262 (1.23 g, 1.89mmol) 在THF

(18mL) 中的溶液里。将该混合物在室温下搅拌2h。添加EtOAc和水。将有机层分离,干燥,过滤并且蒸发至干燥,以给出1.04g Int. 263 (100%)。

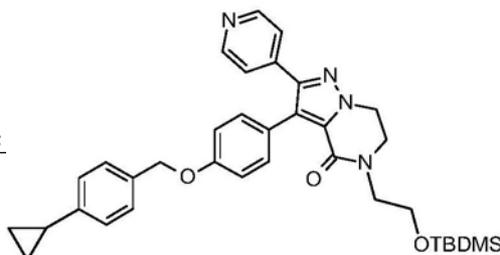
[1662] c-Co.128的合成:



[1663] 向263 (1g, 1.85mmol) 在MeOH (12mL) 中的溶液添加氢氧化钾 (399mg, 5.55mmol), 并且将反应混合物在50°C下加热3 h。将形成的固体过滤,并且用Et<sub>2</sub>O洗涤,然后倾倒入水中,并且用 DCM和少量MeOH萃取几次。将有机层分离、干燥、过滤并且蒸发至干燥,以给出764mg 残余物。该残余物通过制备型LC (不规则 SiOH, 15-40μm, 24g grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 94/6/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出648mg, 将其从Et<sub>2</sub>O结晶, 过滤并且干燥以给出 538mg残余物。这种残余物通过非手性SFC (固定相: Chiralpak IA 5μm 250\*20mm, 流动相: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH (0.3% iPrNH<sub>2</sub>)) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出400mg, 将其从 Et<sub>2</sub>O结晶, 过滤并且干燥以给出384mg Co.128 (42%)。

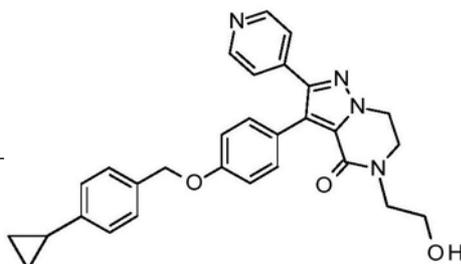
[1664] 实例A130: Co.129的制备

[1665] a-Int.264的合成:



[1666] 在舒伦克管中,将28 (4.0g, 8.9mmol)、32 (3.4g, 9.8mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (7.5g, 35mmol) 在1,4-二噁烷 (39mL) 和H<sub>2</sub>O (14mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (726mg, 0.89mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80°C下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤一次,用盐水洗涤三次。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,通过 Celite® 垫过滤并在真空下蒸发滤液,以给出7.5g Int. 264褐色油 (定量, 纯度70%)。将该Co. 按这样用于下一步骤中。

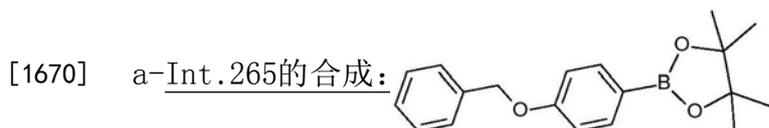
[1667] b-Co.129的合成:



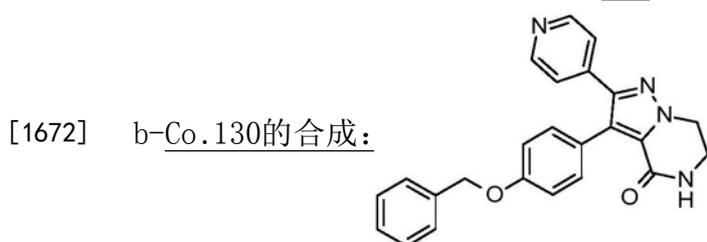
[1668] 在室温下,将TBAF (10.6mL, 10.6mmol) 逐滴添加到264 (7.5 g, 8.8mmol, 70%) 在THF (86mL) 中的溶液里。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物浓缩并将残余物经制备型LC (规则SiOH, 30μm, 120g GraceResolv™, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0.1) 纯化。收集

所希望的级分,并且蒸发溶剂至干燥以给出4.0g无色油,将该无色油用Et<sub>2</sub>O研磨。将该形成的白色固体过滤、洗涤并干燥以给出3.22g白色固体(3%TBAF)。将该残余物添加至之前的滤液中,并且蒸发以给出4.0g灰色固体,并且该灰色固体通过非手性SFC(固定相:2-乙基吡啶6 $\mu$ m 150x21.2mm,流动相:80%CO<sub>2</sub>,20%MeOH (0.3% iPrNH<sub>2</sub>))纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出2.96g,将其在Et<sub>2</sub>O中研磨。将该形成的白色固体过滤并且干燥,以给出2.85g Co.129,白色固体(67%) .m.p.:194°C (dsc)。

[1669] 实例A131:Co.130的制备

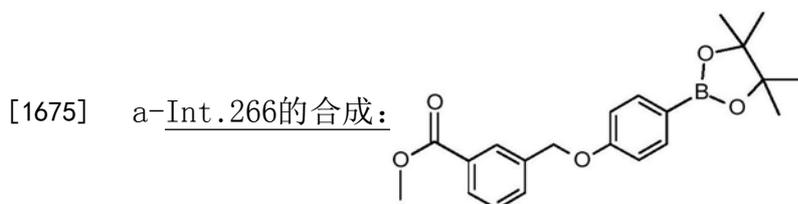


[1671] 向7 (0.3g, 1.36mmol)、苄基醇 (0.169mL, 1.63mmol)、PPh<sub>3</sub> supp. (0.43g, 1.63mmol) 在干DCM (10mL) 中的悬浮液中添加 DBAD (0.377g, 1.63mmol), 并且将该反应混合物在室温下搅拌 18h。将该不溶性物质通过Celite®过滤,用DCM进行洗涤。添加水,并且将该有机层分离、干燥、过滤和浓缩至干燥,以给出756mg残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m 30g Merck, 流动相梯度:从DCM 100%至DCM 98%, MeOH 2%) 纯化。收集级分并蒸发至干燥,以给出217mg Int.265 (51%)。



[1673] 在微波小瓶中,将4 (0.137g, 0.098mmol)、265 (0.217g, 0.7 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.415g, 1.96mmol) 在1,4-二噁烷 (2.19mL) 和 H<sub>2</sub>O (0.73mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (27mg, 0.098 mmol) 和Pd(OAc)<sub>2</sub> (11mg, 0.049mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80°C下搅拌16h。将粗制材料溶解在水中,并且用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以给出272mg残余物。该残余物通过制备型LC (Sunfire Silica 5 $\mu$ m 150x30.0mm, 流动相梯度:从70%庚烷、2%MeOH、28% EtOAc至20%MeOH, 80% EtOAc) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出42mg,浆砌从DIPE结晶,过滤和干燥以给出40mg Co.130 (22%) .m.p.:260°C (dsc)。

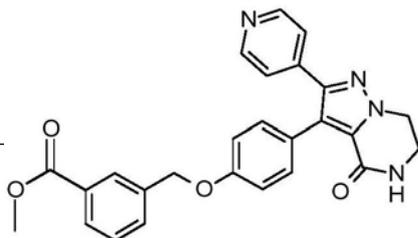
[1674] 实例A132:Co.131的制备



[1676] 将7 (2.00g, 9.09mmol) 溶解于ACN (20mL) 中。添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.51g, 10.9mmol) 和甲基3-(溴代甲基)苯甲酸酯 (2.19g, 9.54mmol)。将该反应混合物在室温搅拌2h然后添加额外量的甲基3-(溴代甲基)苯甲酸酯 (0.208g, 0.909mmol) 和DMF (1mL)。将混合物在室温下搅拌17h。将该粗混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤三次。将有机层分离,用MgSO<sub>4</sub>进行干燥并

在真空下蒸发以提供 3.82g Int. 266, 浅粉色油 (定量)。

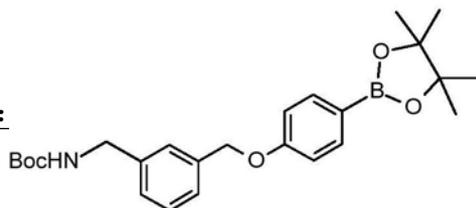
[1677] b-Co.131的合成:



[1678] 将4 (800mg, 2.73mmol)、266 (2.01g, 5.46mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.74g, 8.19mmol) 在1,4-二噁烷 (45mL) 和H<sub>2</sub>O (15mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (153mg, 0.546mmol) 和Pd (OAc)<sub>2</sub> (61mg, 273μmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80℃下搅拌17h。将粗制材料溶解在水中, 并且用DCM (2x) 萃取。分离该有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空下蒸发以给出固体。将该固体通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 30 g Merck, 干法装载, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出782mg 白色固体。将该固体用戊烷研磨, 并且除去上清液。该操作重复两次, 并且将该固体在真空下干燥以给出700mg Co.131白色固体 (56%)。m.p.: 222℃ (dsc)。

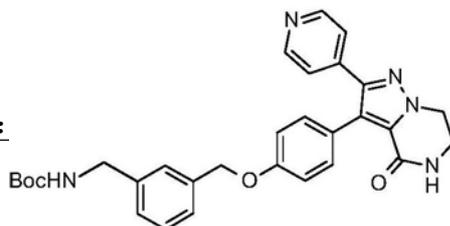
[1679] 实例A133: Co.132和Co.133的制备

[1680] a-Int.267的合成:



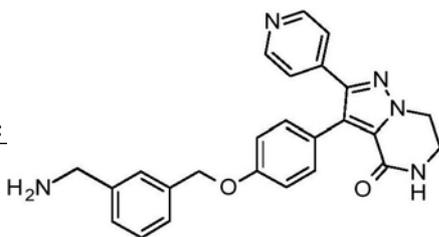
[1681] 将7 (337mg, 1.53mmol), (3-羟基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯 (450mg, 1.84mmol) 和PPh<sub>3</sub>supp. (523mg, 1.99mmol) 在DCM (15mL) 的混合物用DBAD (459mg, 1.99mmol) 处理, 并且在室温下搅拌17h。添加硅胶并且将该粗混合物直接在真空下蒸发, 以提供二氧化硅载体材料。将该材料通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 μm, 40g Merck, 流动相: DCM 100%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发, 以给出470mg Int. 267, 无色油 (70%)。

[1682] b-Co.132的合成:



[1683] 将4 (180mg, 0.614mmol)、267 (470mg, 1.07mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (391mg, 1.84mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 和H<sub>2</sub>O (4mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (34mg, 0.123mmol) 和Pd (OAc)<sub>2</sub> (14mg, 61.4μmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80℃下搅拌17h。将粗制材料溶解在水中, 并且用DCM (2x) 萃取。分离该有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空下蒸发以给出固体。将该固体通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 30g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出300mg白色固体。将这种固体用戊烷研磨, 并且除去上清液。操作重复2x, 并且将该固体在真空下干燥以提供280mg Co.132, 白色固体 (87%)。m.p.: 186℃和194℃ (dsc)。

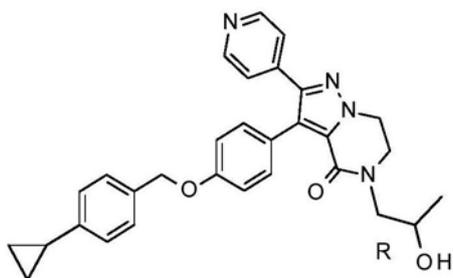
[1684] c-Co.133的合成:



[1685] 在室温下,将Co.132 (230mg, 0.438mmol) 在HCl 3N (5mL) 和EtOH (5mL) 中的溶液搅拌17h。将该反应混合物稀释于DCM,并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以提供180mg。将该固体在Et<sub>2</sub>O中研磨,并且除去上清液。该操作重复两次,并且将该白色粉末在真空下干燥以给出 150mg。将油通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 12g Merck, 流动相梯度:从DCM 98%、MeOH 2%至DCM 95%、MeOH 4.8%、NH<sub>4</sub>OH 0.2%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出132mg Co.133白色固体 (71%)。m.p.: 154 $^{\circ}$ C和238 $^{\circ}$ C (dsc)。

[1686] 实例A134:Co.134的制备

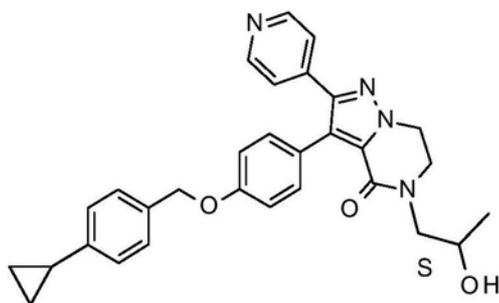
[1687]



[1688] 在室温下,在N<sub>2</sub>下,缓慢地将NaH (825mg, 20.6mmol) 添加至Co.4 (6g, 13.75mmol) 在干DMF (80mL) 中的悬浮液里。将该混合物搅拌2h,然后添加(R)-(+)-环氧丙烷 (1.92mL, 27.5mmol) 并搅拌过夜。将该混合物倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中,并且用EtOAc萃取。将该有机层进行蒸发至干燥,以给出6.7g残余物。该残余物通过制备型LC (120g SiOH 35-40 $\mu$ m GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度:从100% DCM至90%DCM、10%CH<sub>3</sub>OH、0.1%NH<sub>4</sub>OH) 纯化。收集所希望的级分,并且蒸发溶剂以给出残余物 (2.96g),该残余物 (2.96g) 从Et<sub>2</sub>O结晶,过滤并且干燥以给出2.71g Co.134 (R) (40%)。m.p.: 196 $^{\circ}$ C (dsc); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -25.87 $^{\circ}$  (589nm, c 0.2435w/v%, DMF, 20 $^{\circ}$ C)

[1689] 实例A135:Co.135的制备

[1690]



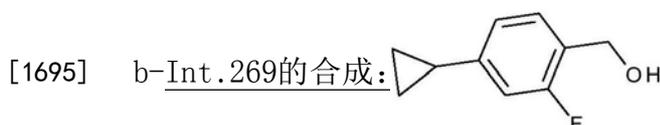
[1691] 在室温下,在N<sub>2</sub>下,分部分将NaH (0.825g, 20.6mmol) 添加至Co.4 (6g, 13.75mmol) 在DMF (80mL) 中的悬浮液里。将该混合物搅拌2h。逐滴添加(S)-(-)-环氧丙烷 (1.92mL, 27.5mmol), 并且搅拌20h。将该混合物倾倒入水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中,并且用EtOAc萃取。将该有机层进行蒸发至干燥,以给出6.6g残余物。该残余物通过制备型LC (120gSiOH 35-40 $\mu$ m

GraceResolve™, 流动相梯度: 从100% DCM至90%DCM、10%MeOH、0.1%NH<sub>4</sub>OH) 纯化。收集所希望的级分, 并且蒸发以给出残余物 (2.96g), 该残余物 (2.96g) 从Et<sub>2</sub>O 结晶, 过滤并且干燥以给出Co.135 (S) (40%) .m.p.: 197°C; (dsc); [α]<sub>D</sub>: +23.76° (589nm, c 0.2525w/v%, DMF, 20°C)

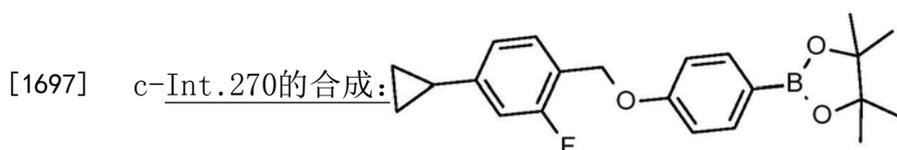
[1692] 实例A136: Co.136的制备



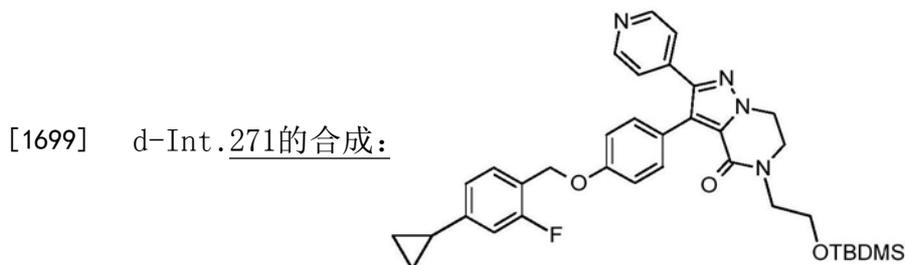
[1694] 在微波小瓶中, 将甲基4-溴-2-氟苯甲酸酯 (1.00g, 4.3mmol)、环丙基硼酸 (1.1g, 13mmol) 和KF (0.75g, 13mmol) 在干甲苯 (10mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。添加Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.25g, 0.22mmol), 并且将该混合物再次用N<sub>2</sub>进行吹扫并在150°C下加热2h。将该粗混合物分配在DCM与水之间。分离该有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 通过硅胶过滤并且蒸发以给出1.0g Int.268 (定量) 按这样用于下一步骤中。



[1696] 在0°C下, 在N<sub>2</sub>下, 将在干THF (9mL) 中的268 (1.0g, 5.1mmol) 逐滴添加到在干THF (9mL) 中的LAH (0.24g, 6.2mmol) 悬浮液里。将混合物搅拌30min。非常缓慢地添加水 (0.9mL), 然后添加 DCM (75mL), 并且将混合物搅拌20min。添加MgSO<sub>4</sub>, 并且将该不溶性物质通过Celite® 垫过滤并蒸发至干燥以给出0.82g Int.269, 无色油, 按这样用于下一步骤中。



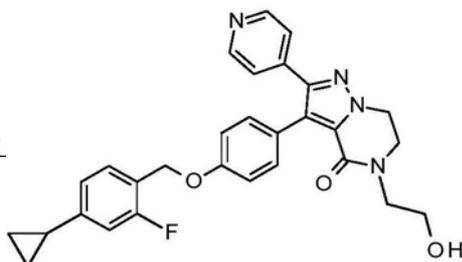
[1698] 将DBAD (1.4g, 5.9mmol) 分部分添加至269 (0.82g, 4.9mmol)、7 (1.3g, 5.9mmol)、PPh<sub>3</sub>supp. (1.9g, 5.9mmol) 在干THF (30mL) 中的溶液中。在室温下搅拌该混合物过夜。在室温下, 在N<sub>2</sub>下, 将 PPh<sub>3</sub>supp. 过滤并且将该滤液蒸发以给出黄色油。将该粗残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 30μm 80g Interchim, 流动相: 庚烷/EtOAc 90/10) 纯化。收集所希望的级分, 并且蒸发溶剂至干燥以给出0.75g Int.270, 淡黄色固体 (41%)。



[1700] 在微波小瓶中, 将28 (0.77g, 1.7mmol)、270 (0.75g, 2.0mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.4g, 6.8mmol) 在1,4-二噁烷 (7.5mL) 和H<sub>2</sub>O (2.7mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (140mg, 0.17mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80°C下

加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤一次,用盐水洗涤三次。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,通过Celite®垫过滤并在真空下蒸发,以给出褐色固体。将该固体通过制备型LC(不规则SiOH,30μm,40g Interchim,流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1)纯化。收集所希望的级分,并且蒸发溶剂至干燥以给出0.8g Int.271,无色油(77%)。

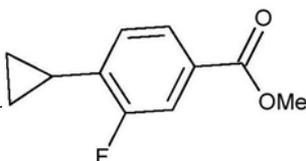
[1701] e-Co.136的合成:



[1702] 在室温下,将TBAF(1.6mL,1.6mmol)逐滴添加到271(0.8g,1.3mmol)在THF(13mL)中的溶液里。在室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩,并且该残余物通过制备型LC(规则SiOH,30μm,25g Interchim,流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发,以给出0.29g无色油,该无色油从Et<sub>2</sub>O中结晶。将形成的该白色固体过滤,洗涤并且干燥以给出276 mg Co.136,白色固体(42%) .m.p.:183°C (dsc)。

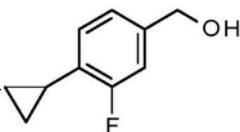
[1703] 实例A137:Co.137的制备

[1704] a-Int.272的合成:



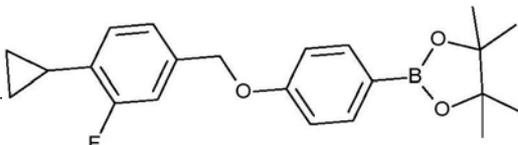
[1705] 在微波小瓶中,将甲基4-溴-3-氟苯甲酸酯(1.00g,4.3mmol)、环丙基硼酸(1.1g,13mmol)和KF(0.75g,13mmol)在干甲苯(10mL)中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.25g,0.22mmol),并且将该混合物再次用N<sub>2</sub>进行吹扫并在150°C下加热2h。将该粗混合物分配在DCM与水之间。分离该有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,通过硅胶垫过滤并且蒸发以给出0.85g Int.272(定量),该0.85g Int.272(定量)按这样用于下一步骤。

[1706] b-Int.273的合成:



[1707] 在0°C下,在N<sub>2</sub>下,将在干THF(9mL)中的272(1.0g,5.1mmol)逐滴添加到在干THF(9mL)中的LAH(0.62mmol)里。将混合物搅拌30min。非常缓慢地添加水(0.9mL),然后添加DCM(75mL),并且将混合物搅拌20min。添加MgSO<sub>4</sub>,并且将该不溶性物质通过Celite®垫过滤并蒸发至干燥以给出0.88g Int.273,该褐色油,按这样用于下一步骤中。

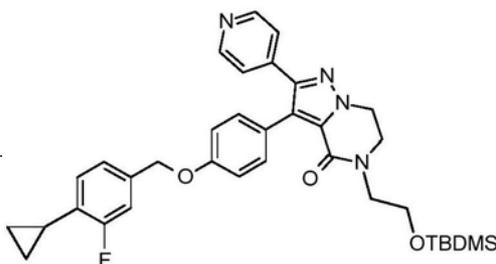
[1708] c-Int.274的合成:



[1709] 将DBAD(1.4g,5.9mmol)分部分添加至273(0.82g,4.9mmol)、7(1.3g,5.9mmol)、PPh<sub>3</sub>supp.(1.9g,5.9mmol)在干THF(30mL)中的溶液中。在室温下搅拌该混合物过夜。将该残余物进行过滤,并且将滤液蒸发,以给出4.3g黄色油。将该粗残余物通过制备型LC(不规

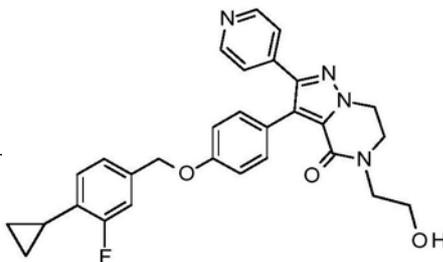
则SiOH,30 $\mu$ m 80g GraceResolv<sup>TM</sup>,流动相:庚烷/EtOAc 90/10) 纯化。收集所希望的级分,并且蒸发溶剂至干燥以给出1.5g Int.274,淡黄色油,按照原样用于下一反应步骤中。

[1710] d-Int.275的合成:



[1711] 在微波小瓶中,将28 (1.1g, 2.4mmol)、274 (1.5g, 2.9mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.0g, 9.5mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 和H<sub>2</sub>O (3.7mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (194mg, 0.24mmol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80℃下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤一次,用盐水洗涤三次。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,通过Celite®垫过滤并在真空下蒸发,以给出褐色油。将该油通过制备型LC (不规则SiOH,30 $\mu$ m, 80g Interchim,流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 99/1/0.1) 纯化。收集所希望的级分,并且蒸发溶剂至干燥以给出1.52g Int.275,无色油 (100%)。

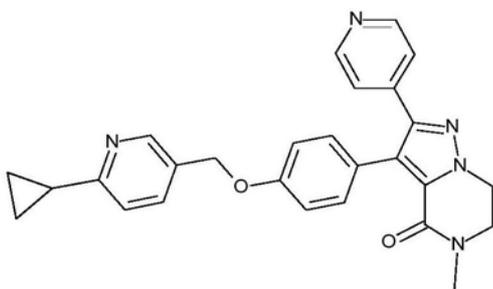
[1712] e-Co.137的合成:



[1713] 在室温下,将TBAF (2.9mL, 2.9mmol) 逐滴添加到275 (1.5g, 2.5mmol) 在THF (24mL) 中的溶液里。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物浓缩并将残余物经制备型LC (规则SiOH,30 $\mu$ m, 40g GraceResolv<sup>TM</sup>,流动相梯度:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从98/2/0.1至 96/4/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发,以给出白色泡沫,将该白色泡沫在Et<sub>2</sub>O中研磨。将该形成的白色固体过滤、洗涤并且干燥以给出0.84g Co.137,白色固体 (69%) .m.p.:185℃ (dsc)。

[1714] 实例A138:Co.138的制备

[1715]

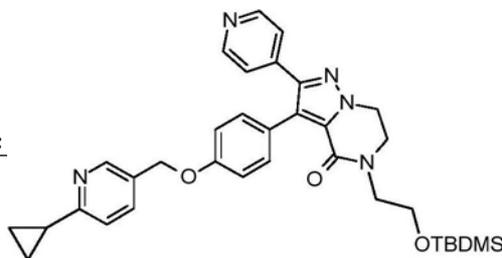


[1716] 在密封管中,将30 (200mg, 651 $\mu$ mol)、98 (915mg, 2.61mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (579mg, 2.73mmol) 在1,4-二噁烷 (2.4mL) 和H<sub>2</sub>O (1mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PCy<sub>3</sub> (38mg, 136 $\mu$ mol) 和 Pd(OAc)<sub>2</sub> (15mg, 68.2 $\mu$ mol), 并且将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在100℃下搅拌17h。将粗制材料溶解在水 (10mL) 中,并且用EtOAc (2x40mL) 萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,并在真空下蒸发以给出1.18g黄色油。将该粗混合物通过制备型LC (不规

则SiOH,15-40 $\mu$ m,30g Merck,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 90%,MeOH 10%)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出230mg残余物。该残余物通过非手性SFC on (2-乙基吡啶6 $\mu$ m 150x21.2mm,流动相:80%CO<sub>2</sub>,20%MeOH)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出216mg Co.138,白色固体(73%)。m.p.:175 $^{\circ}$ C (dsc)。

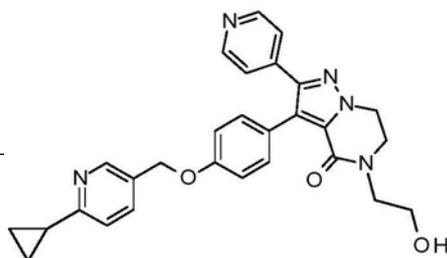
[1717] 实例A139:Co.139的制备

[1718] a-Int.276的合成:



[1719] 在室温下将PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.109g,0.133mmol) 添加至28 (0.600 g,1.33mmol) 、30 (0.983g,2.66mmol) 、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.846g,3.99mmol) 在1,4-二噁烷(7.5mL)和H<sub>2</sub>O(2.5mL)中的用N<sub>2</sub>吹扫的搅拌溶液里。所得的混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫,并且在120 $^{\circ}$ C下使用功率输出范围从0至400W的一个单模微波(微波反应器引发者60(Biotage<sup>®</sup> initiator60))搅拌30分钟[固定的保持时间]。将该粗制材料用DCM/MeOH(95:5)溶液和水稀释,并且将该有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤和在真空下蒸发以给出棕色油。将油通过制备型LC(不规则SiOH,50 $\mu$ m,80g Grace,流动相梯度:从DCM 100%to MeOH 6%,DCM 94%)纯化。收集所希望的级分,并且在真空下蒸发以给出667mg Int.276 (76%)。

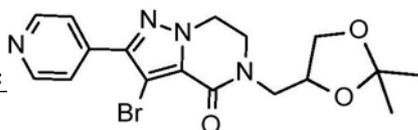
[1720] b-Co.139的合成:



[1721] 在0 $^{\circ}$ C下,向276 (667mg,1.01mmol) 在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加TBAF (1.02mL,1.02mmol),将该反应混合物搅拌加温至室温。17h。将该混合物用水和DCM/MeOH(95:5)溶液稀释。将该有机层进行洗涤(盐水)、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并且在真空下蒸发以提供油(590mg),该油(590mg)通过制备型LC(不规则SiOH,50 $\mu$ m,80g Grace,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 93%、MeOH 7%)纯化。收集所希望的级分,并且在真空下蒸发以给出黏油。将该油用Et<sub>2</sub>O/EtOH(3/1)混合物研磨并且形成固体。在真空下除去溶剂以产生266mg Co.139,白色固体(55%)。m.p.:97 $^{\circ}$ C (dsc)。

[1722] 实例A140:Co.140a和Co.140的制备

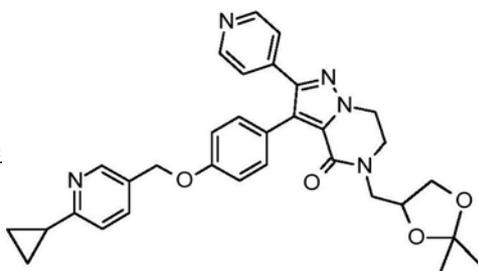
[1723] a-Int.277的合成:



[1724] 在室温下,在N<sub>2</sub>下将NaH 60% (41mg,1mmol) 添加至在DMSO (2mL)中的4 (0.2g,0.68mmol) 里。将该混合物搅拌2h,然后分部分添加2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基甲基p-甲苯磺酸盐(0.29g,1mmol),并且将该反应混合物搅拌2天。将该混合物倾倒进水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

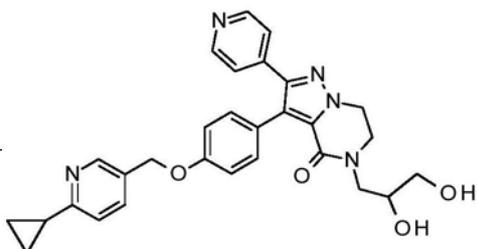
中,并且用EtOAc萃取。将有机层蒸发至干燥。将该残余物用水和DCM吸收,搅拌20分钟,然后过滤。将该过滤物进行干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发至干燥以给出0.26g残余物。该残余物通过制备型Lc (24gSiOH 35-40 $\mu$ m GraceResolv™,流动相梯度:从100% DCM至95%DCM、5%CH<sub>3</sub>OH、0.1%NH<sub>4</sub>OH) 纯化。收集级分并蒸发,以给出194mg Int.277 (70%)。

[1725] b-Co.140a的合成



[1726] 在密封管中,将在1,4-二噁烷(8mL)和H<sub>2</sub>O(4mL)中的277 (800mg,1.96mmol)、30 (1.04g,2.95mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.25g,5.89mmol)用N<sub>2</sub>吹扫10分钟。然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(161mg,0.196 mmol)。所得的混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫,并且在120℃下使用功率输出范围从0至400W的一个单模微波(微波反应器引发者60(Biotage initiator EXP60))搅拌30分钟[固定的保持时间]。将该混合物稀释于水并用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>进行干燥、过滤并蒸发至干燥,以给出1.08gCo.140a,褐色油(定量)。该粗Co.140a按这样用于下一步骤。

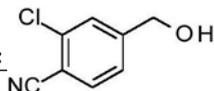
[1727] c-Co.140的合成:



[1728] 将Co.140a(1.08g,1.95mmol)、HCl 3N(3.3mL,9.77mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的溶液加热至80℃持续30分钟。将该混合物用10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以给出800mg褐色油。将油通过制备型LC(不规则SiOH,15-40 $\mu$ m,80g,Interchim,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 94%,MeOH 6%)纯化。收集所希望的级分,并且蒸发溶剂至干燥以给出350mg,灰色固体。将该固体通过制备型LC(不规则SiOH,15-40 $\mu$ m,45g,Merck,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 95%,MeOH 5%)纯化。收集所希望的级分,并且蒸发溶剂至干燥以给出310mg白色固体(31%)。将该白色固体溶于MeOH中,并且在真空下浓缩以提供稠油。将该油用缓慢添加的Et<sub>2</sub>O研磨,以给出白色沉淀。将该沉淀过滤出并用Et<sub>2</sub>O洗涤。收集该固体,并在真空下干燥以给出292mg。将这292mg在EtOH中重结晶(两次)过夜,以给出158mg Co.140,白色固体(15%)。

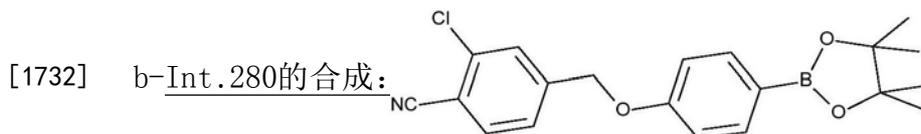
[1729] 实例A141:Co.141的制备

[1730] a-Int.279的合成:

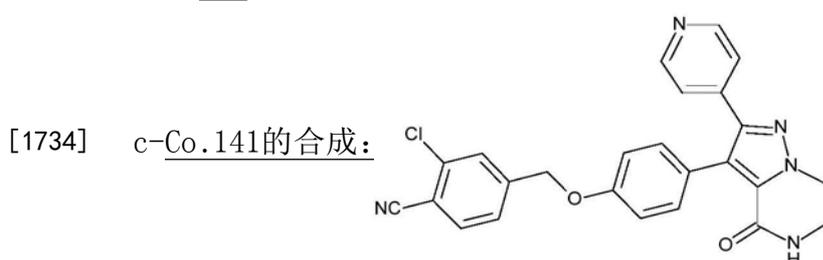


[1731] 在密封管中,将Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.78g,0.68mmol)添加到4-溴-3-氯苄基醇(1.5g,6.78mmol)和Zn(CN)<sub>2</sub>(0.404g,3.39mmol)在DMF(15mL)中的混合物里。使用具有输出功率从0至400W范围的一个单模微波(拜泰齐(Biotage))将混合物在120℃下加热30分钟。将该反应混合物冷却至室温,倾倒入冰水中并且用DCM萃取。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤

并将溶剂蒸发至干燥。将该残余物通过(与另一批次,初始反应物0.2g)制备型LC(不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m 50g Merck,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 97%,MeOH 3%)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出1.15g Int. 279 (89%)。

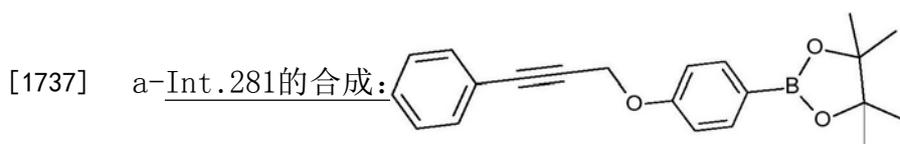


[1733] 向279 (0.6g, 3.58mmol)、7 (0.945g, 4.3mmol)、DBAD (0.989g, 4.3mmol) 在干DCM (8mL) 中的悬浮液中添加PPh<sub>3</sub> supp. (1.34g, 4.3mmol), 并且在室温下搅拌该反应混合物18h。该不溶性物质通过Celite®过滤, 用DCM进行洗涤。添加水, 并且将该有机层分离、干燥、过滤和浓缩至干燥, 以给出2.4g残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m 50g Merck, 流动相: DCM 100%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出679mg Int.280 (51%)。



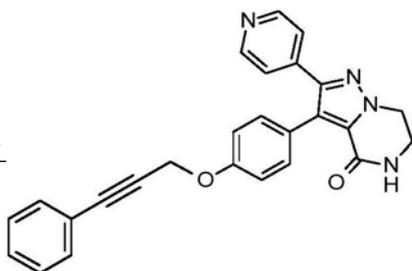
[1735] 在微波小瓶中, 将4 (0.3g, 1.02mmol)、280 (0.492g, 1.33mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.911g, 4.29mmol) 在1,4-二噁烷(4.8mL) 和H<sub>2</sub>O (1.6mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (84mg, 0.1mmol), 并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在80℃下搅拌16h。将粗制材料溶解在水中, 并且用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出680mg残余物。该残余物通过制备型LC(固定相: 不规则15-40 $\mu$ m 30g Merck, 流动相: 0.5%NH<sub>4</sub>OH、94.5%DCM、5%MeOH) 纯化。收集纯的级分并蒸发, 以给出330mg, 将其在Et<sub>2</sub>O中结晶, 过滤并干燥以给出275mg Co.141 (59%)。m.p.: 257℃ (dsc)。

[1736] 实例A142:Co.142的制备



[1738] 该反应在Ar气氛下, 在无水条件下进行。将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.240g, 1.73mmol) 和(3-溴-1-丙炔基) 苯(75%, 在甲苯中) (0.293mL, 1.59mmol) 顺序地加入7 (0.345g, 1.57mmol) 在ACN (7.22mL) 中的溶液里。将该反应混合物在室温下搅拌18h。然后将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.372 g, 2.69mmol) 和(3-溴-1-丙炔基) 苯 (0.300mL, 2.17mmol) 再次顺序地加入。在室温下22h之后, 将该反应混合物过滤、用EtOAc洗涤并浓缩至干燥。将该残余物通过制备型LC (15-40 $\mu$ m, 50g, 流动相梯度: 环己烷/DCM: 80/20至0/100) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发以给出0.435g Int.281, 黄色固体 (90%)。

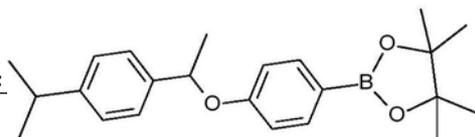
[1739] b-Co.142的合成:



[1740] 在舒伦克管中,将4 (125mg, 0.426mmol)、281 (427mg, 1.)、 $K_3PO_4$  (362mg, 1.) 在1,4-二噁烷 (1.8mL) 和 $H_2O$  (0.6mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PCy_3$  (24mg, 85.2 $\mu$ mol) 和 $Pd(OAc)_2$  (10mg, 42.6 $\mu$ mol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。然后将该舒伦克管密封, 并且将该反应混合物在80 $^\circ$ C下搅拌17h。将粗制材料溶解在水 (20mL) 中, 并且用EtOAc (2x40mL) 萃取。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 并在真空下蒸发以给出300mg黄色油。将该粗混合物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 30g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 60%, 丙酮40%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发, 以给出90mg Co.142, 白色固体 (50%) .m.p.: 245 $^\circ$ C (dsc)。

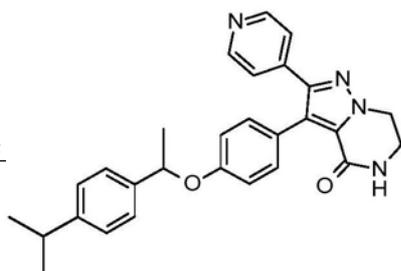
[1741] 实例A143:Co.143的制备

[1742] a-Int.282的合成:



[1743] 在室温下, 在 $N_2$ 下, 将DBAD (1.05g, 4.57mmol) 添加至1-(4-异丙基苯基)乙醇 (500mg, 3.04mmol)、7 (1.01g, 4.57mmol) 和 $PPh_3$ supp. (1.52g, 4.57mmol) 在THF (18mL) 中的搅拌溶液里, 并且在室温下搅拌该混合物16h。将该粗混合物过滤并将滤液在真空下蒸发, 以给出棕色油, 该棕色油通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 120g Grace, 流动相梯度: 从庚烷100%至EtOAc 30%, 庚烷70%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发, 以给出554mg Int.282, 固体 (50%)。

[1744] b-Co.143的合成:

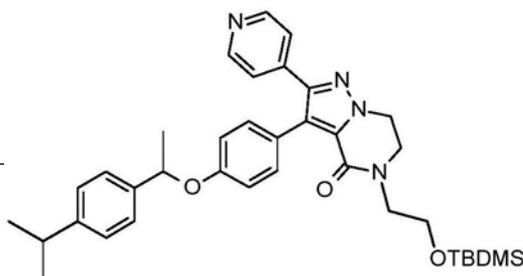


[1745] 将4 (150mg, 0.512mmol)、282 (469mg, 1.28mmol)、 $K_3PO_4$  (434mg, 2.05mmol) 在1,4-二噁烷 (2.4mL) 和 $H_2O$  (0.8mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PCy_3$  (29mg, 0.102mmol) 和 $Pd(OAc)_2$  (11mg, 51.2 $\mu$ mol), 并且将该反应混合物用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在80 $^\circ$ C下搅拌17h。然后, 在室温下并且在 $N_2$ 下, 添加另外的282 (100mg, 0.273mmol)、 $PCy_3$  (14mg, 49.8 $\mu$ mol) 和 $Pd(OAc)_2$  (6mg, 25.6 $\mu$ mol)。将该混合物在80 $^\circ$ C下搅拌16h。将粗制材料溶解在水中, 并且用DCM萃取。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出固体。该固体通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 30g Merck, 流动相梯度: 从DCM/MeOH 100/0 至95/5) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发, 以给出153mg 白色固体。将该固体用 $Et_2O$ 研磨, 并且分离溶剂。将该固体用 $Et_2O$  洗涤2x, 并且在真空下干燥以产出105mg Co.143, 白色固体 (45L)

m.p.: 217°C (dsc)。

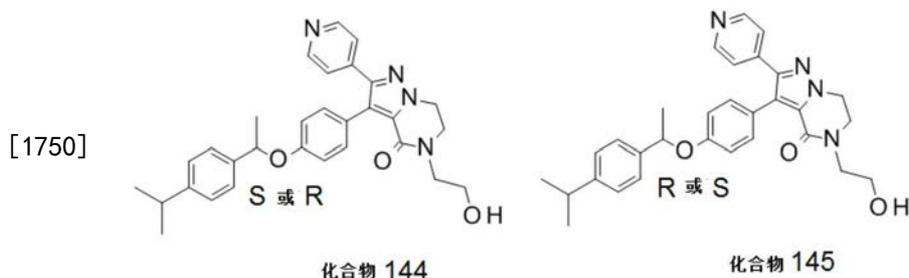
[1746] 实例A144:Co.144和Co.145的制备

[1747] a-Int.283的合成:



[1748] 在微波小瓶中,将28 (1.078g, 2.39mmol)、282 (2.1g, 2.87 mmol)、 $K_3PO_4$  (2.03g, 9.56mmol) 在1,4-二噁烷 (10.5mL) 和  $H_2O$  (3.7mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PdCl_2$  (dppf) (196mg, 0.24mmol), 并且将该反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。将该反应混合物在80°C下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤一次,用盐水洗涤三次。将该有机层经 $MgSO_4$ 干燥,通过**Celite®**垫过滤并在真空下蒸发滤液,以给出3.41g残余物。该残余物通过制备型 LC (固定相:不规则 $SiOH$ , 15-40 $\mu m$  300g MERCK, 流动相:0.1%  $NH_4OH$ \99% DCM、1% MeOH) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出850mg Int.283 (58%)。

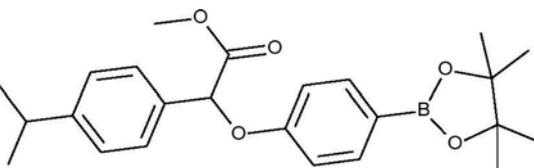
[1749] b-Co.144&Co.145的合成:



[1751] 在室温下,将TBAF (1.67mL, 1.67mmol) 逐滴添加到283 (0.85 g, 1.39mmol) 在THF (14mL) 中的溶液里。将该混合物在室温下搅拌3h。添加EtOAc和水。将有机层分离、干燥、过滤并且蒸发至干燥,以给出845mg粗混合物。该粗混合物通过制备型LC (固定相: Sunfire Silica 5 $\mu m$  150x30.0mm, 流动相梯度:从0.2%  $NH_4OH$ 、98% DCM、2% MeOH至1.1%  $NH_4OH$ 、89% DCM、10% MeOH) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出512mg残余物。该残余物通过非手性SFC (固定相:Chiralcel OD-H 5 $\mu m$  250x20mm, 流动相:75%  $CO_2$ , 25% MeOH (0.3%  $iPrNH_2$ )) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出238mg第一化合物和247mg 第二化合物。该第一化合物从DIPE中结晶、过滤并干燥以给出182mg Co.144 (26L) m.p.: 148°C (dsc)。该第二化合物从DIPE中结晶、过滤并干燥以给出188mg Co.145 (27%)。M.p.: 多晶型物:148°C和162°C (dsc); Co.144:  $[\alpha]_d$ : -48.19° (589nm, c 0.249w/v%, DMF, 20°C); Co.145:  $[\alpha]_d$ : +47.79° (589nm, c 0.249w/v%, DMF, 20°C)

[1752] 实例A145:Co.146A和Co.146的制备

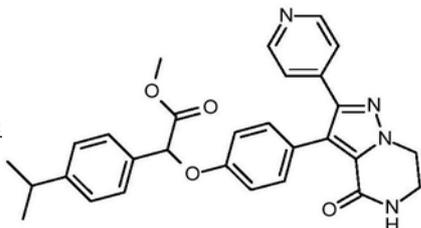
[1753] a-Int.284的合成:



[1754] 将甲基2-羟基-2-[(4-(丙-2-基)]乙酸酯 (500mg, 2.40mmol)、7 (687mg,

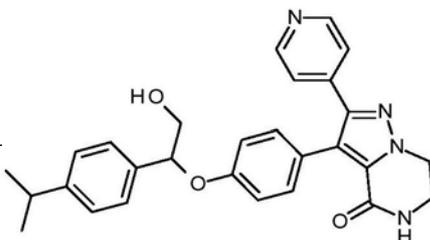
3.12mmol) 和PPh<sub>3</sub> (756mg, 2.88mmol) 在干DCM (12 mL) 中的溶液用DBAD (663mg, 2.88mmol) 处理, 并且在室温下搅拌19h。然后, 添加EtOAc和盐水, 并且将有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并在真空下蒸发, 以提供3.03g淡黄色油。将油通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 120g, GraceResolv™, 流动相梯度: 从庚烷100%至庚烷/EtOAc 70/30) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出760mg Int. 284, 黏状无色固体 (77%)。

[1755] b-Co.146a的合成



[1756] 将4 (0.298g, 1.02mmol)、284 (0.750g, 1.83mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.539g, 2.54mmol) 在1, 4-二噁烷 (3mL) 和H<sub>2</sub>O (1.5mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。然后, 添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (71mg, 86.3 $\mu$ mol)。所得的混合物用N<sub>2</sub>再次吹扫, 并且在120℃下使用功率输出范围从0 至400W的一个单模微波 (微波反应器引发者60 (Biotage® initiator60)) 搅拌20分钟 [固定的保持时间]。然后添加DCM/MeOH (95:5) 溶液和水。将该有机层分离、用盐水洗涤、分离、经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空下蒸发, 以产出570mg固体。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 50 $\mu$ m, 40g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 93%, MeOH 7%) 纯化。将所希望的级分在真空下蒸发, 以给出226mg Co.146a, 白色固体 (45%)。

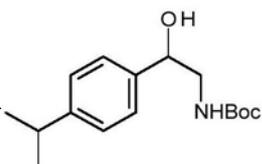
[1757] c-Co.146的合成:



[1758] 在室温下, 在N<sub>2</sub>下, 将NaBH<sub>4</sub> (76mg, 2.01mmol) 添加至Co. 146a (166mg, 0.334mmol) 在干THF (4mL) 和MeOH (0.75mL) 中的搅拌悬浮液里。将该反应混合物在50℃下搅拌3h, 并且然后添加饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液和EtOAc。将该有机层用盐水洗涤、分离、经 MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空下蒸发, 以产出198mg白色固体。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 50 $\mu$ m, 40g Grace, 流动相梯度: 从 DCM 100%至DCM 91%, MeOH 9%) 纯化。将所希望的级分在真空下蒸发, 以给出66mg白色固体。将该固体在MeOH中研磨, 并且允许该溶剂缓慢蒸发。收集产出的固体, 并且在50℃下, 在真空下干燥并维持1h, 以产出65mg Co.146, 白色固体 (41%)。m.p.: 228℃和238℃ (dsc-多晶型化合物)。

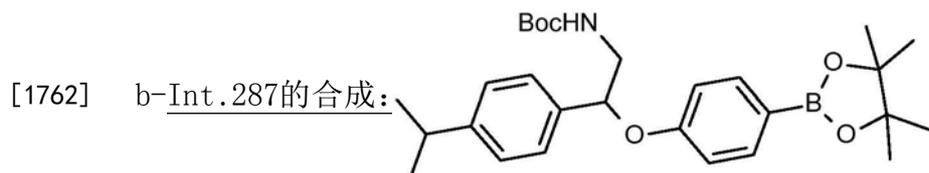
[1759] 实例A146:Co.147的制备

[1760] a-Int.286的合成:

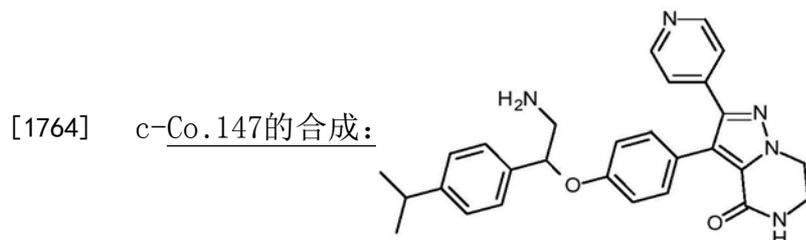


[1761] 在室温下, 将BOC-酸酐 (122mg, 0.558mmol) 和DMAP (68 mg, 0.558mmol) 添加至2-氨基-1-(4-异丙基苯基) 乙醇 (100mg, 0.558 mmol) 在ACN (3mL) 中的搅拌溶液里。将该反应混

合物在室温下搅拌2h。另一批次(717mg初始反应物)与本反应混合,并且将溶液稀释在DCM中,并顺序地用HCl 1N和饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH,15-40 $\mu$ m,50g,Merck,流动相梯度:DCM/MeOH,从100/0至80/20)纯化,收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出500mg Int. 286,白色固体(总产量:39%)。



[1763] 将DBAD(495mg,2.15mmol)添加至7(473mg,2.15mmol)、286(400mg,1.43mmol)和PPh<sub>3</sub>supp.(563mg,2.15mmol)在DCM(4mL)中的混合物里,并且在室温下,在N<sub>2</sub>下将该混合物搅拌17h。将该溶液过滤,并且将该残余聚合物用DCM洗涤。在真空下蒸发该滤液。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH,15-40 $\mu$ m,50g Merck,流动相梯度:从庚烷100%至EtOAc 10%,庚烷90%)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发,以给出200mg Int. 287,白色胶状物(29%)。



[1765] 将4(82mg,0.277mmol)和287(200mg,0.415mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和H<sub>2</sub>O(1mL)中的溶液用K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(176mg,0.831 mmol)处理,并且用N<sub>2</sub>吹扫。然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(23mg,27.7  $\mu$ mol),并且将该反应混合物用N<sub>2</sub>吹扫。使用具有输出功率从0至400W范围的一个单模微波(拜泰齐(Biotage)),将该混合物在120 $^{\circ}$ C下加热30分钟[固定的保持时间]。然后缓慢地添加HCl 3N(2.5mL),并且在室温下搅拌该溶液。18h。将溶液用EtOAc稀释并且用NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤两次。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,并在真空下蒸发以给出260mg褐色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH,15-40 $\mu$ m,50g,MERCK,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 95%,MeOH 95%)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出75mg Co. 147白色固体.m.p.:178 $^{\circ}$ C(dsc)。

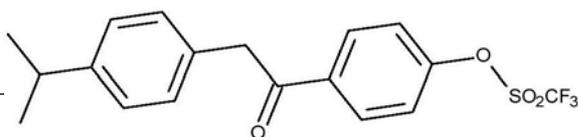
[1766] 实例A147:Co. 148的制备



[1768] 向1-(4-甲氧基苯基)-2-[4-(丙-2-基)苯基]乙烷-1-酮(6.26g,23.3 mmol)在乙酸(43mL)中的溶液里添加在水中的57%氢碘酸(14mL,167mmol)。将该混合物回流72h,然后冷却至0 $^{\circ}$ C。小心地添加水,并且将沉淀物在玻璃料上进行过滤。将该得到的褐色固体用Et<sub>2</sub>O洗涤,并且在真空下干燥,以给出798mg米色固体(13%)。将该Et<sub>2</sub>O滤液在真空下蒸发,并且与甲苯共蒸发3次。将该残留物吸收于DCM中,并且将沉淀物在玻璃料上进行过滤、用DCM洗涤并且在真空下干燥,以给出2.07g浅棕色固体(35%)。将该DCM滤液再次蒸发,将残

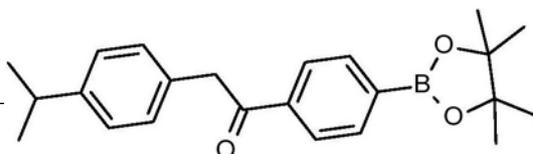
余物吸收于最少量的DCM中,将沉淀物在玻璃料上进行过滤并且在真空下干燥,以给出687mg浅棕色固体(12%)。将三种固体放置在一起,以给出3.55g Int.288(60%)。

[1769] b-Int.289的合成:



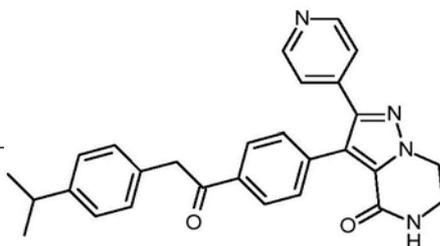
[1770] 向288(798mg,3.14mmol)在DCM(7mL)中的溶液里添加 DMAP(38.3mg,0.314mmol)、Et<sub>3</sub>N(1.31mL,9.41mmol)和N-苯基三氟甲烷磺酰亚胺(1.68g,4.71mmol)。将该混合物在室温搅拌90分钟,然后在真空下浓缩。该残余物通过制备型LC(不规则 SiOH,15-40μm,50g Merck,固体沉积物,流动相梯度:从庚烷100%至庚烷80,EtOAc 20%)。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出1.17g Int.289,结晶的黄色油(97%)。

[1771] c-Int.290的合成:



[1772] 在舒伦克管中,向289(1.10g,2.85mmol)在DME(12mL)中的溶液里添加BisPin(1.08g,4.27mmol)和KOAc(838mg,8.54 mmol)。将混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫,并且添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(233mg,0.285mmol)。将该混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫,并且在80℃下加热18h。添加EtOAc和水,将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并在真空下蒸发,以给出褐色油。将该油在Et<sub>2</sub>O中研磨,并且将沉淀物在玻璃料上进行过滤。将滤液在真空下蒸发,以给出黑色残余物。将残余物溶于MeOH中,添加水并且在真空下蒸发(过程重复3x)。将该残余物稀释于DCM中,经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并且在真空下蒸发,以给出942mg Int.290,黑色固体(91%)。

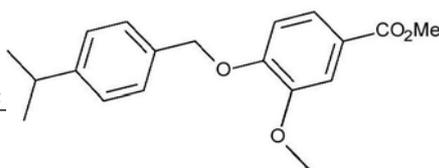
[1773] d-Co.148的合成:



[1774] 在舒伦克管中,将4(2.94g,10.0mmol)、290(3.65g,10.0mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(8.51g,40.1mmol)在1,4-二噁烷(50mL)和H<sub>2</sub>O(10mL)中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(820mg,1.00μmol),将混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫并且在80℃下加热18h。另一批次(反应物0.3g的4,在相同条件下)与本反应合并。将该混合物用DCM和水稀释,并且将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并在真空下蒸发,以给出15g褐色油。将油通过制备型LC(不规则SiOH,15-40μm,330g Grace,固体沉积物,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 95%,iPrOH 5%)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出米色固体,将该米色固体在Et<sub>2</sub>O中磨。将沉淀物在玻璃料上进行过滤,以给出3.20g Co.148,浅白色固体(总产量64%,纯度97%)。3.2g中的405mg通过非手性SFC(固定相:二乙基氨基丙基5μm 150x21.2 mm,流动相:85% CO<sub>2</sub>,15% MeOH(0.3% iPrNH<sub>2</sub>))纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出289mg,将其从iPrOH 结晶。将沉淀物在玻璃料上进行过滤,并且用Et<sub>2</sub>O洗涤两次,然后在高真空下,在50℃下干燥18h,以给出178mg Co.148,白色固体。m.p.:259℃(dsc)。

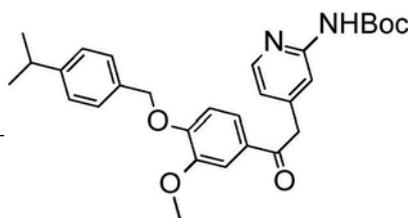
[1775] 实例A148:Co.149的制备

[1776] a-Int.291的合成:



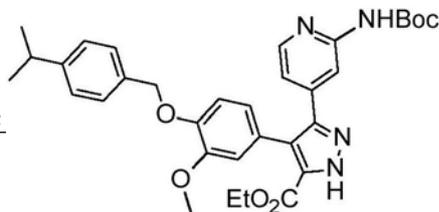
[1777] 在N<sub>2</sub>下,向甲基香兰草酸甲酯(2.0g,11mmol)、4-异丙基苄醇(1.7mL,11mmol)、PPh<sub>3</sub>supp.(3.4g,11mmol)在干DCM(48 mL)中的悬浮液中添加DBAD(2.5g,11mmol),并且在室温下搅拌该反应混合物3h。将混合物通过Celite®垫过滤并在真空下蒸发,以给出无色油。将油通过制备型LC(不规则SiOH,30μm,120g Interchim,流动相梯度:庚烷/EtOAc,从90/10至80/20)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发,以给出2.22g Int.291,白色固体(64%)。

[1778] b-Int.292的合成:



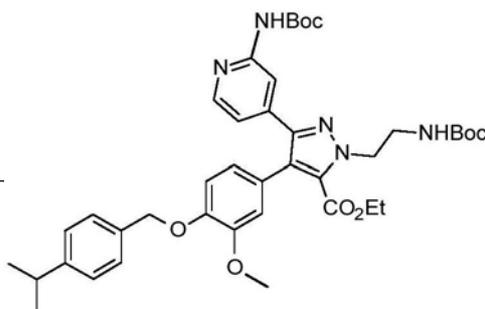
[1779] 在0℃下,将291(2.2g,7.0mmol)和2-(4-甲基-2-吡啶基)-亚胺二甲酸、1,3-双(1,1-二甲基乙基)酯(2.17g,7.0mmol)在干 THF(20mL)中的溶液用LiHMDS(14mL,14mmol)处理(经10分钟添加)。在0℃搅拌1h后,允许该反应加温至室温,并且搅拌17h。将该反应用10%NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50mL)淬灭。将该混合物用DCM萃取。将该有机层收集并在真空下蒸发,并且该残余物吸收于Et<sub>2</sub>O中,将该形成的固体过滤并且干燥,以提供1.59g Int.292,米黄色粉状(46%)。

[1780] c-Int.293合成:



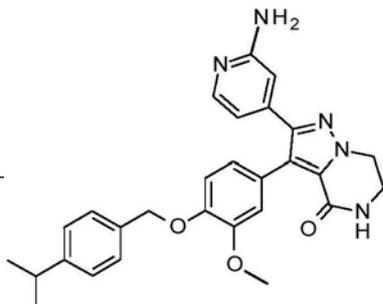
[1781] 向292(1.6g,3.2mmol)在ACN(12mL)中的悬浮液中添加1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一-7-烯(0.49mL,3.2mmol)和重氮乙酸乙酯(0.58mL,5.5mmol)。将该混合物在100℃下加热2h,然后冷却至室温。将该溶剂在真空下去除,并且将该残余物在EtOAc中稀释。将该有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH,15-40μm,80g GraceResolv™,流动相梯度:从庚烷/EtOAc 70/30至60/40)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出670mg Int.293,米黄色粉状(35%)。

[1782] d-Int.294的合成:



[1783] 向293 (330mg, 0.56mmol)、Boc-甘氨酸 (136mg, 0.84mmol) 和PPh<sub>3</sub>supp. (703mg, 0.84mmol) 在干THF (9mL) 中的混合物中添加DBAD (194mg, 0.84mmol)。在室温下搅拌该混合物12h。将混合物通过**Celite®**垫过滤, 并且通过制备型LC (不规则SiOH, 30 μm, 40g Interchim, 流动相梯度: 从庚烷/EtOAc 75/25至70/30) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出251mg Int. 294, 白色固体 (61%)。

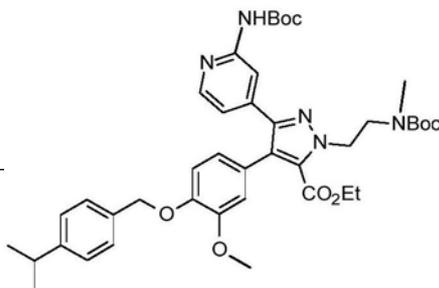
[1784] e-Co.149的合成:



[1785] 在80°C下, 294 (250mg, 0.34mmol)、HCl 3N (0.57mL, 1.7 mmol) 在ACN (6.1mL) 中3h。将该混合物浓缩, 并添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%溶液 (20mL), 并且将该混合物用DCM萃取、干燥和浓缩。将该混合物置于DCM中、过滤, 并且该滤液通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 12g GraceResolv™, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从 98/2/0.1至95/5/0.1) 纯化, 以给出58mg Co.149, 白色固体 (35%)。m.p.: 179°C (dsc)。

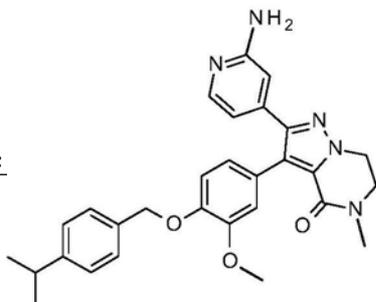
[1786] 实例A149:Co.150的制备

[1787] a-Int.295的合成:



[1788] 向293 (260mg, 0.44mmol)、2-(N-Boc-甲基氨基)乙醇 (116mg, 0.66mmol) 和PPh<sub>3</sub>supp. (554mg, 0.66mmol) 在干THF (7mL) 中的混合物中添加DBAD (153mg, 0.66mmol)。在室温下搅拌该混合物3h。将混合物通过**celite®**垫过滤, 并且通过制备型LC (不规则 SiOH, 30μm, 40g Interchim, 流动相梯度: 从庚烷/EtOAc 75/25至 70/30) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出270 mg Int. 295, 白色固体 (82%)。

[1789] b-Co.150的合成:



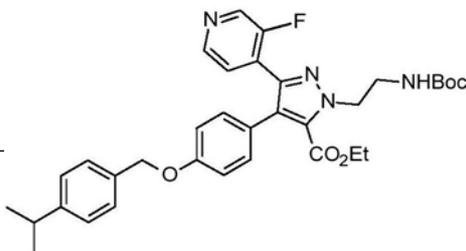
[1790] 在80°C下, ACN (6.4mL) 中的295 (270mg, 0.36mmol)、HCl 3N (0.61mL, 1.8mmol) 保持2h。将该混合物浓缩, 添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%溶液 (20mL), 并且在室温下搅拌该混合物30min。将该混合物用DCM萃取两次, 并且将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤和蒸发。该残余物通过制备型

LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 12g GraceResolv™, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH从98/2/0.1至95/5/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出105mg Co.150, 白色粉末 (58%)。

[1791] 实例A150: Co.151的制备

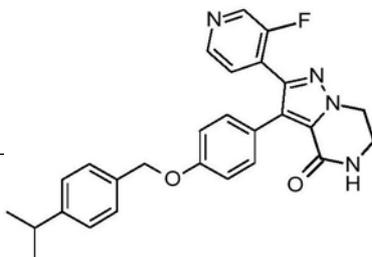
[1792] • 第一方法:

[1793] a-Int.296的合成:



[1794] 在密封管中, 将17 (800mg, 1.36mmol)、3-氟-4-吡啶硼酸频哪醇酯 (608mg, 2.73mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (434mg, 4.09mmol) 在甲苯 (10mL)、EtOH (5mL) 和H<sub>2</sub>O (2mL) 的溶液用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (112mg, 0.136 $\mu$ mol), 将混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫并且在130°C下使用功率输出范围从0至400W的一个单模微波 (微波反应器引发者60 (Biotage initiator60)) 加热5分钟 [固定的保持时间]。将该混合物用DCM稀释并且用水洗涤。将有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出1.54g褐色油。将油通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 80g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 90%, 丙酮10%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出720mg Int.296, 黄色油 (78%)。

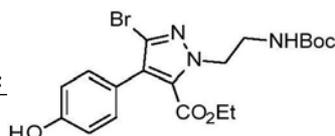
[1795] b-Co.151的合成:



[1796] 向296 (720mg, 1.20mmol) 在ACN (15mL) 中的溶液中添加HCl 3N (2.00mL, 5.97mmol)。将该溶液在80°C下加热2h, 冷却至室温。并将该溶剂在真空下除去。将DCM和NaHCO<sub>3</sub>水溶液添加至该残余物中, 在室温下搅拌该混合物。10分钟, 并且将有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出结晶的褐色油。将该粗混合物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 25g Merck, 固体沉积物, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 80%, 丙酮20%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出363mg Co.151, 白色固体 (67%)。m.p.: 228°C, 235°C (dsc-多晶型化合物)。

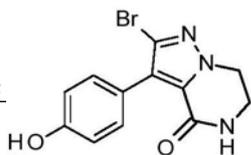
[1797] • 第二方法:

[1798] a-Int.297的合成:



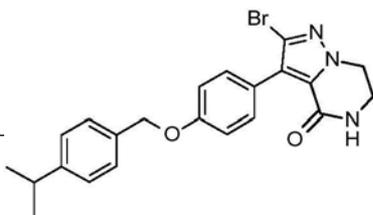
[1799] 将HCl 3N (8.37mL, 33.5mmol) 添加至22 (3.91g, 5.58mmol) 在1,4-二噁烷 (30mL) 中的溶液里, 并且将该溶液在50°C下搅拌60 h。将形成的沉淀物在玻璃料上进行过滤, 并且用Et<sub>2</sub>O进行洗涤以给出2.75g Int.297, 白色固体 (定量产量)。

[1800] b-Int.298的合成:



[1801] 向297 (2.75g, 5.93mmol) 在MeOH (40mL) 中的溶液里添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (9.66g, 29.7mmol), 并且在室温下搅拌该反应混合物1 h。在真空下除去溶剂, 并且将所得的黄色固体溶解于最小量的水中, 用1N水性HCl溶液酸化至pH3。将形成的白色沉淀物在玻璃料上进行过滤, 用 $\text{Et}_2\text{O}$ 洗涤三次并干燥, 以给出1.86g Int.298, 白色固体 (定量产量)。

[1802] c-Int.299的合成:



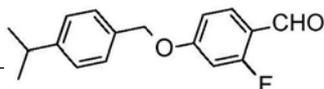
[1803] 向298 (1.00g, 3.25mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (673mg, 4.87mmol)、NaI (24.3mg, 162 $\mu\text{mol}$ ) 和4-异丙基苄基溴 (543 $\mu\text{L}$ , 3.25mmol)。将该混合物在150 $^\circ\text{C}$ 下加热18h, 并且添加4-异丙基苄基溴 (543 $\mu\text{L}$ , 3.25mmol)。将反应混合物在150 $^\circ\text{C}$ 下加热20h, 冷却至室温。将水和DCM添加至该粗混合物中。将沉淀在玻璃料上滤出, 以给出白色固体。将有机层分离, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并且在真空下蒸发以给出白色固体。将这两种固体合并, 溶解在DCM/MeOH的混合物中, 并且通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu\text{m}$ , 25g Merck, 固体沉积物, 流动相梯度: 从DCM 100%至 DCM 90%, 丙酮10%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发, 以给出1.00g Int.299, 白色固体 (70%)。

[1804] d-Co.151的合成:

[1805] 在密封管中, 将299 (130mg, 295 $\mu\text{mol}$ )、3-氟-4-吡啶硼酸频哪醇酯 (132mg, 590 $\mu\text{mol}$ )、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (251mg, 1.18mmol) 在1,4-二噁烷 (1.40mL) 和 $\text{H}_2\text{O}$  (0.50mL) 中的混合物小心地用 $\text{N}_2$ 吹扫。添加 $\text{PCy}_3$  (16.6mg, 59.1 $\mu\text{mol}$ ) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (6.63mg, 29.5 $\mu\text{mol}$ ), 并且将该反应混合物再次用 $\text{N}_2$ 吹扫, 并在100 $^\circ\text{C}$ 下搅拌18h。在冷却到室温后, 将 $\text{EtOAc}$ 和水添加到粗反应物里。将有机层分离, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出137mg褐色油。将这137mg 与另一批次的103mg合并, 并且通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40  $\mu\text{m}$ , 10g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 80%, 丙酮20%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出65mg Co. 151, 白色固体 (27%)。m.p.: 222 $^\circ\text{C}$  (dsc)。

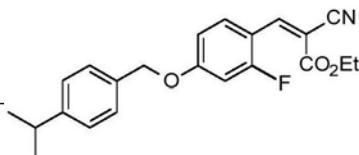
[1806] 实例A151:Co.152的制备

[1807] a-Int.300的合成:



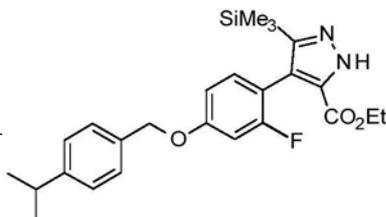
[1808] 向2-氟-4-羟基苯甲醛 (1.3g, 9.4mmol) 在ACN (34mL) 中的溶液添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.2g, 23mmol) 和8 (2.1g, 9.8mmol), 将该反应混合物加热至70 $^\circ\text{C}$ 保持2h。然后, 该混合物被允许冷却至室温、过滤和浓缩以给出2.67g Int.300, 无色油, 其快速结晶成白色固体 (100%)。

[1809] b-Int.301的合成:



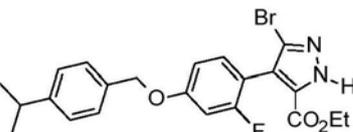
[1810] 向氰基乙酸乙酯 (1.1mL, 10.3mmol) 在 EtOH (6.5mL) 中的溶液添加 300 (2.67g, 9.8mmol) 和哌啶 (19 $\mu$ L, 0.20mmol)。将混合物回流 2h, 并且然后允许冷却至室温过夜。将形成的沉淀物在玻璃料上进行过滤, 以给出 2.68g Int. 301, 浅黄色粉末 (74%)。

[1811] c-Int. 302 的合成:



[1812] 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 在  $\text{N}_2$  下, 向三甲基甲硅烷基重氨基甲烷 (5.47mL, 11mmol) 在干 THF (15mL) 中的溶液中滴加 n-BuLi (1.6M 在己烷中) (6.8mL, 11mmol)。在  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 将该溶液搅拌 30min, 并且滴加 301 (2.68g, 7.3mmol) 在干 THF (15mL) 中的溶液。在  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 将该溶液搅拌 1h, 然后在室温下搅拌 16h。添加 EtOAc, 并且用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤该有机层两次、经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出褐色油。将该残余物通过制备型 LC (不规则 SiOH, 30 $\mu\text{m}$ , 40g Interchim, 流动相梯度: 从庚烷/EtOAc, 75/25 至 65/35) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出 2.0g Int. 302, 橙色固体 (60%)。

[1813] d-Int. 303 的合成:



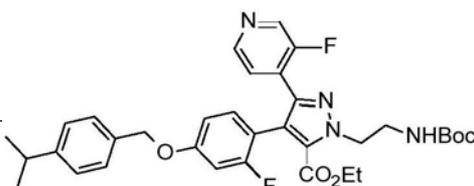
[1814] 向 302 (2.0g, 4.4mmol) 在 ACN (40mL) 中的溶液滴加 N-溴代琥珀酰亚胺 (0.82g, 4.6mmol) 在 ACN (20mL) 中的溶液, 并且将该浅褐色混合物在室温下搅拌 18h。在真空下除去溶剂, 并且将 EtOAc 和饱和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液添加至该残余物中。将有机层分离, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出褐色油。将该残余物通过制备型 LC (不规则 SiOH, 30 $\mu\text{m}$ , 40g Interchim, 流动相梯度: 从庚烷/EtOAc, 80/20 至 70/30) 纯化。收集所希望的级分, 并且蒸发溶剂以给出 510mg Int. 303, 黄色固体 (25%)。

[1815] e-Int. 304 的合成:



[1816] 向 303 (0.51g, 1.1mmol)、Boc-甘氨酸 (Boc-glycinol) (267mg, 1.7mmol) 和  $\text{PPh}_3$  supp. (0.52g, 1.7mmol) 在干 THF (18mL) 中的混合物中添加 DBAD (0.38g, 1.7mmol)。在室温下搅拌该混合物 3天。将混合物通过 **Celite**<sup>®</sup> 垫过滤, 并且通过制备型 LC (不规则 SiOH, 30 $\mu\text{m}$ , 25g Interchim, 流动相梯度: 庚烷/EtOAc, 从 80/20 至 60/40) 纯化。收集所希望的级分, 并且蒸发溶剂至干燥以给出 735mg Int. 304, 白色固体。这是 60% Int. 304 和 40% 二溴化 Co. 的 60/40 混合物。混合物按这样用于下一步骤中。

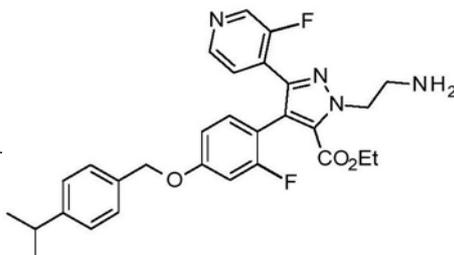
[1817] f-Int. 305 的合成:



[1818] 将 304 (0.35g, 0.58mmol)、3-氟-4-吡啶硼酸频哪醇酯 (0.26g, 1.2mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$

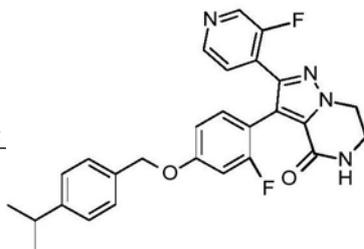
(0.49g, 2.3mmol) 在 1,4-二噁烷 (1.5mL) 和 H<sub>2</sub>O (0.5mL) 中的混合物小心地用 N<sub>2</sub> 脱气。添加 PCy<sub>3</sub> (34mg, 0.12 μmol) 和 Pd(OAc)<sub>2</sub> (14mg, 61 μmol), 并且将该反应混合物再次用 N<sub>2</sub> 吹扫。将该反应混合物在 80℃ 下搅拌一天。将粗制材料溶解在水 (50mL) 中, 并且用 DCM 萃取。将该有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 通过 Celite® 垫过滤并在真空下蒸发。该残余物通过制备型 LC (不规则 SiOH, 30 μm, 25g Interchim, 流动相梯度: 从 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1 至 97/3/0.1) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出 100mg Int. 305, 淡黄色油 (28%)。

[1819] g-Int. 306 的合成:



[1820] 将 ACN (2.9mL) 中的 305 (100mg, 0.16mmol)、HCl 3N (0.27 mL, 0.81mmol) 在 80℃ 下搅拌 2h。将该混合物浓缩, 添加 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液 (25mL) 并且在室温下搅拌该混合物 15 分钟, 用 DCM 萃取、干燥、过滤并浓缩以给出 33mg Int. 306。将该残余物未经进一步纯化而按原样用于环化步骤中。

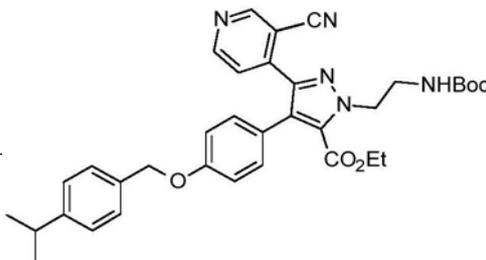
[1821] h-Co. 152 的合成:



[1822] 向 306 (33mg, 0.064mmol) 在 MeOH (1.8mL) 中的溶液中添加 Cs<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.10g, 0.32mmol), 并且在室温下搅拌该混合物过夜。将该混合物浓缩, 在水中吸收并用 DCM 进行萃取。将有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且浓缩以给出 17mg 残余物。该残余物通过制备型 LC (稳定性二氧化硅 5 μm 150x30.0mm, 流动相梯度: 从 NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.2/98/2 至 NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.8/92/8) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出 12mg Co. 152, 白色固体 (40%)。m.p.: 262℃ (dsc)。

[1823] 实例 A152: Co. 153 的制备

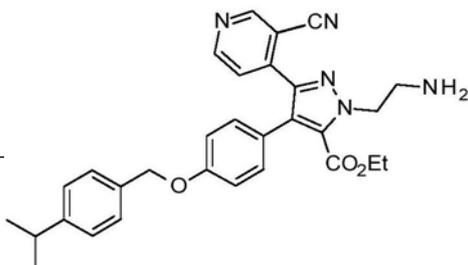
[1824] a-Int. 307 的合成:



[1825] 在密封管中, 将 17 (553mg, 0.943mmol)、3-氰基吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (434mg, 1.89mmol) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300mg, 2.83mmol) 在甲苯 (6.3mL)、EtOH (3.2mL) 和 H<sub>2</sub>O (1.3mL) 中的溶液用 N<sub>2</sub> 吹扫。添加 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (77.2mg, 94.3 μmol), 将混合物再次用 N<sub>2</sub> 吹扫并且在 130℃ 下使用功率输出范围从 0 至 400W 的一个单模微波 (微波反应器引发者 60 (Biotage

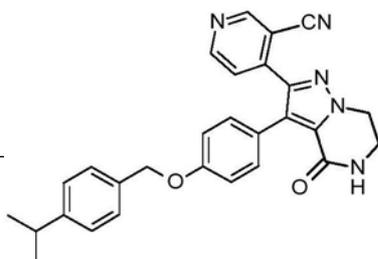
initiator EXP60)) 加热5分钟[固定的保持时间]。将该粗物质用DCM稀释并且用水洗涤。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以给出1.16g粗物质。该粗物质通过制备型LC(不规则SiOH,15-40 $\mu$ m,80g Grace,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 80%,EtOAc 20%)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出84mg Int.307,无色油(18%)。

[1826] b-Int.308的合成:



[1827] 向307 (108mg, 0.177mmol) 在ACN (2mL) 中的溶液中添加HCl 3N (295 $\mu$ L, 0.)。将该溶液在80 $^{\circ}$ C下加热10min,然后在室温搅拌10min。将DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液添加至该残余物中,在室温下搅拌该混合物。10min,并且将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以给出95mg Int.308,是淡黄色油(定量产量)。

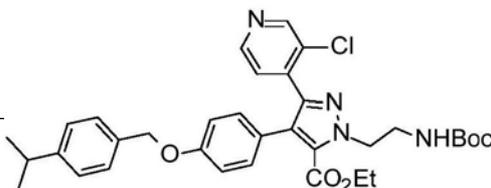
[1828] c-Co.153的合成:



[1829] 向308 (120mg, 0.235mmol) 在MeOH (2.5mL) 中的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (384mg, 1.18mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 15min。在真空下除去溶剂,并且将该残余物溶解在DCM和水中。分离该有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空下蒸发以给出96mg 淡米色固体。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH,15-40 $\mu$ m, 10g Merck,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 98%,MeOH 2%)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出79mg Co.153,白色固体(72%)。m.p.:225 $^{\circ}$ C (dsc)。

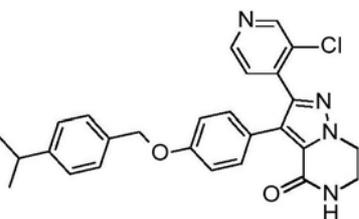
[1830] 实例A153:Co.154的制备

[1831] a-Int.309的合成:



[1832] 在密封管中,将17 (800mg, 1.36mmol)、3-氯-4-吡啶硼酸频哪醇酯 (653mg, 2.73mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (434mg, 4.09mmol) 在甲苯 (10mL)、EtOH (5mL) 和H<sub>2</sub>O (2mL) 中的溶液用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (112mg, 0.136 $\mu$ mol), 将混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫并且在130 $^{\circ}$ C下使用功率输出范围从0至400W的一个单模微波(微波反应器引发者60)加热5分钟[固定的保持时间]。将该混合物用DCM 稀释并且用水洗涤。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以给出2.07g褐色油。将该粗产物通过制备型LC(不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m,80g Grace,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 90%、丙酮10%)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出900 mg Int.309,黄色油(95%)。

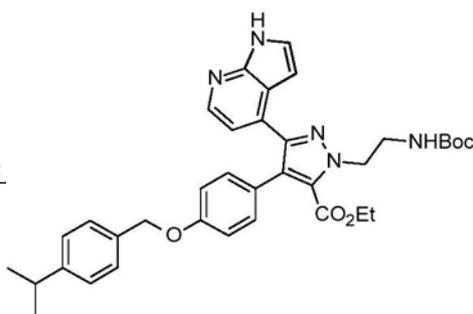
[1833] b-Co.154的合成:



[1834] 向309 (900mg, 1.45mmol) 在ACN (20mL) 中的溶液中添加HCl 3N (2.42mL, 7.27mmol)。将该溶液在80℃下加热2h, 冷却至室温。并将该溶剂在真空下除去。将DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液添加至该残余物中, 在室温下搅拌该混合物10分钟, 并且将有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>过滤出并且在真空下蒸发。将该褐色油通过制备型 LC (不规则SiOH, 15-40μm, 30g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 80%, 丙酮20%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发, 以给出458mg Co.154, 白色固体 (67%)。m.p.: 207℃ (dsc)。

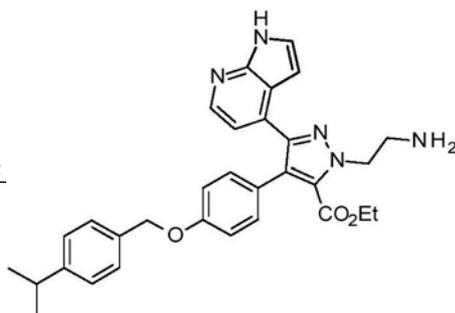
[1835] 实例A154: Co.155的制备

[1836] a-Int.310的合成:



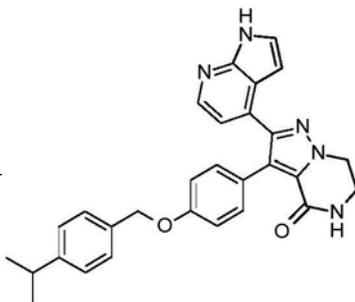
[1837] 在密封管中, 将17 (650mg, 1.11mmol)、7-氮杂吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (325mg, 1.33mmol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (941mg, 4.43mmol) 在 1,4-二噁烷 (5mL) 和H<sub>2</sub>O (1.2mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。添加 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (91.0mg, 0.111mmol), 将混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫并且在80℃下加热18h。本混合物与另一批次 (142mg的17, 在相同条件下) 合并, 用DCM稀释并用水进行洗涤。将有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出褐色油。将该粗产物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 80g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 80%、丙酮20%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出478mg Int.310, 橙色泡沫 (57%)。

[1838] b-Int.311的合成:



[1839] 向310 (478mg, 0.766mmol) 在ACN (6mL) 的中的溶液中添加HCl 3N (1.28mL, 3.83mmol)。将该溶液在50℃下加热3h, 然后在室温下搅拌18h。添加DCM和NaHCO<sub>3</sub>水溶液。将有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出398mg Int.311, 褐色油 (99%)。

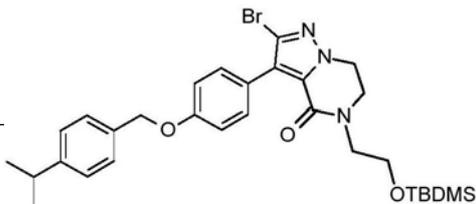
[1840] c-Co.155的合成:



[1841] 向311 (398mg, 0.76mmol) 在MeOH (8mL) 中的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.24g, 3.80mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌15min。在真空下除去溶剂, 并且将该残余物溶解在DCM和水中。分离该有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空下蒸发以给出米色固体。将油通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 12g Grace, DCM 100%至 DCM 95%, iPrOH 5%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出289mg白色固体 (80%)。249mg的这种白色固体从MeCN中结晶。将沉淀物在玻璃料上进行过滤, 并在真空中蒸发滤液。将该残余物从ACN中重结晶, 并且将沉淀物在玻璃料上进行过滤 (过程重复2x)。合并这些固体, 并在高真空下、在55 $^{\circ}$ C下蒸发3h以给出185mg Co.155, 白色固体 (51%)。m.p.: 266 $^{\circ}$ C (dsc)。

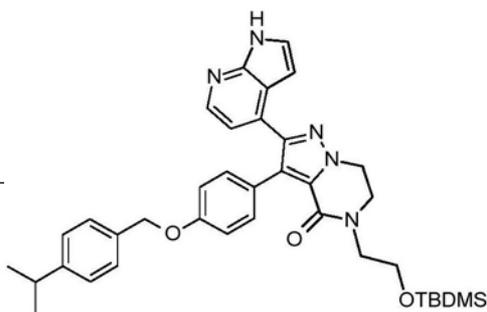
[1842] 实例A155:Co.156的制备

[1843] a-Int.312的合成:



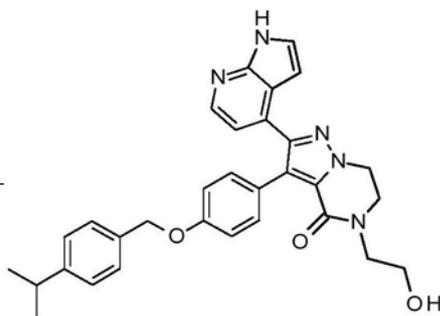
[1844] 在室温下, 在N<sub>2</sub>下, 向299 (264mg, 600 $\mu$ mol) 在DMSO ( ) 中的悬浮液中添加NaH 60% (28.8mg, 719 $\mu$ mol)。在室温下, 将该混合物搅拌2h, 并且添加(2-溴乙氧基)-叔-丁基二甲基硅烷 (154 $\mu$ L, 719 $\mu$ mol)。将该反应混合物在室温下搅拌2h。添加水和EtOAc。分离该有机层, 用饱和NaCl水溶液洗涤三次, 经MgSO<sub>4</sub>过滤并在真空下蒸发以给出368mg Int.312, 黄色油 (定量)。将粗Int.312照这样用在下一反应步骤中, 不经纯化。

[1845] b-Int.313的合成:



[1846] 在密封管中, 将312 (150mg, 251 $\mu$ mol)、7-氮杂吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (73.4mg, 301 $\mu$ mol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (213mg, 1.00mmol) 在1,4-二噁烷 (2.25mL) 和H<sub>2</sub>O (450 $\mu$ L) 中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。添加 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (20.5mg, 25.1 $\mu$ mol), 将混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫并且在80 $^{\circ}$ C下加热18小时。将DCM和水添加至该粗混合物中。将有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出300mg褐色油。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 12g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出107mg Int.313, 黄色油 (67%)。

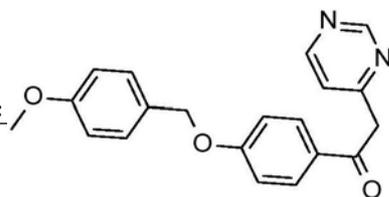
[1847] c-Co.156的合成:



[1848] 在0℃下,向313 (107mg, 0.168mmol) 在THF (4mL) 中的溶液中添加TBAF (252μL, 0.252mmol)。允许该反应混合物加热至室温并搅拌1h。将粗混合物用水和DCM稀释。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空下蒸发以给出90mg淡黄色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH, 15-40μm, 4g Grace, 流动相梯度:从DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出72mg无色油(82%),其从Et<sub>2</sub>O中结晶,并在真空下干燥以给出56mg Co.156,白色固体(64%)。m.p.:219℃(dsc)。

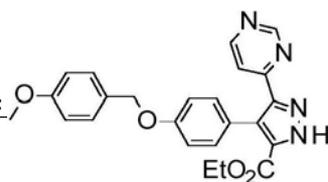
[1849] 实例A156:Co.157的制备

[1850] a-Int.314的合成:



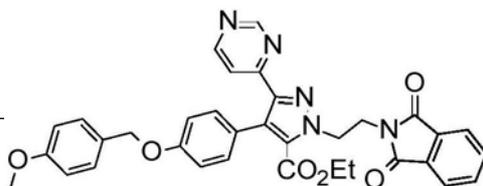
[1851] 在干燥的烧瓶中,在N<sub>2</sub>下,将乙基4-(4-甲氧基苄氧基)苯甲酸酯(2.00g, 6.99mmol)和4-甲基嘧啶(723mg, 7.68mmol)在干THF(10mL)中的溶液冷却至0℃,并且用LiHMDS(14.0mL, 14.0mmol)处理(经10min缓慢添加)。添加结束后,允许将反应混合物加热至室温,并且搅拌17h。然后将该反应混合物倾倒入10%NH<sub>4</sub>Cl溶液里(100mL)。将该混合物通过玻璃料过滤器进行过滤。将该沉淀物用水(2x50mL)进行洗涤,并且用Et<sub>2</sub>O(2x50mL)进行洗涤。将该固体溶于DCM和MeOH的混合物中。将该有机溶液经MgSO<sub>4</sub>干燥,并且在真空下蒸发以给出2.14g Int.314,白色固体(92%)。

[1852] b-Int.315的合成:



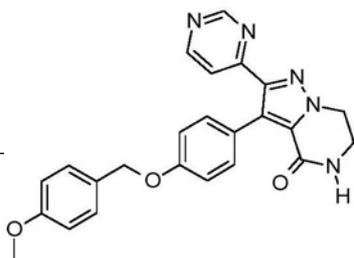
[1853] 在密封管中,向314(5.00g, 15.0mmol)在ACN(50mL)中的悬浮液中添加DBU(2.24mL, 15.0mmol)和重氮乙酸乙酯(2.67 mL, 25.4mmol)。将该混合物在60℃下加热2h,然后冷却至室温。在真空下除去溶剂,并且将该残余物在DCM中稀释。将该有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以给出5.32g褐色油。将该实验与另一批次(具有500mg 314,在相同条件下)合并,并且通过制备型LC(不规则SiOH, 15-40μm, 220g Grace, 流动相梯度:从DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥,以给出3.54g残余物。将该残余物溶解在DCM中,并且过滤沉淀物以给出2.30g Int. 315,黄色油。将该滤液通过制备型LC(不规则SiOH, 15-40μm, 80g Grace, 流动相梯度:从DCM 100%至DCM 50%, EtOAc 50%)纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发,以给出784mg Int.315,黄色油(总产量:4.32g, 44%)。

[1854] c-Int.316的合成:



[1855] 向315 (3.00g, 6.97mmol)、N-(2-羟基乙基)邻苯二甲酰亚胺 (1.60 g, 8.36mmol) 和二苯基膦聚苯乙烯 (2.79g, 8.36mmol) 在干THF (60mL) 中的悬浮液中添加DBAD (1.93g, 8.36mmol)。将该混合物在室温下搅拌20h, 然后通过玻璃料过滤, 并且用EtOAc洗涤。将滤液在真空下蒸发, 以给出8.20g黄色油。将该残余物通过制备型 LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 150g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 70%, 丙酮30%) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干燥, 以给出2.82g Int.316, 浅白色固体 (67%)。

[1856] d-Co.157的合成:

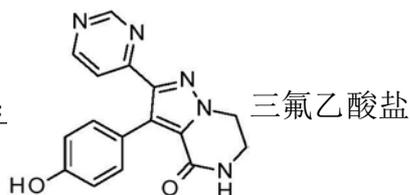


[1857] 向316 (2.82g, 4.67mmol) 在EtOH (50mL) 中的混合物中添加水合肼 (668 $\mu$ L, 7.01mmol), 并且将混合物加热至70 $^{\circ}$ C维持4h。将形成的沉淀物在玻璃料上进行过滤, 以给出1.84g白色固体, 该白色固体溶解于DCM/MeOH/EtOAc的混合物中, 并且将该沉淀物在玻璃料上进行过滤。将该固体用MeOH洗涤并干燥, 以给出986mg Co.157, 白色固体 (49%)。m.p.: 264 $^{\circ}$ C (dsc)。

[1858] 实例A157:Co.158的制备

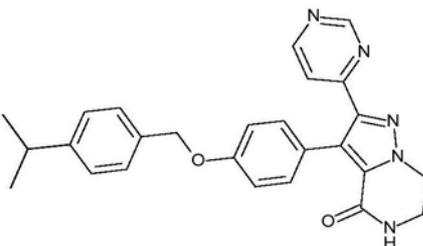
[1859] • 第一方法:

[1860] a-Int.317的合成:



[1861] 向密封管中的Co.157 (200mg, 0.468mmol) 在甲苯 (8mL) 中的溶液中添加TFA (1.00mL, 13.1mmol), 并且将混合物在75 $^{\circ}$ C下加热5h。在真空中蒸发黄色溶液, 并且将其与甲苯共蒸发3x。将黄色残余物在Et<sub>2</sub>O中进行研磨, 并且经玻璃料过滤以给出222mg的Int.317, 黄色固体 (定量产率, 三氟乙酸盐)。

[1862] b-Co.158的合成:

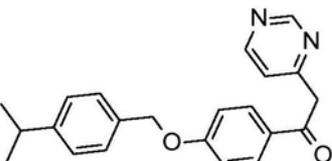


[1863] 向317 (100mg, 0.237mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98.4mg, 0.712mmol) 和8 (41.7 $\mu$ L, 0.249mmol)。将该混合物在50 $^{\circ}$ C下加热18h并回流18h。添加8 (20.0 $\mu$ L,

0.119mmol) 和 $K_2CO_3$  (16.4mg, 0.119mmol), 并且将该混合物回流60h。添加8 (20.0 $\mu$ L, 0.119mmol) 和 $K_2CO_3$  (16.4mg, 0.119mmol), 并且将该混合物回流18h。向残余物中添加DCM, 并且将有机层用水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并且在真空中蒸发以给出125mg的黄色残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则 $SiO_2$  15-40 $\mu$ m, 10g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 50%, 丙酮) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出46mg呈灰白色的残余物。再次使用制备型LC在 (不规则 $SiO_2$  15-40 $\mu$ m, 30g Merck, 流动相: 96% DCM, 4% MeOH, 0.1%  $NH_3$ aq) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出24mg的Co.158, 白色固体 (23%)。m.p.: 252 $^{\circ}C$  (DSC)。

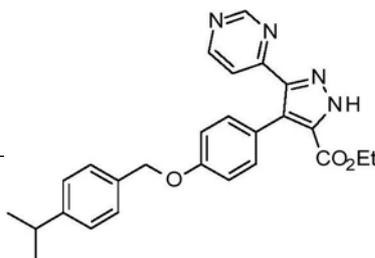
[1864] • 第二方法:

[1865] a-Int.318的合成:



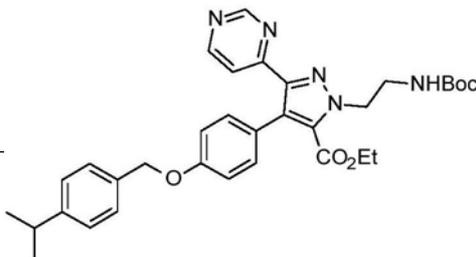
[1866] 在一个干燥烧瓶中并且在 $N_2$ 下, 将在干THF (118mL) 中的9 (16.8g, 59mmol) 和4-甲基嘧啶 (6.1g, 65mmol) 的溶液冷却至 0 $^{\circ}C$  并且使用LiHMDS (118mL, 118mmol) 滴加进行处理。允许该反应混合物加温至室温 (超过1h) 并且在此温度下搅拌17h。将该反应混合物倾倒入 $NH_4Cl$  (300mL) 的10%的水溶液中。将该混合物用 DCM萃取, 用 $MgSO_4$ 进行干燥, 并且进行浓缩。将残留物吸收于 $Et_2O$  中, 将固体进行过滤, 用 $Et_2O$ 进行洗涤, 并且干燥以给出19.2g的Int.318, 金色固体 (94%)。

[1867] b-Int.319的合成:



[1868] 将318 (23.7g, 68.4mmol) 在ACN (400mL) 中的悬浮液用 DBU (17.4mL, 116mmol) 进行处理, 然后用重氮乙酸乙酯 (11.5mL, 109mmol) 进行处理。将该反应混合物在室温下搅拌3h。然后将该反应混合物倾倒入 $NaHCO_3$ 的饱和溶液中, 并且用 $EtOAc$ 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 并且在真空中蒸发以给出黑色油。将该油通过制备型LC (不规则 $SiO_2$  15-40 $\mu$ m, 220g, Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 98%, MeOH 2%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出21.1g的Int.319 (收率: 70%)。

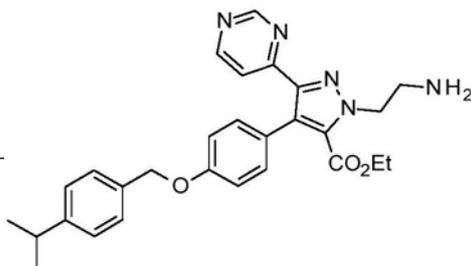
[1869] c-Int.320的合成:



[1870] 将在干THF (250mL) 中的319 (13.8g, 31.2mmol) 和BOC-甘氨酸 (7.24mL, 46.8mmol) 中的溶液用二苯基膦基聚苯乙烯 (14.6 g, 46.8mmol) 进行处理, 然后用DBAD (10.8g,

46.8mmol) 进行处理。将该反应混合物在室温下在N<sub>2</sub>下搅拌17h。将该粗混合物通过Celite® 过滤,并且在真空中蒸发以给出黑色油。将该油通过制备型 LC(不规则SiOH 15-40μm, 220g, Grace, 干法装载, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 96%, MeOH 4%) 进行纯化。收集级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出16.6g的棕色油(该油包含2种异构体)。将该油通过制备型 LC(固定相: 不规则SiOH 20-45μm 450g MATREX, 流动相: 从NH<sub>4</sub>OH/DCM/iPrOH 0.2/98/2到NH<sub>4</sub>OH/DCM/iPrOH 0.3/97/3的梯度) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出8.40g的Int. 320, 橘色固体(46%)。

[1871] d-Int. 321的合成:



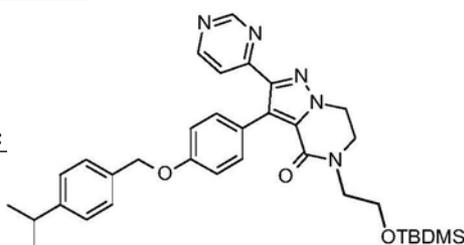
[1872] 将320(3.7g, 6.3mmol) 和HCl 3N(10.5mL, 32mmol) 在 ACN(110mL) 中的混合物在80 °C下搅拌2h。将该混合物进行浓缩, 然后添加饱和水性NaHCO<sub>3</sub>(200mL), 并且将混合物在室温下搅拌 15min, 用DCM萃取, 干燥, 并蒸发至干燥, 以给出3.05g的Int. 321 (99%)。将得到的黄色固体就这样用于下一步骤中。

[1873] e-Co. 158的合成:

[1874] 向321(1.62g, 3.3mmol) 在MeOH(100mL) 中的溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.4g, 17mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌3天。将该混合物过滤, 收集白色固体, 用Et<sub>2</sub>O进行洗涤并且干燥以给出1.07 g的Co. 158(73%)。m. p.: 259 °C (dsc)。

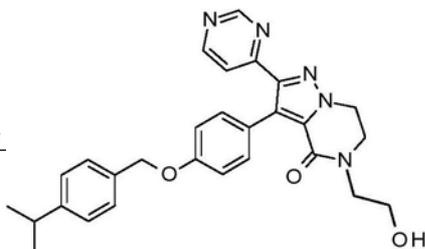
[1875] 实例A158: Co. 159的制备

[1876] a-Int. 322的合成:



[1877] 在室温下在N<sub>2</sub>下, 将NaH 60% (68mg, 1.7mmol) 缓慢添加至 Co. 158(0.50g, 1.1mmol) 在DMF(6.8mL) 中的悬浮液中。将混合物搅拌2h, 然后添加(2-溴甲氧基)-叔丁基-丁基二甲基硅烷(0.28 mL, 1.4mmol) 并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水并且将混合物在减压下浓缩。将该残余物吸收于EtOAc中并且用盐水洗涤 5x。将有机层进行干燥, 过滤和浓缩以给出0.68g的Int. 322(黄色油; 定量), 将其按这样用于下一步骤中。

[1878] b-Co. 159的合成:

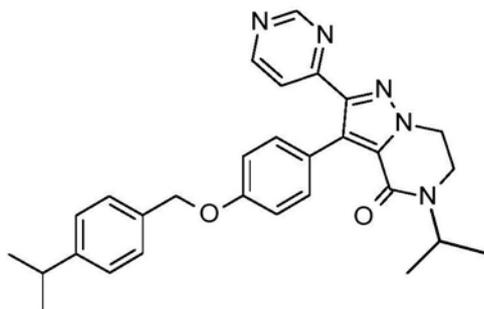


[1879] 在室温下, 将TBAF(1.4mL, 1.4mmol) 滴加至322(0.68g, 1.1mmol) 在THF(11mL) 中

的溶液中。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物进行浓缩,并且将该残余物通过制备型LC(规则SiOH, 30 $\mu$ m, 25g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 95/5/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并且蒸发溶剂直至干燥,以给出450mg无色油,该无色油从Et<sub>2</sub>O中结晶。将形成的白色固体进行过滤,洗涤并且干燥,以给出0.42g的Co.159,白色固体(77%)。m.p.:160 $^{\circ}$ C (dsc)。

[1880] 实例A159:Co.160的制备

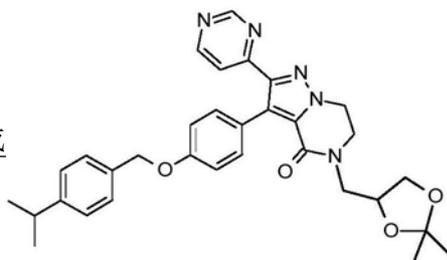
[1881]



[1882] 在室温下在N<sub>2</sub>下,将NaH 60% (41mg, 1.0mmol) 缓慢添加至 Co.158 (0.30g, 0.68mmol) 在DMSO (3.8mL) 中的悬浮液中。将混合物搅拌2h (直至在烧瓶中观察到溶液), 然后添加2-碘丙烷 (75  $\mu$ L; 0.75mmol), 并且搅拌过夜。添加水, 并且将不溶性物质进行过滤, 溶解在DCM和MeOH中, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并且蒸发直至干燥, 以给出300mg的白色固体。将该残余物通过制备型LC(规则SiOH, 30 $\mu$ m, 25g Interchim, 流动相梯度:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 从98/2/0.1 到96/4/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并且蒸发溶剂直至干燥, 以给出125mg的无色油。将该油吸收于Et<sub>2</sub>O, 进行浓缩并且干燥, 以给出121mg的Co.160, 白色固体(37%)。m.p.:166 $^{\circ}$ C (dsc)。

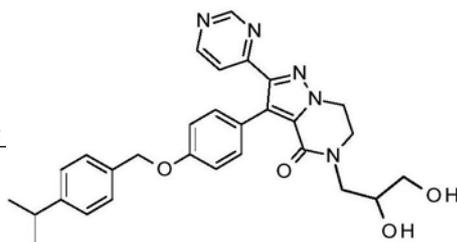
[1883] 实例A160:Co.161a和Co.161的制备

[1884] a-Co.161a的合成



[1885] 向Co.158 (300mg, 0.683mmol) 在DMSO (5.4mL) 中的悬浮液中添加NaH 60% (41.0mg, 1.02mmol)。将混合物在室温下进行搅拌4h以得到透明黄色溶液, 并且添加2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基对甲苯磺酸酯 (215mg, 0.751mmol)。将溶液在50 $^{\circ}$ C下加热20h。添加DCM和水, 将有机层分离、干燥、过滤并且在真空中蒸发。将残余物 (670mg) 通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 30g Merck, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂以给出260mg的Co.161a (60%)。

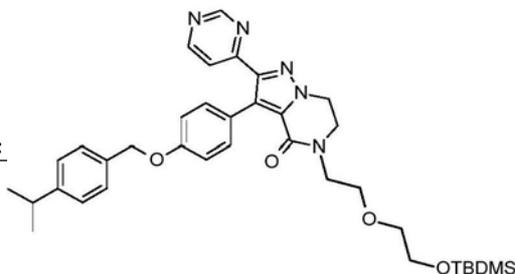
[1886] b-Co.161的合成:



[1887] 将Co.161a (210mg, 379 $\mu$ mol) 和HCl 3N (632 $\mu$ L, 1.90mmol) 在1,4-二噁烷(8mL) 中的溶液在室温下搅拌1h。将混合物倾倒入 NaHCO<sub>3</sub>的饱和水性溶液中并用DCM萃取。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发以给出190mg的Co.161,白色固体(98%)。m.p.:209°C (DSC)。

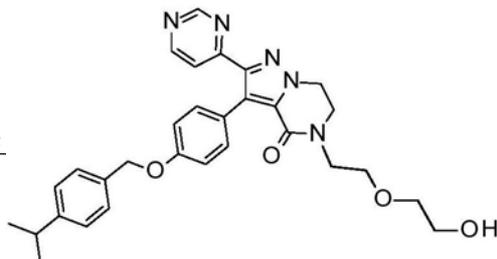
[1888] 实例A161:Co.162的制备

[1889] a-Int.324的合成:



[1890] 在室温下在N<sub>2</sub>下,向Co.158 (150mg, 341 $\mu$ mol) 在DMSO (2 mL) 中的悬浮液中缓慢添加NaH 60% (20.5mg, 512 $\mu$ mol)。将混合物在室温下搅拌2h直至完全溶解,然后添加在DMSO (500 $\mu$ L) 中的叔丁基-丁基 (2-(2-氯乙氧基) 乙氧基) 二甲基甲硅烷 (245mg, 1.02 mmol)。将该溶液在80°C下加热,随后冷却至室温,并且添加水和 DCM。分离有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出 640mg的Int.324,将其按照原样没有纯化而用于下一步骤中。

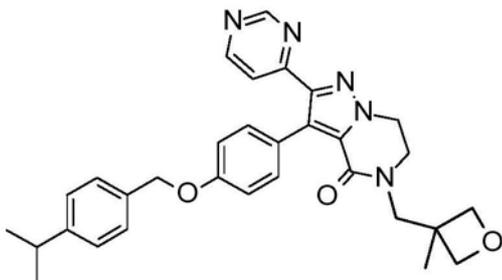
[1891] b-Co.162的合成:



[1892] 在0°C向324 (220mg, 0.343mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加TBAF (514 $\mu$ L, 0.514mmol), 并且将该溶液在0°C下搅拌2h,然后在室温下搅拌18h。用水和DCM稀释该溶液,分离有机层,用NaCl的饱和水溶液洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,滤出并在真空中蒸发,以给出266mg。将残余物通过制备型LC (固定相:稳定性二氧化硅5 $\mu$ m 150x30.0mm,流动相梯度:从50%庚烷,3%MeOH(+10% NH<sub>4</sub>OH), 47%EtOAc到25%MeOH(+10%NH<sub>4</sub>OH), 75%EtOAc) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出119mg,无色油(66%)。将化合物稀释于最少的DCM中,并且添加戊烷直至沉淀。将混合物在真空中蒸发,以给出114mg的Co.162,灰白色固体(63%)。

[1893] 实例A162:Co.163的制备

[1894]

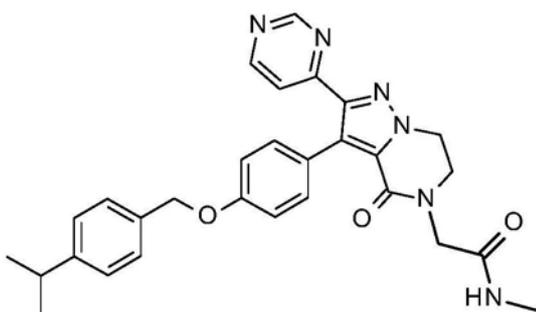


[1895] 在室温下在N<sub>2</sub>下,将NaH 60% (55mg, 1.4mmol) 缓慢添加至Co.158 (0.40g, 0.91mmol) 在DMSO (5.0mL) 中的悬浮液中。将混合物搅拌2h(直至完全溶解),然后添加2-(氯甲基)-2-甲基-1,3-环氧丙烷 (110 $\mu$ L, 1.0mmol), 然后在室温下搅拌过夜。添加水并将不溶

解物过滤,溶解在DCM中,经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发直至干燥,以给出620mg,白色固体。将该残余物通过制备型LC(规则SiO<sub>2</sub>, 30 $\mu$ m,25g Interchim,流动相梯度:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH,从98/2/0.1 到96/4/0.1)进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出 450mg,无色油。将该残余物通过制备型LC在(不规则15-40 $\mu$ m 50g Merck,流动相:0.1%NH<sub>4</sub>OH,97%DCM,3%MeOH)进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥的300mg,将其通过非手性SFC在(2-乙基吡啶6 $\mu$ m 150x21.2mm,流动相:85%CO<sub>2</sub>,15%MeOH)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出260mg的Co. 163,白色固体(55%)。

[1896] 实例A163:Co.164的制备

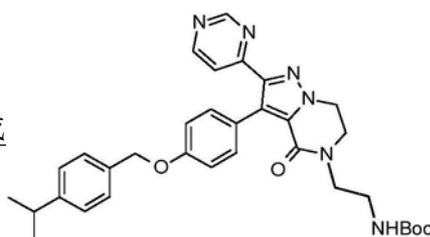
[1897]



[1898] 在室温下在N<sub>2</sub>下,向Co.158(300mg,0.683mmol)在DMF(6mL)中的悬浮液中添加NaH 60%(41.0mg,1.02mmol)。将混合物在室温下搅拌直至混合物完全溶解(2h)。然后添加2-溴-N-甲基乙酰胺(124mg,0.819mmol),然后将溶液在室温下搅拌3h。添加EtOAc和水,分离有机层用NaCl的饱和水溶液进行洗涤(两次),经MgSO<sub>4</sub>干燥,滤出并在真空中蒸发。将残余物(382mg)通过制备型LC(不规则SiO<sub>2</sub> 15-40 $\mu$ m,12g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 80%,iPrOH 20%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出222mg的无色膜,静置结晶。将沉淀经玻璃料过滤,以给出白色固体(159mg)的Co.164(46%)。m.p.:97°C和157°C(DSC)。

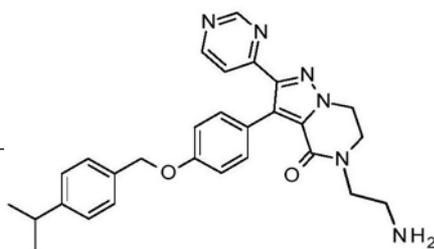
[1899] 实例A164:Co.165a和Co.165的制备

[1900] a-Co.165a的合成



[1901] 在室温下在N<sub>2</sub>下,将NaH 60%(55mg,1.4mmol)缓慢添加至Co.158(0.4g,0.91mmol)在干DMSO(5mL)中的悬浮液中。将混合物搅拌2h,然后添加Boc-1-氨基-2-溴乙烷(224mg,1.0mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3天。添加水,并且将不溶性的溶液进行过滤,溶解在DCM和MeOH中,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并且蒸发直至干燥,以给出550mg的Co.165a作为粗混合物(带起始材料的混合物),将其按照原样用于下一反应步骤。

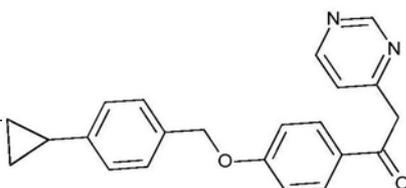
[1902] b-Co.165的合成:



[1903] 将Co.165a (550mg, 0.94mmol) 和HCl 3N (1.6mL, 4.7mmol) 在ACN (17mL) 中的混合物在80℃下搅拌2h。将该混合物进行浓缩, 然后添加饱和水性NaHCO<sub>3</sub> (200mL), 并且将混合物在室温下搅拌15Min, 用DCM萃取、干燥、过滤和浓缩。将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30μm, 25g Interchim, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 从95/5/0.1到80/20/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并且蒸发溶剂直至干燥, 以给出258mg的无色油。将该油吸收于Et<sub>2</sub>O, 进行浓缩并干燥, 以给出210mg的Co.165, 白色固体 (46%)。

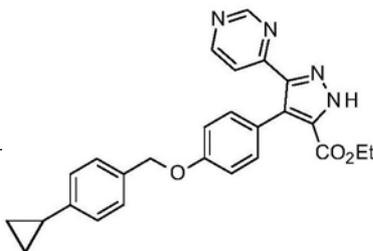
[1904] 实例A165:Co.166的制备

[1905] a-Int.326的合成:



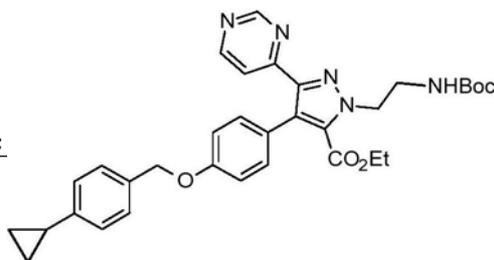
[1906] 在一个干燥烧瓶中并且在N<sub>2</sub>下, 将在干THF (90mL) 中的34 (12.6g, 45mmol) 和4-甲基嘧啶 (4.6g, 49mmol) 的溶液冷却至 0℃并且使用LiHMDS (90mL, 90mmol) 滴加进行处理。允许该反应混合物加温至室温 (超过1h) 并且在此温度下搅拌17h。将该反应混合物倾倒入NH<sub>4</sub>Cl (400mL) 的10%的水溶液中。将该混合物用 DCM萃取, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将残留物吸收于Et<sub>2</sub>O中, 将固体进行过滤, 用Et<sub>2</sub>O进行洗涤, 并且干燥以给出13g的Int. 326, 黄色固体 (85%)。

[1907] b-Int.327的合成:



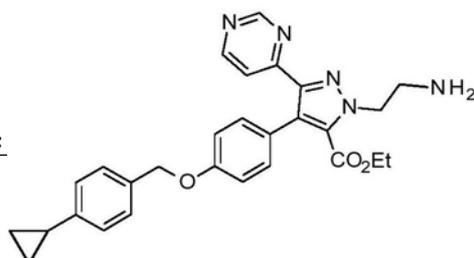
[1908] 向326 (13g, 38mmol) 在ACN (135mL) 中的悬浮液中添加DBU (5.6mL, 38mmol) 和重氮乙酸乙酯 (6.7mL, 64mmol)。将该混合物在60℃下加热3h, 随后冷却至室温。在真空中去除溶剂并将残余物稀释于EtOAc中。将该有机层用NaHCO<sub>3</sub> (2\*500mL) 的饱和水性溶液进行洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 滤出并在真空中蒸发, 以给出19g的棕色残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μm, 330g GraceResolv™, 流动相梯度, 从DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 100/0/0到97/3/0.1) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂, 以给出 7.16g的Int. 327, 棕色固体 (43%), 以原样用于下一步骤中。

[1909] c-Int.328的合成:



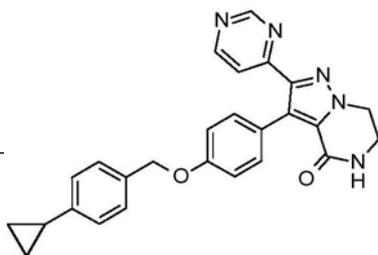
[1910] 向327 (7.16g, 16mmol)、Boc-甘氨酸 (3.9g, 24mmol) 和二苯基膦基聚苯乙烯 (7.6g, 24mmol) 在干THF (210mL) 中的悬浮液中添加DBAD (5.6g, 24mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将该溶液通过 **Celite®** 垫过滤, 并将聚合物用EtOAc洗涤, 并且将滤液在真空中蒸发。将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30 $\mu$ m, 330 g GraceResolv™, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 从100/0/0到 97/3/0.1) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出 4.13g的Int.328, 棕色固体 (粗的)。

[1911] d-Int.329的合成:



[1912] 将328 (4.13g, 7.1mmol) 和HCl 3N (11.8mL, 35mmol) 在 ACN (125mL) 中的溶液在80℃下搅拌2h。将该混合物进行浓缩, 然后添加饱和水性NaHCO<sub>3</sub> (200mL), 并且将混合物在室温下搅拌 15min, 用DCM萃取、干燥、过滤和浓缩, 以给出3.44g的Int.329, 橘色油 (定量)。将残余物按这样用于下一步骤中。

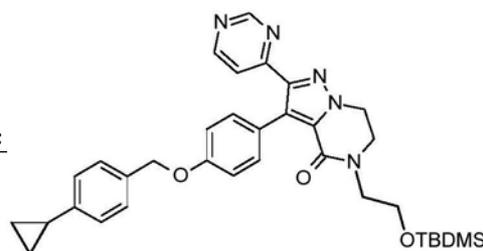
[1913] e-Co.166的合成:



[1914] 向329 (3.44g, 7.1mmol) 在MeOH (203mL) 中的溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.6g, 14mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物进行过滤。收集白色固体, 用Et<sub>2</sub>O进行洗涤并干燥, 以给出 1.66g的Co.166, 白色固体 (53%)。M.p.: 268℃ (dsc)。

[1915] 实例A166:Co.167的制备

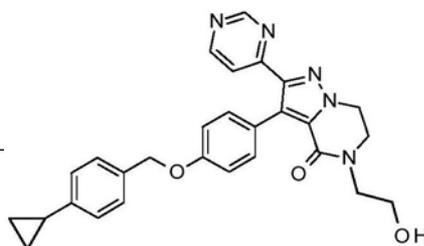
[1916] a-Int.330的合成:



[1917] 在室温下在N<sub>2</sub>下, 将NaH 60% (77mg, 1.9mmol) 缓慢添加至 Co.166 (0.56g, 1.3mmol) 在DMF (7.6mL) 中的悬浮液中。将混合物搅拌2h, 随后添加 (2-溴甲氧基)-叔丁基-

丁基二甲基硅烷 (0.32 mL, 1.5mmol) 并搅拌过夜。添加水并且将混合物在减压下浓缩。将该残余物吸收于 EtOAc 中并且用盐水洗涤 5x。将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并浓缩, 以给出 0.76g 的 Int. 330, 黄色油 (定量: Int. 330 的 80% 和 Co. 167 的 20%)。将混合物按这样用于下一脱保护步骤中。

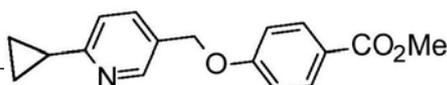
[1918] b-Co. 167 的合成:



[1919] 在室温下, 将 TBAF (1.5mL, 1.5mmol) 滴加至 330 (0.76g, 1.3mmol) 在 THF (12.5mL) 中的溶液中。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物进行浓缩, 并且将该残余物通过制备型 LC (规则 SiOH, 30 $\mu$ m, 25g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并且蒸发溶剂直至干燥, 以给出无色油, 该无色油从 Et<sub>2</sub>O 中结晶。将形成的白色固体进行过滤, 洗涤并且干燥, 以给出 0.49g 的 Co. 167 (80%)。

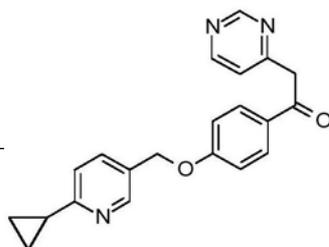
[1920] 实例 A167: Co. 168 的制备

[1921] a-Int. 331 的合成:



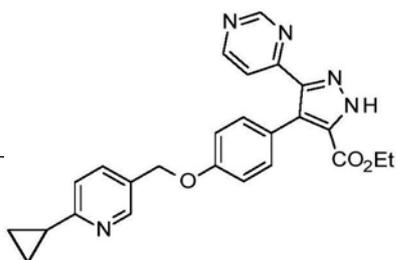
[1922] 在 N<sub>2</sub> 氛围下, 向 4-羟基苯甲酸甲酯 (6.9g, 45mmol)、29 (6.7 g, 45mmol) 和 PPh<sub>3</sub> (11.8g, 45mmol) 在 THF (275mL) 中的溶液中添加 DBAD (10.3g, 45mmol) 并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在真空中蒸发, 以给出无色油 (40g), 该无色油通过制备型 LC (不规则 SiOH 15-40 $\mu$ m, 330g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相: 庚烷/EtOAc 85/15) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂, 以给出 20.2g, 白色固体。将该固体通过制备型 LC (固定相: 不规则 SiOH 20-45  $\mu$ m 450g MATREX, 流动相: 65% 庚烷, 2% MeOH, 33% EtOAc) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂, 以给出 7.5g 的 Int. 331 白色固体 (59%)。

[1923] b-Int. 332 的合成:



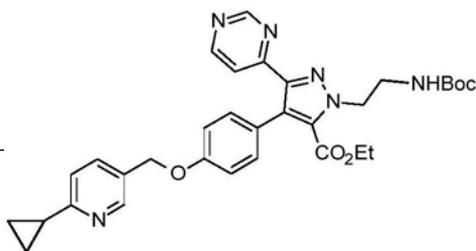
[1924] 在一个干燥烧瓶中并且在 N<sub>2</sub> 下, 将在干 THF (53mL) 中的 331 (7.5g, 26mmol) 和 4-甲基嘧啶 (2.7g, 29mmol) 的溶液冷却至 0 $^{\circ}$ C 并且使用 LiHMDS (53mL, 53mmol) 滴加进行处理。允许该反应混合物加温至室温 (超过 1h) 并且在此温度下搅拌 17h。将该反应混合物倾倒入 NH<sub>4</sub>Cl (300mL) 的 10% 的水溶液中。将该混合物用 DCM 萃取, 用 MgSO<sub>4</sub> 进行干燥, 并且进行浓缩。将残留物吸收于 Et<sub>2</sub>O 中, 将固体进行过滤, 用 Et<sub>2</sub>O 进行洗涤, 并且干燥以给出 8.0g 的 Int. 332, 金色固体 (87%)。

[1925] c-Int.333的合成:



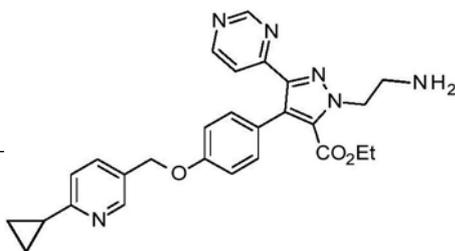
[1926] 向332 (8.0g, 23mmol) 在ACN (73mL) 中的悬浮液中添加 DBU (5.9mL, 39mmol) 和重氮乙酸乙酯 (3.9mL, 37mmol)。将混合物在室温下搅拌1h, 随后冷却至室温。在真空中去除溶剂并将残余物稀释于DCM中。将该有机层用NaHCO<sub>3</sub>的饱和水性溶液进行洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 滤出并在真空中蒸发。将该残余物通过制备型 LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 220g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度, 从 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 100/0/0到95/5/0.1) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂, 以给出7.7g的Int.333, 棕色油 (带杂质)。

[1927] d-Int.334的合成:



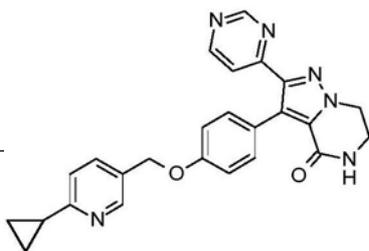
[1928] 向333 (7.7g, 17mmol)、Boc-甘氨酸 (3.1g, 19mmol) 和二苯基膦苯乙烯 (6.0g, 19mmol) 在THF (226mL) 中的悬浮液中添加 DBAD (4.4g, 19mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。将该溶液通过Celite<sup>®</sup>垫过滤, 并将聚合物用EtOAc洗涤, 并且将滤液在真空中蒸发。将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30 $\mu$ m, 220g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 从100/0/0到 97/3/0.1) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出6.0g的Int.334, 黄色油 (59%)。

[1929] e-Int.335的合成:



[1930] 将334 (6.0g, 10mmol) 和HCl 3N (17mL, 53mmol) 在ACN (182mL) 中的溶液在80 $^{\circ}$ C下搅拌2h。将该混合物进行浓缩, 然后添加饱和水性NaHCO<sub>3</sub> (200mL), 并且将混合物在室温下搅拌15min, 用DCM萃取、干燥、过滤并浓缩, 以给出4.2g的Int.335 (混合物 Int.335和Co.168)。将得到的红色固体就这样用于下一步骤中。

[1931] f-Co.168的合成:

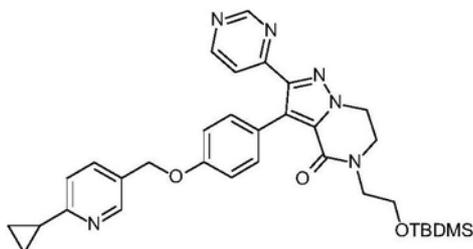


[1932] 向335 (4.2g, 8.7mmol) 在MeOH (250mL) 中的溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14g, 43mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物进行过滤。收集白色固体, 用Et<sub>2</sub>O进行洗涤并干燥, 以给出 2.6g 的白色固体 (68%)。将2.6g的300mg吸收于DCM中并用盐水洗涤两次。然后, 将有机层用MgSO<sub>4</sub>进行干燥、过滤和浓缩, 以给出白色固体, 将该白色固体在Et<sub>2</sub>O中研磨。将白色固体进行过滤和干燥, 以给出250mg的Co. 168, 白色固体。m.p.: 254°C (dsc)。

[1933] 实例A168: Co. 169的制备

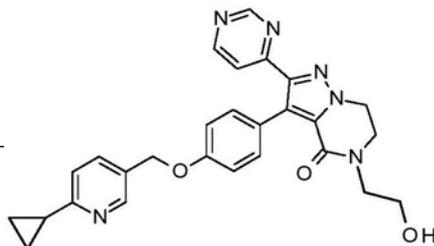
[1934] a-Int. 336的合成:

[1935]



[1936] 在室温下在N<sub>2</sub>下, 将NaH 60% (55mg, 1.4mmol) 缓慢添加至 Co. 168 (0.40g, 0.91mmol) 在干DMF (5.4mL) 中的悬浮液中。将混合物搅拌2h, 然后添加(2-溴甲氧基)-叔丁基-丁基二甲基硅烷 (0.23 mL, 0.1mmol) 并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水并且将混合物在减压下浓缩。将该残余物吸收于EtOAc中并且用盐水洗涤 5x。将有机层用MgSO<sub>4</sub>进行干燥、过滤和浓缩, 以给出0.47g的Int. 336 (Int. 336 (30%) 和Co. 169 (70%) 的混合物)。将粗混合物按这样用于脱保护步骤中。

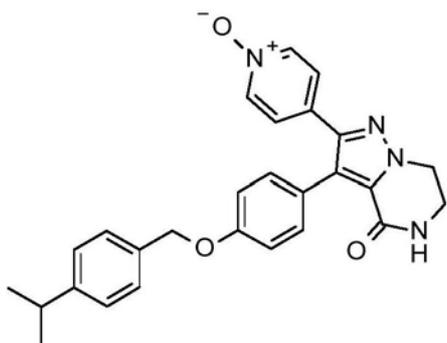
[1937] b-Co. 169的合成:



[1938] 在室温下, 将TBAF (0.95mL, 0.95mmol) 滴加至混合物336 (0.47g) 在THF (7.7mL) 中的溶液中。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物进行浓缩, 并且将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30μm, 25g GraceResolv™, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0.1) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂, 以给出340mg的无色油。该油通过非手性SFC (固定相: 氨基6μm 150x21.2mm, 流动相: 80%CO<sub>2</sub>, 20%MeOH) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂, 以给出206mg的白色固体。将固体在Et<sub>2</sub>O中研磨、过滤、洗涤并干燥, 以给出0.19g的Co. 169, 白色固体 (50%)。m.p.: 143°C (dsc)。

[1939] 实例A169: Co. 170的制备

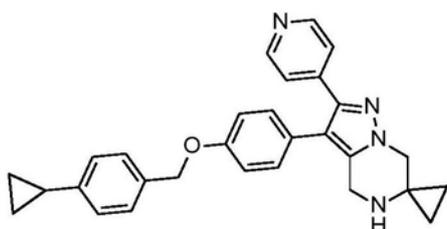
[1940]



[1941] 在0℃向Co.1 (133mg, 0.303mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中分批添加3-氯过氧苯甲酸 (157mg, 0.91mmol)。允许该反应混合物加温至室温并搅拌过夜。用DCM稀释该混合物, 并且用10%的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液进行洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中蒸发。将残余物 (225mg) 通过制备型LC (规则SiOH 50μm, 24g Grace, 干法装载, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 90%, MeOH 10%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出88mg 的Co.170, 白色固体 (64%)。

[1942] 实例A170: Co.171的制备

[1943]

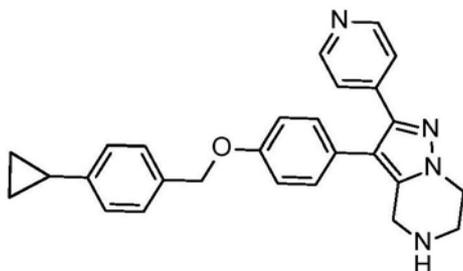


[1944] 将LAH (98.5mg, 2.59mmol) 添加至Co.5 (200mg, 0.432mmol) 在无水乙二醇二甲醚 (8mL) 中的溶液中。将该反应混合物在60℃下加热8h并用水 (100μL, 非常缓慢地加入) 淬灭, 并且加入3N的 NaOH (100μL) 溶液。添加Et<sub>2</sub>O, 并将粗化合物经玻璃料过滤。将沉淀用Et<sub>2</sub>O进行洗涤, 并将滤液在真空中蒸发, 以给出330mg, 黄色残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 24g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 50%, 丙酮) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出118mg的Co.171, 白色固体 (49%)。m.p.: 152℃ (DSC)。

[1945] 实例A171: Co.172的制备

[1946] ■ 第一方法

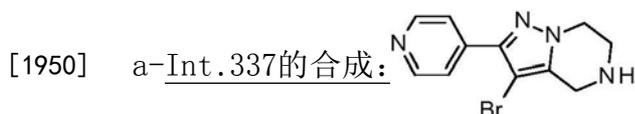
[1947]



[1948] 将Co.4 (150mg, 0.344mmol) 在干THF (15mL) 中的溶液用 LAH (52mg, 1.37mmol) 进行处理。将该反应混合物在室温下搅拌 18h, 然后通过添加水 (75μL, 非常缓慢地加入)、NaOH (75μL) 的3N溶液和水 (250μL) 进行淬灭。将粗混合物经玻璃料过滤, 并将滤液吸收于EtOAc, 干燥、过滤并在真空中蒸发, 以得到130mg, 白色固体。将该残余物通过制备型LC (不

规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 50g, Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 90%, MeOH 10%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出82mg的Co.172, 白色固体 (56%)。m.p.: 215 $^{\circ}$ C (DSC)。

[1949] ■ 第二方法

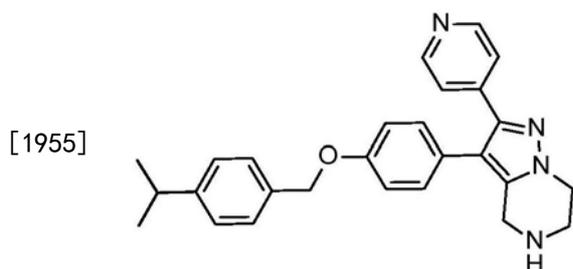


[1951] 将2-吡啶-4-基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪 (3.98g, 19.9mmol) 在HOAc (80mL) 中的溶液用N-溴代琥珀酰亚胺 (3.89g, 21.9mmol) 进行处理并在室温下搅拌2h。将粗混合物吸收于K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%的溶液里, 并稀释于DCM中。将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并在真空中蒸发。将粗混合物与甲苯共蒸发 (2次), 以给出8.11g, 黄色油。将该油溶解在DCM和形成的沉淀中, 以给出760mg的Int.337, 黄色固体 (14%)。将滤液在真空中浓缩, 并通过制备型LC (不规则SiOH 15-40  $\mu$ m, 30g, Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 90%, MeOH 10%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂, 以给出3.30g的Int.337, 黄色固体 (59%)。(总产量: 73%)。

[1952] b-Co.172的合成:

[1953] 在密封管中, 将337 (379mg, 1.36mmol)、32 (951mg, 2.72 mmol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.15g, 5.43mmol) 在1,4-二噁烷 (7mL) 和H<sub>2</sub>O (2.4mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (111mg, 0.136mmol), 并将反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。然后将密封管密封并将反应混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌17h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水 (一次) 和盐水 (两次) 洗涤。将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中蒸发, 以给出1.30g, 棕色油。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 50g, Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出350mg, 白色固体, 将其在Et<sub>2</sub>O中研磨。在真空中去除上清液并将固体进行干燥, 以给出320mg。将该产物通过制备型LC (在球形SiOH 10 $\mu$ m 60g PharmPrep Merck上, 流动相梯度: 从DCM 98%, MeOH 2%到DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。收集纯的级分, 并蒸发溶剂直至干燥, 以给出210mg的Co.172, 白色固体 (37%)。m.p.: 209 $^{\circ}$ C (DSC)。

[1954] 实例A172:Co.173的制备

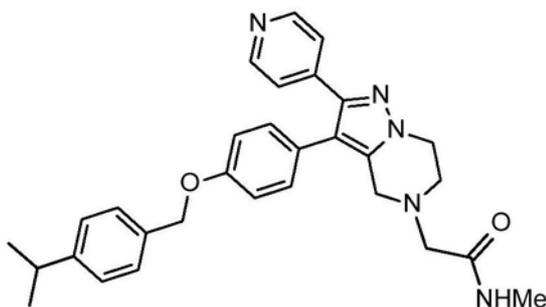


[1956] 向Co.1 (330mg, 0.753mmol) 在干THF (17mL) 中的溶液中添加LAH (114mg, 3.01mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌20h, 然后通过添加水 (214 $\mu$ L, 非常缓慢地加入)、3N的NaOH (214 $\mu$ L) 的溶液和水 (642 $\mu$ L) 进行淬灭。将粗混合物经玻璃料过滤, 将滤饼用EtOAc进行洗涤, 并将滤液在真空中蒸发, 以得到300mg的白色固体, 将该白色固体通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 30g Merck, 流动相梯度: DCM/MeOH从100/0到90/10) 进行纯化。

收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出185mg的Co.173,白色固体(58%)。m.p.:194°C(DSC)。

[1957] 实例A173:Co.174的制备

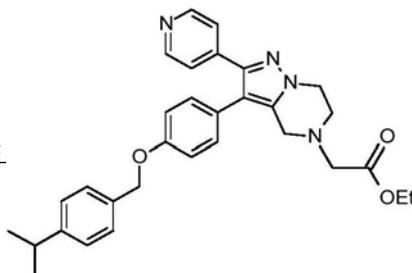
[1958]



[1959] 在室温下,将2-溴-N-甲基乙酰胺(0.252g,1.66mmol)添加至 Co.173(0.4g,0.923mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.255g,1.85mmol)在DMF(6mL)中的溶液中。将该反应混合物在室温下进行搅拌16h,并且随后添加水和EtOAc。将有机层用盐水进行洗涤,分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,以给出574mg。将该残余物与另一批(在相同的条件中的0.2g的Co.173)进行合并,并通过制备型LC在(不规则15-40μm 30g Merck,流动相:0.5%NH<sub>4</sub>OH,96%DCM,4% MeOH)上进行纯化。收集纯的级分并在真空中去除溶剂,以给出340 mg(从DIPE中结晶),过滤并干燥,以给出279mg的Co.174(40%)。m.p.:185°C(dsc)。

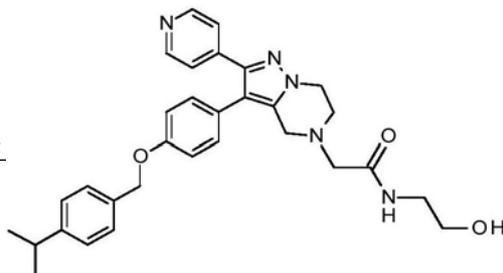
[1960] 实例A174:Co.175的制备

[1961] a-Int.338的合成:



[1962] 在室温下,将溴乙酸乙酯(276μL,2.49mmol)添加至Co.173(600mg,1.39mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(383mg,2.77mmol)在DMF(9mL)中的溶液中。将该反应混合物在55°C下搅拌2h,然后添加水和EtOAc。将有机层用盐水进行洗涤,分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到850mg的Int.338,红色油(粗的),将其按照原样用于下一反应步骤。

[1963] b-Co.175的合成:



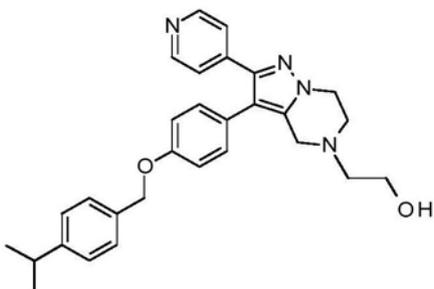
[1964] 在密封管中,将338(850mg,1.67mmol)、乙醇胺(5.0m,83.2mmol)和氯化镁水合物(475mg,4.99mmol)在1,4-二噁烷(10 mL)中的混合物180°C下加热,使用功率输出范围从0至400W的一个单模微波(微波反应器引发者60(Biotage Initiator EXP 60)加热1h[固定的保持时间]。将水和EtOAc添加至混合物中将该有机层用盐水洗涤,分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发。将残余物(500 mg,棕色油)通过制备型LC(不规则SiO<sub>2</sub> 15-40μm,80g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 92%,MeOH 8%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶

剂,以给出280mg,黄色油,将其稀释于最少量的MeOH中并在Et<sub>2</sub>O中研磨。将上清液去除,并将形成的固体在真空中进行干燥,以给出250mg的Co.175,白色固体。m.p.:189°C (DSC)。

[1965] 实例A175:Co.176的制备

[1966] ■ 第一方法

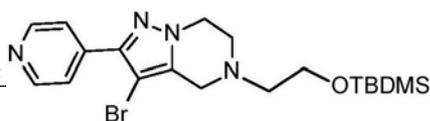
[1967]



[1968] 在室温下,添加(2-溴甲氧基)-叔丁基-丁基二甲基硅烷(0.133m, 0.612mmol)至Co.173(200mg,0.471mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.131m,0.942mmol)在DMF(2.5mL)中的搅拌溶液中。将该反应混合物在60°C下搅拌43h。然后,在室温下进一步添加(2-溴甲氧基)-叔丁基-丁基二甲基硅烷(31μ,0.141mmol),并将反应混合物在60°C下搅拌16h。将该粗材料溶解在水中,并用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出250mg,油。然后在室温下将该油溶解在THF(3mL)中,并添加TBAF(0.942mL, 0.942mmol)。将该反应混合物在室温下进行搅拌4h。将该粗材料稀释于MeOH/DCM 8/92的混合物中并添加水。将有机相进行分离,用盐水进行洗涤(两次),经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发。将残余物(348mg)通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,12g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 88%,MeOH 12%)进行纯化。将希望的级分合并,并且在真空中去除溶剂。将残余物(307mg)溶解在MeOH/DCM 2/98的混合物中,并添加水。将有机相进行分离,用盐水进行洗涤(两次),经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤和在真空中蒸发,以给出108mg,淡棕色固体。将固体溶解EtOAc中并添加水。将有机相进行分离,用盐水进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出油。将该油用戊烷/MeOH 70/30的溶液进行研磨,并将溶剂在真空中去除,以得到105mg的Co.176,淡棕色固体(48%)。

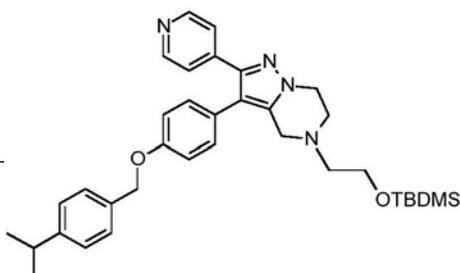
[1969] ■ 第二方法

[1970] a-Int.339的合成:



[1971] 在室温下,将(2-溴甲氧基)-叔丁基-丁基二甲基硅烷(1.2m,5.73 mmol)添加至337(1.00g,3.58mmol)和Et<sub>3</sub>N(1m,7.17mmol)在DMF(20mL)中的搅拌溶液中。将该反应混合物在60°C下搅拌18h。将该粗材料溶解在水中,并用EtOAc萃取。将有机相用盐水进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出2.00g,棕色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,50g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%,MeOH 5%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出1.00g,无色油。将该油溶解在水中,并用EtOAc萃取。将有机相用盐水进行洗涤(两次),经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出690mg的Int.339,无色油(44%)。

[1972] b-Int. 340的合成:



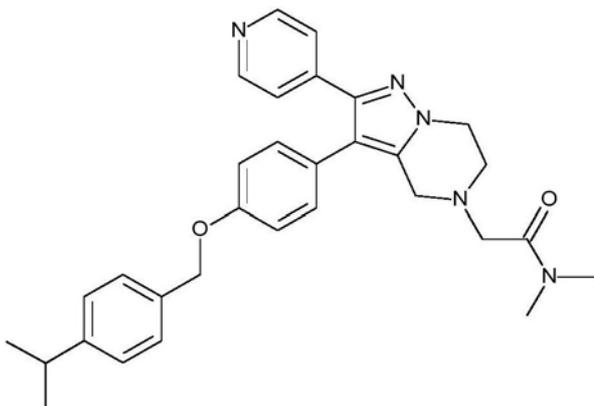
[1973] 在密封管中,将339 (400mg, 0.914mmol)、5 (644mg, 1.83mmol) 和 $K_3PO_4$  (777mg, 3.66mmol) 在1,4-二噁烷 (4mL) 和 $H_2O$  (1.4mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 吹扫。添加 $PdCl_2$  (dppf) (75mg, 91.4 $\mu$ mol), 并将反应混合物再次用 $N_2$ 吹扫。然后将密封管密封并将反应混合物在 80 $^{\circ}C$ 下搅拌17h。将该反应混合物用EtOAc进行稀释,并用水(一次)和盐水(两次)进行洗涤。将有机相经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出1.50g,棕色油。将该残余物通过制备型LC (不规则 $SiOH$  15-40 $\mu$ m, 50g, Merck, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%, MeOH 5%)进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出570mg的Int. 340,橘色油(定量)。产物以原样用于下一步骤中。

[1974] c-Co. 176的合成:

[1975] 将340 (570mg, 0.978mmol) 在THF (10mL) 中的溶液用TBAF (1.20mL, 1.17mmol) 进行处理,并在0 $^{\circ}C$ 下搅拌4h。将该粗材料溶解在水中,并用EtOAc萃取。将有机相用盐水进行洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出600mg,棕色油。将该油通过制备型LC (不规则 $SiOH$  15-40 $\mu$ m, 50g, Merck, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%, MeOH 5%)进行纯化。收集纯的级分,并蒸发溶剂直至干燥以给出275mg,黄色油。将该油在 $Et_2O$ 中研磨,并将沉淀在真空中进行干燥以给出275mg,白色固体。将该白色固体稀释于DCM和 $Et_2O$ 中,并允许该溶液蒸发4h,将白色固体在真空中进行干燥,以给出275mg的Co. 176,橘色油。m. p.: 150 $^{\circ}C$  (DSC)。

[1976] 实例A176: Co. 177的制备

[1977]

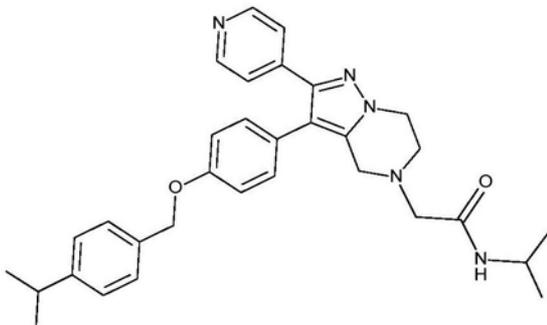


[1978] 在室温下,将2-溴-N,N-二甲基乙酰胺 (268mg, 1.62mmol) 添加至Co. 173 (500mg, 1.15mmol) 和 $K_2CO_3$  (319mg, 2.31mmol) 在DMF (7.5mL) 中的溶液中。将该反应混合物在55 $^{\circ}C$ 下搅拌2h。然后添加水和EtOAc。将有机层进行分离,用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,并在真空中蒸发以给出黑色油。将该油通过制备型LC (不规则 $SiOH$  15-40 $\mu$ m, 80g, GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 94%, MeOH 6%)进行纯化。收集纯的级分,并蒸发溶剂直至干燥以给出170mg,黄色固体。将该固体与另一批 (0.4g的Co. 173, 在相同的条件中作为最初的反

应物) 进行合并, 溶解在EtOH中, 并在真空中蒸发, 以给出黄色泡沫, 该黄色泡沫溶解在iPrOH (200 $\mu$ L) 中以得到稠油。将稠油进行研磨, 同时缓慢添加Et<sub>2</sub>O。将形成的固体经玻璃料过滤, 用Et<sub>2</sub>O洗涤, 并在真空下干燥, 以给出190mg的Co. 177, 淡黄色固体 (总产量: 15%)。m.p.: 95°C (DSC)。

[1979] 实例A177:Co.178的制备

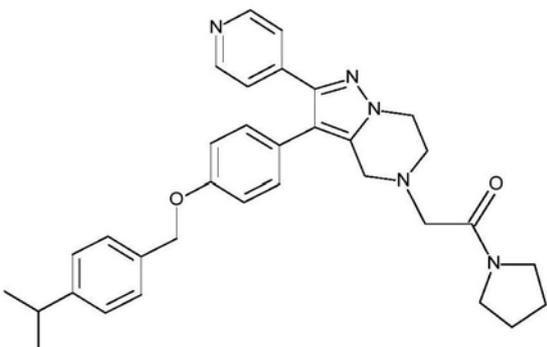
[1980]



[1981] 在室温下, 将2-溴-N-异丙基乙酰胺 (150mg, 0.831mmol) 添加至Co.173 (300mg, 0.693mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (191mg, 1.39mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中。将该反应混合物在55°C下搅拌2h并倾倒入水和EtOAc的混合物。将有机层进行分离, 用盐水洗涤 (3x), 经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸发, 以给出橘色油。将该油通过制备型 LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 40g Grace Resolv, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 94%, MeOH 6%) 进行纯化。收集纯的级分, 并蒸发溶剂直至干燥以给出180mg的白色固体。将该固体溶解在MeOH (1mL) 中, 并允许MeOH缓慢蒸发过夜。将该固体进行粉碎, 并在真空中干燥, 以给出180mg的Co.178, 白色固体 (50%)。m.p.: 188°C (DSC)。

[1982] 实例A178:Co.179的制备

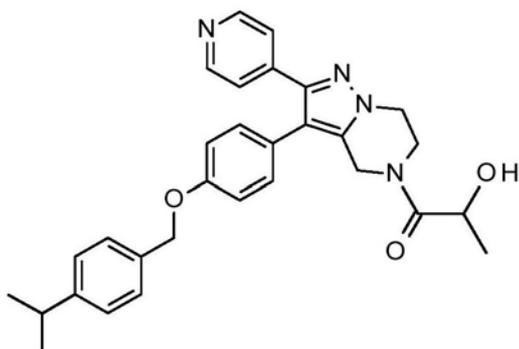
[1983]



[1984] 在室温下, 将2-溴-1-(1-吡咯烷基)-乙酰胺 (137mg, 0.715mmol) 在DMF (0.5mL) 中的溶液添加至Co.173 (172mg, 0.397mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110mg, 0.794mmol) 在DMF (2.5mL) 中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌17h, 并添加水和EtOAc。将该有机层用盐水洗涤, 分离, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并在真空下蒸发。将残余物 (204mg) 通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 12g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 90%, MeOH 10%)。收集纯的级分并蒸发溶剂, 以给出粘性固体。将该固体用戊烷进行研磨, 滤出并干燥以产出71mg的Co.179, 淡黄色固体 (33%)。

[1985] 实例A179:Co.180的制备

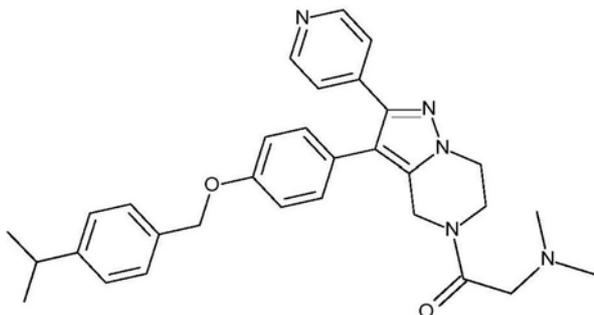
[1986]



[1987] 在室温在 $N_2$ 下,将乳酸85% (61 $\mu$ L,0.693mmol)添加至HATU (298mg,0.785mmol)和DIPEA (143 $\mu$ L,0.831mmol)在DCM (3.5 mL)中的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌65分钟。然后添加Co. 173 (200mg,0.462mmol)并将粗混合物搅拌17h。在室温在 $N_2$ 下,进一步添加乳酸85% (40 $\mu$ L,0.462mmol)、HATU (211mg,0.555 mmol)和DIPEA (119 $\mu$ L,0.693mmol),并将混合物在室温下搅拌 16h。随后,添加水和MeOH/DCM (4/96)的混合物。将有机层进行分离,用盐水洗涤,分离,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空中蒸发,以得到256mg。该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m,30g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 91%,MeOH 9%)进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂,以给出171mg,白色固体。该白色固体通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m,12g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 91%,MeOH 9%)进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂,以给出128mg,白色固体。将该残余物通过非手性 SFC (二乙基氨基丙基5 $\mu$ m 150x21.2mm,流动相:80% $CO_2$ ,20% MeOH)进行纯化。将希望的级分进行合并,并在真空中去除溶剂,以给出无色油。将该油用戊烷进行研磨,并将溶剂在真空中蒸发,以产出90mg,白色固体。将该残余物通过反相 (X-桥-C18 5 $\mu$ m 30\* 150mm,流动相:梯度从70% ( $NH_4HCO_3$  0.5%水溶液),30%ACN 到100%ACN)进行纯化。收集纯的级分并在真空中去除溶剂,以给出无色油。将该油溶解在DCM中,并将溶剂在真空中蒸发。将剩下的粘性固体用戊烷进行研磨,并将溶剂在真空中蒸发,以产出50mg 的Co.180,白色固体 (22%)。

[1988] 实例A180:Co.181的制备

[1989]

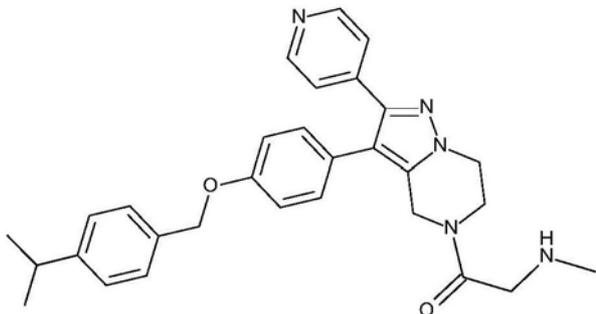


[1990] 在0 $^{\circ}C$ 下在 $N_2$ 下,将DIPEA (0.203mL,1.18mmol)添加至 Co.173 (100mg,0.236mmol)在DCM (2mL)中的搅拌溶液中。然后,在0 $^{\circ}C$ 下在 $N_2$ 下,添加2-(二甲基氨基)-乙酰氯,盐酸盐 (88mg,0.471mmol),并将混合物在室温下搅拌16h。将该粗材料用水淬灭并用DCM进行萃取。将该有机相用盐水进行洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出固体,该固体通过制备型LC (不规则 SiOH 15-40 $\mu$ m 12g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 88%, MeOH 12%)进行纯化。将希望的级分进行合并,并在真空中去除溶剂,以给出83mg,白色固体。将该残余物通过反相 (X-桥-C18 5 $\mu$ m 30\*150mm;流动相梯度:从50% ( $NH_4HCO_3$  0.5%水溶液),

50%MeOH to 100%MeOH) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以得到55mg,浅色的油。将该油用Et<sub>2</sub>O进行稀释,并随后在真空中浓缩,以给出 53mg的Co.181,蜡质的固体(44%)。

[1991] 实例A180:Co.181的制备

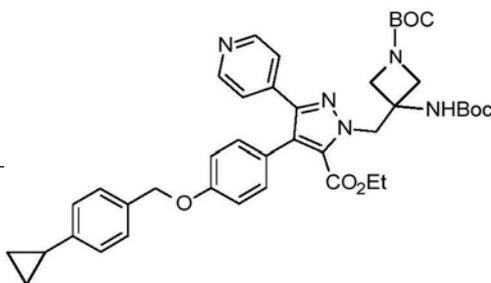
[1992]



[1993] 在室温下,将N-Boc-肌氨酸(152mg,0.801mmol)添加至CDI(130mg,0.801mmol)在干THF(1mL)中的溶液中。在N<sub>2</sub>下。将混合物在室温下搅拌90分钟,并随后经25分钟在室温下添加至 Co.173(200mg,0.400mmol)在THF(1.5mL)中的溶液中。在 N<sub>2</sub>下。将反应混合物在室温下搅拌16h,并随后在室温下缓慢地添加另外的N-Boc-肌氨酸(152mg,0.801mmol)和CDI(130mg,0.801 mmol)在干THF(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌2h。在室温下添加TFA(1mL,26.1mmol),并将反应混合物搅拌22h。然后,添加另外的TFA(1mL,26.1mmol),并将反应混合物搅拌 18h。然后,将该反应混合物在80℃下加热,并在80℃下搅拌160min。将该粗材料溶解在水中,并用EtOAc萃取。将该有机相用盐水进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出固体将该油通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,12g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 90%,MeOH 9%,水性NH<sub>3</sub> 1%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出158mg的Co.182,白色固体(80%)。

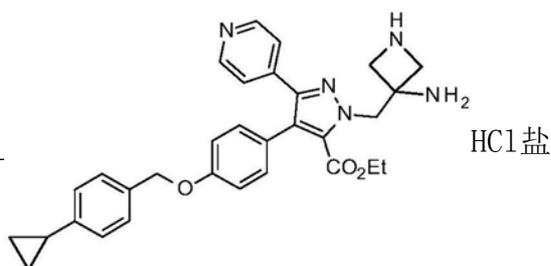
[1994] 实例A182:Co.183的制备

[1995] α-Int.341的合成:



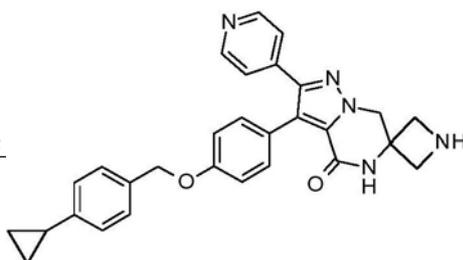
[1996] 向36(396mg,0.902mmol)、1-Boc-3-(Boc-氨基)氮杂环丁烷-3- 甲醇(300mg,0.992mmol)和二苯基膦苯乙烯(601mg,1.80mmol)在干THF(8mL)中的悬浮液中添加DBAD(415mg,1.80mmol)。将混合物在室温下搅拌18h。添加THF(4mL)并将混合物在室温下搅拌18h,然后在50℃下加热20h并回流68h。然后将粗混合物经玻璃料过滤并用EtOAc洗涤。将滤液在真空中蒸发,以给出1.26g,黄色油。将残余物通过制备型LC(不规则SiOH,15-40μm,50g Merck,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 50%,EtOAc 50%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出596mg的Int.341,灰白色泡沫(91%)。

[1997] b-Int.342的合成:



[1998] 向341 (596mg, 0.823mmol) 在1,4-二噁烷 (6mL) 中的溶液中添加在二噁烷 (1.65m, 6.59mmol) 中的HCl 4N。将该混合物在室温下搅拌18h, 并添加在二噁烷 (0.823mL, 3.29mmol) 中的HCl 4N。将混合物搅拌4h, 然后倾倒入Et<sub>2</sub>O中。将沉淀经玻璃料过滤, 以给出470mg的Int. 342, 灰白色固体 (HCl盐, 定量产量)。

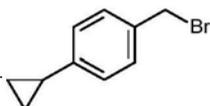
[1999] c-Co.183的合成:



[2000] 向342 (470mg, 0.839mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.37g, 4.20mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌18h。在真空中去除溶剂, 并添加水和DCM。分离各层, 并将该水性层用DCM进行萃取。将这些有机层进行合并, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 滤出并在真空中蒸发, 以给出334mg的白色固体。将120mg的固体通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40μm, 24g Grace, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (水性) 90/10/0.5) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂, 以给出108 mg的Co. 183, 白色固体。m.p.: 173°C (DSC)。

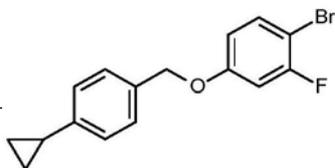
[2001] 实例A183:Co.184a和Co.184的制备

[2002] a-Int.343的合成:



[2003] 在0°C下, 向31 (1mL, 6.63mmol) 在干Et<sub>2</sub>O (20mL) 中的溶液中滴加PBr<sub>3</sub> (620μL, 6.63mmol)。去除冰浴, 并将反应混合物搅拌2h。然后, 小心地将水添加至混合物中, 并分离各层。将有机层用NaCl的饱和溶液进行洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并在真空中蒸发, 以得到 1.38g的Int. 343, 无色液体 (99%)。

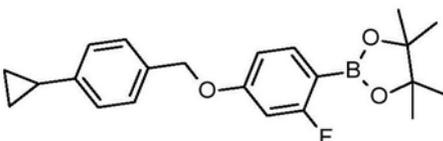
[2004] b-Int.344的合成:



[2005] 在N<sub>2</sub>下, 将4-溴-3-氟苯酚 (1.14g, 5.94mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (903mg, 6.54mmol) 和343 (1.38g, 6.54mmol) 进行处理, 并将反应混合物在室温下搅拌18h。添加额外的量的1-(溴代甲基)-4-环丙基-苯 (0.125g, 0.594mmol), 并将该反应混合物搅拌4h, 并用水和EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤 (2x), 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 滤出并在真空中蒸发, 以给出2.40g的无色油。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 30g Merck, 流动相: DCM 100%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂, 以给出1.20g的 Int. 344, 白色固体

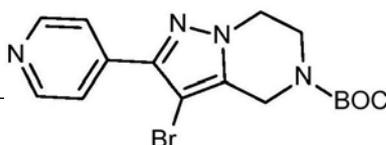
(63%, 纯度90%)。

[2006] c-Int.345的合成:



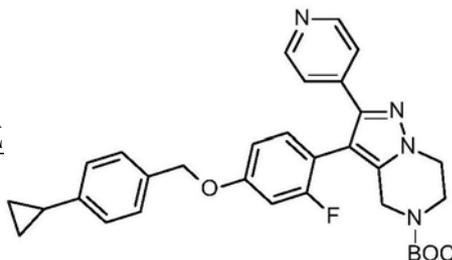
[2007] 在密封管中,将344(1.20g,3.74mmol)、BisPin(1.10g,11.2 mmol)和KOAc(1.14g,4.48mmol)在DME(11mL)中的混合物小心地用N<sub>2</sub>进行吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(306mg,0.374mmol),并将反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在100℃下搅拌17h。将该反应混合物用EtOAc进行稀释,并用水(一次)和盐水(3次)洗涤。将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出2.00g,棕色油。将残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,50g, MERCK,流动相:庚烷/EtOAc,梯度从100/0到90/10)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出1.03g的Int.345,无色油(75%)。

[2008] d-Int.346的合成:



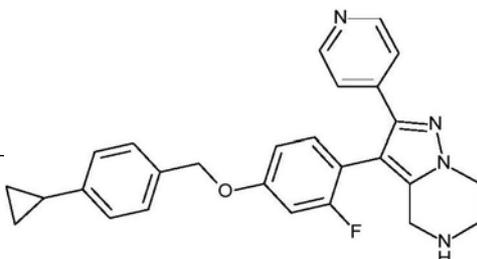
[2009] 将Et<sub>3</sub>N(180μL,1.29mmol)添加至337(300mg,1.08mmol)和Boc<sub>2</sub>O(281mg,1.29mmol)在DCM(5mL)中的混合物中。然后将该反应混合物在室温下搅拌3h。将该溶液用EtOAc进行稀释,并用水(一次)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>10%(2次)进行洗涤。将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出400mg的Int.346的橘色油(98%)。

[2010] e-Co.184a的合成



[2011] 在密封管中,将346(330mg,870μmol)、345(641mg,1.74 mmol)和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(739mg,3.48mmol)在1,4-二噁烷(7mL)和H<sub>2</sub>O(1.7mL)中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(71mg,87.0μmol),并将反应混合物用N<sub>2</sub>进行吹扫。然后将密封管密封,并将反应混合物在80℃下搅拌17h。将该反应混合物用EtOAc进行稀释,并用水(一次)和盐水(2次)洗涤。将有机相进行干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并在真空中蒸发,以给出900mg,棕色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,50g Merck,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%,MeOH 5%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出370mg的Co.184a,黄色油(79%)。

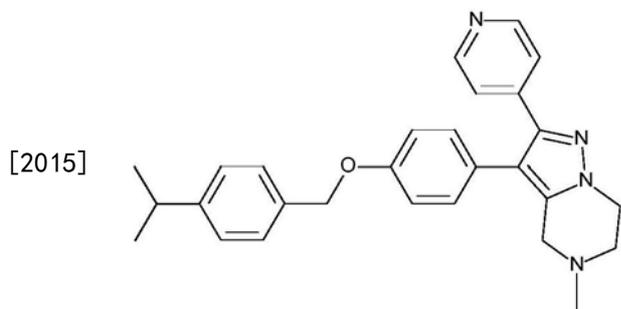
[2012] f-Co.184的合成:



[2013] 将Co.184a(370mg,684μmol)在MeOH(10mL)和HCl 3N(5mL)中的溶液在45℃下搅

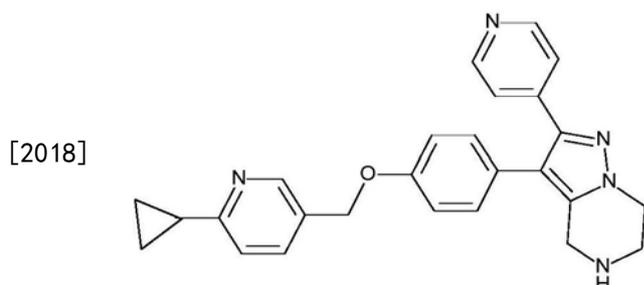
拌1h30。将该溶液随后用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  淬灭,并用DCM萃取。将有机相经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出250mg。该残余物通过制备型LC(不规则 $\text{SiOH}$  15-40 $\mu\text{m}$ ,30g Merck,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%, MeOH 5%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出127mg的 Co.184,粉色固体(42%)。m.p.:195 $^\circ\text{C}$ 和339 $^\circ\text{C}$ ,多晶型物(DSC)。

[2014] 实例A184:Co.185的制备



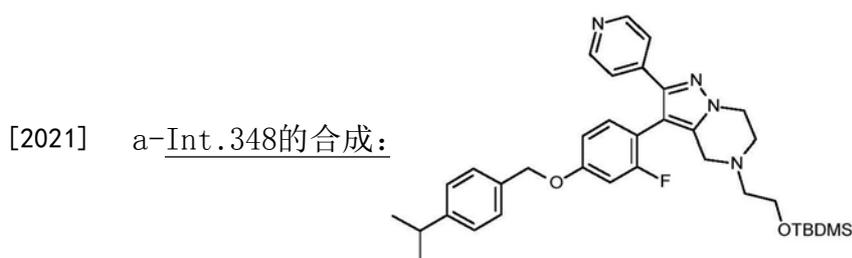
[2016] 将Co.48(120mg,0.265mmol)在干THF(6mL)中的溶液用LAH(40mg,1.06mmol)进行处理。将反应混合物在室温下搅拌18h,随后通过添加水(75 $\mu\text{L}$ ,非常缓慢地加入)、3N的NaOH(75 $\mu\text{L}$ )的溶液和水(190 $\mu\text{L}$ )进行淬灭。将粗混合物经玻璃料过滤,将滤饼用EtOAc洗涤,并将滤液进行干燥,过滤并在真空中蒸发,以得到160mg。将该残余物通过制备型LC(不规则 $\text{SiOH}$  15-40 $\mu\text{m}$ ,50g, Merck,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%,MeOH 5%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出71mg,无色油,该油从 $\text{Et}_2\text{O}$ 中结晶,过滤并干燥,以给出71mg的Co.185,白色固体(61%)。m.p.:120 $^\circ\text{C}$ (DSC)。

[2017] 实例A185:Co.186的制备



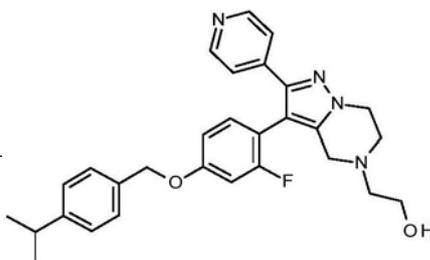
[2019] 将Co.3(112mg,256 $\mu\text{mol}$ )在干THF(2mL)中的溶液用LAH(58mg,1.54mmol)进行处理。将反应混合物在室温下搅拌18h,随后通过添加水(60 $\mu\text{L}$ ,非常缓慢地加入)、3N的NaOH(60 $\mu\text{L}$ )的溶液和水(180 $\mu\text{L}$ )进行淬灭。将该粗混合物经玻璃料过滤。将滤饼用EtOAc进行洗涤,并将滤液在真空中蒸发,以得到80mg。该残余物通过制备型LC(不规则 $\text{SiOH}$  15-40 $\mu\text{m}$ ,30g,Merck,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 90%,MeOH 10%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出75mg的Co.186,白色固体(69%)。m.p.:195 $^\circ\text{C}$ (DSC)。

[2020] 实例A186:Co.187的制备



[2022] 在密封管中,将339 (240mg, 549 $\mu$ mol)、42 (406mg, 1.10mmol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (466mg, 2.20mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) 和H<sub>2</sub>O (1.2mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (45mg, 54.9 $\mu$ mol), 并将反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。然后将密封管密封并将反应混合物在 80℃下搅拌17h。将该反应混合物用EtOAc进行稀释,并用水(一次)和盐水(2次)洗涤。将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出500mg,棕色油。将该残余物通过制备型LC(不规则 SiOH 15-40 $\mu$ m, 50g, Merck, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%, MeOH 5%)进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出 320mg的Int. 348, 橘色油。将该混合物按照这样用于下一步骤中而无需进一步纯化。

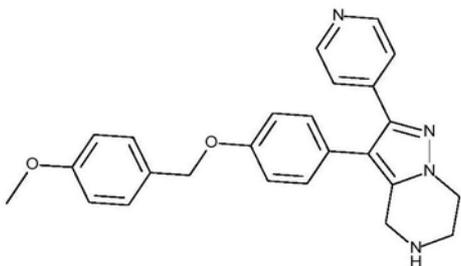
[2023] b-Co.187的合成:



[2024] 将348 (320mg, 0.533mmol) 在THF (5mL) 中的溶液用TBAF (640 $\mu$ L, 0.639mmol) 进行处理,并在0℃下搅拌2h。将该粗材料溶解在水中,并用EtOAc萃取。将有机相用盐水进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出350mg,棕色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 30g Merck, 流动相梯度:从 DCM 100%到DCM 98%, MeOH 2%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出123mg,黄色油。将该油稀释于戊烷中,并在真空中蒸发,以给出123mg的Co.187,白色固体 (46%)。

[2025] 实例A187:Co.188的制备

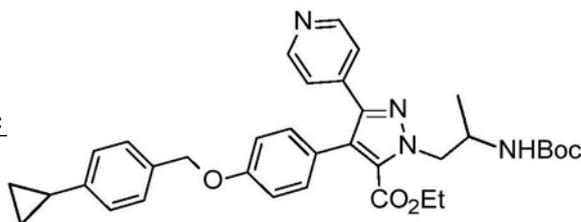
[2026]



[2027] 将Co.112 (195mg, 0.457mmol) 在干THF (12mL) 中的溶液用LAH (69mg, 1.83mmol) 进行处理。将该反应混合物在室温下搅拌18h,然后添加水 (100 $\mu$ L, 非常缓慢地加入)、3N的NaOH (100  $\mu$ L) 的溶液和水 (300 $\mu$ L) 进行淬灭。将该粗混合物经玻璃料过滤,并将滤液吸收于EtOAc中,并在真空中蒸发,以得到200mg,白色固体。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 50g Merck, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 90%, MeOH 10%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出130mg,白色固体。将固体在Et<sub>2</sub>O中研磨并在真空中蒸发,以给出115mg的Co.188,白色固体 (61%)。m.p.: 192℃和342℃ (DSC-多形性化合物)。

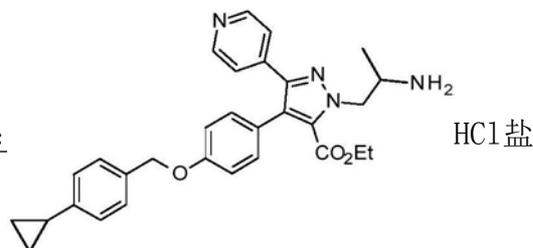
[2028] 实例A188:Co.189的制备

[2029] a-Int.349的合成:



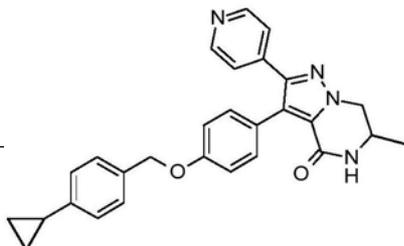
[2030] 向36 (700mg, 1.59mmol)、N-Boc-2-氨基-1-丙醇 (558mg, 3.19mmol) 和二苯基膦基聚苯乙烯 (1.06g, 3.19mmol) 在干THF (13mL) 中的混合物中添加DBAD (734mg, 3.19mmol)。将混合物在室温下搅拌2h, 然后经玻璃料过滤并用EtOAc进行洗涤。将滤液在真空中蒸发, 以给出2.00g, 黄色油。将该油通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 80g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 98%, MeOH 2%) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂, 以给出1.20g, 淡黄色油。将该残余物再次通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 $\mu$ m, 30g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 60%, EtOAc 40%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂, 以给出753mg的Int.349, 白色泡沫 (79%)。

[2031] b-Int.350的合成:



[2032] 向349 (753mg, 1.26mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加在二噁烷 (2.50m, 10.1mmol) 中的HCl 4N。将溶液在室温下搅拌18h, 然后倾倒入Et<sub>2</sub>O中。去除上清液并将剩下的固体在真空中干燥。将残余物在Et<sub>2</sub>O中研磨3x, 以给出686mg的Int.350, 淡黄色固体 (HCl盐, 定量产量)。

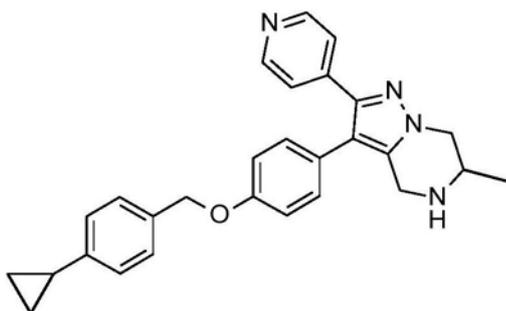
[2033] c-Co.189的合成:



[2034] 向350 (686mg, 1.29mmol) 在MeOH (8mL) 中的溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.10g, 6.43mmol), 并将混合物在室温下搅拌6h。在真空中去除溶剂, 并将水 (25mL) 和DCM (25mL) 添加至残余物中。分离各层并将该水性层用DCM (25mL) 进行萃取。将这些有机层进行合并, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 滤出并在真空中蒸发, 以给出507mg, 白色固体。将残余物在Et<sub>2</sub>O中研磨, 并将固体经玻璃料滤出, 以给出 503mg, 白色固体。将固体在DCM/EtOAc 90/10的混合物中研磨, 并经玻璃料滤出和干燥, 以给出315mg的Co.189, 白色固体 (54%)。m.p.: 249 $^{\circ}$ C (DSC)。

[2035] 实例A189:Co.190的制备

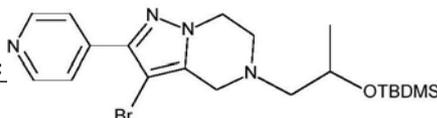
[2036]



[2037] 将LAH (88.5mg, 2.33mmol) 添加至Co.189 (175mg, 0.388 mmol) 在干THF (30mL) 中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌18h, 并随后添加LAH (44.2mg, 1.17mmol)。将该反应混合物搅拌另外的18h, 并添加水 (145μL, 非常缓慢地加入) 和3N的NaOH (145μL) 的溶液进行淬灭。添加Et<sub>2</sub>O, 并将粗化合物经玻璃料过滤。将沉淀用Et<sub>2</sub>O进行洗涤, 并将滤液在真空中蒸发, 以给出280mg, 黄色残余物。将该残余物经制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 24g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 50%, 丙酮) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出137mg的Co.190, 白色固体 (69%)。m.p.: 166°C和177°C (多晶型物, DSC)。

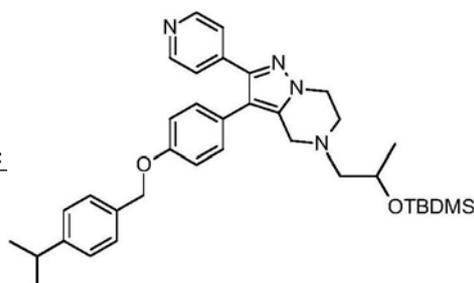
[2038] 实例A190: Co.191和Co.192的制备

[2039] a-Int.351的合成:



[2040] 在室温下, 将(2-溴-1-甲基乙氧基)(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷 (2.59g, 7.17mmol) 添加至337 (1.00g, 3.58mmol) 和Et<sub>3</sub>N (1m, 7.17mmol) 在DMF (20mL) 中的搅拌溶液。将该反应混合物在60°C下搅拌7天。将该粗材料溶解在水中, 并用EtOAc萃取。将有机相用盐水进行洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中蒸发, 以给出350mg 的棕色油。将在DMF (20mL) 中的额外的量的2-溴-1-甲基乙氧基 (1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷 (2.59g, 7.17mmol) 和Et<sub>3</sub>N (1m, 7.17 mmol) 添加至该混合物中。然后将该反应混合物在60°C下搅拌1周。将该粗材料溶解在水中, 并用EtOAc萃取。将有机相用盐水进行洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中蒸发, 以给出4.47g, 棕色油。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 50g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%, 到DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出640mg, 无色油。将该油溶解在水中, 并用EtOAc萃取。将有机相用盐水进行洗涤 (2x), 经MgSO<sub>4</sub>干燥干燥, 过滤并在真空中蒸发, 以给出530mg的Int.351, 无色油 (33%)。

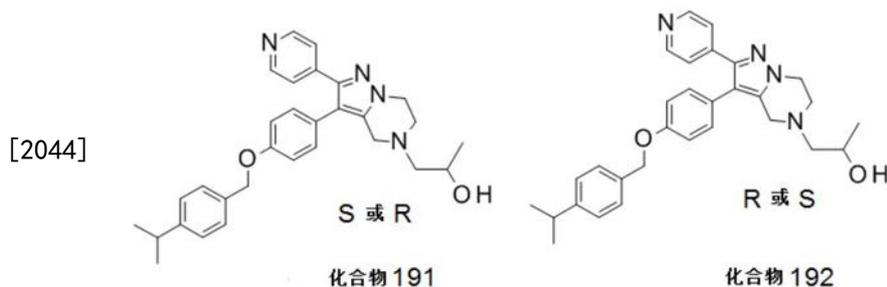
[2041] b-Int.352的合成:



[2042] 在密封管中, 将351 (530mg, 1.17mmol)、5 (827mg, 2.35mmol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (997mg, 4.70mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) 和H<sub>2</sub>O (1.8mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (96mg, 117μmol), 并将反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。然后将密封管密封, 并将反应混合

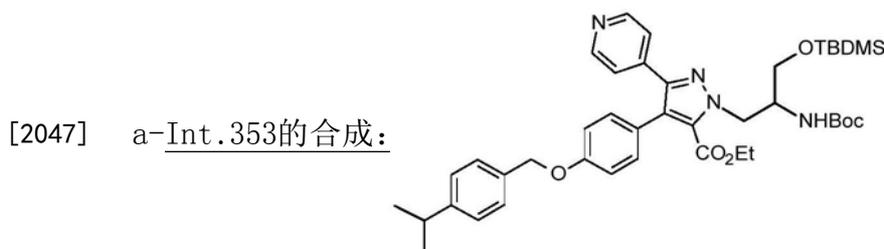
物在80℃下搅拌17h。将该反应混合物用EtOAc进行稀释,并用H<sub>2</sub>O (1x)和盐水(2x)进行洗涤。将有机相进行干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并在真空中蒸发,以给出1.20g,棕色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,50g,Merck,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%,MeOH 5%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出570mg的Int.352,橘色油(82%)。

[2043] c-Co.191&Co.192的合成



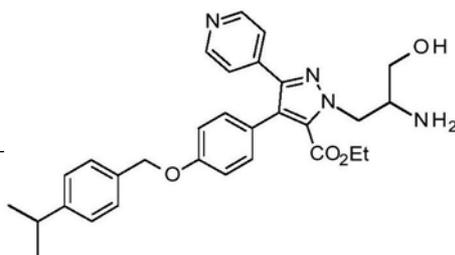
[2045] 将352(576mg,0.965mmol)在THF(9mL)中的溶液用TBAF(1.2mL,1.16mmol)进行处理,并在0℃下搅拌1h,随后在室温下搅拌18h。将该粗材料溶解在水中,并用EtOAc萃取。将有机相用盐水进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出400mg。该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,30g Merck,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%,MeOH 5%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出305mg,白色固体。将该固体经手性SFC(固定相:Chiralpak AD-H 5μm 250x20mm,流动相:70%CO<sub>2</sub>,30% EtOH/iPrOH 50/50v/v的混合物)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出117mg的Co.191作为白色固体(25%,m.p.:148℃(DSC))和116mg的Co.192作为白色固体(25%,m.p.:151℃(DSC))。Co.191:[α]<sub>D</sub>: -6.44°(589nm,c 0.3105w/v%,DMF,20℃)。Co.192:[α]<sub>D</sub>: +6.85°(589nm,c 0.292w/v%,DMF,20℃)。

[2046] 实例A191:Co.193的制备



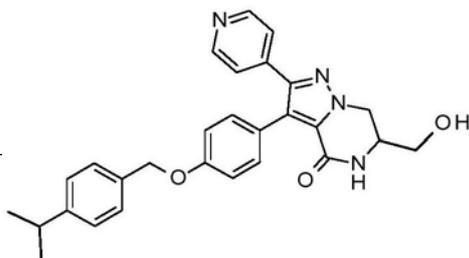
[2048] 在室温下在N<sub>2</sub>下,将DBAD(1.1g,5.0mmol)分批添加至11(2.0g,4.5mmol),N-(叔丁基-丁氧基羰基)-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)丝氨酸(1.5g,5.0mmol),二苯基膦-聚苯乙烯(1.6g,5.0mmol)在THF(53mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物在Celite®垫上过滤,用EtOAc洗涤并浓缩,以给出4.7g。将粗残余物通过制备型LC(不规则SiOH 35-40μm 120g GraceResolv™,流动相:庚烷/EtOAc从80/20到70/30)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出2.41g的Int.353作为无色油(73%)。

[2049] b-Int.354的合成:



[2050] 353 (277mg, 0.38mmol) 和HCl 3N (0.63mL, 1.9mmol) 在 ACN (6.7mL) 中在80℃下进行搅拌2h。将混合物进行浓缩, 添加饱和水性NaHCO<sub>3</sub> (50mL), 并将混合物在室温下搅拌15分钟。随后, 将混合物用DCM萃取, 干燥, 过滤并蒸发, 以给出197mg的Int. 354 (100%)。

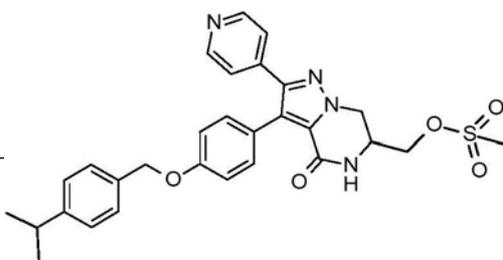
[2051] c-Co.193的合成:



[2052] 向354 (197mg, 0.38mmol) 在MeOH (11mL) 中的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.62g, 1.9mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物进行浓缩, 并吸收于DCM并用盐水洗涤一次, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤和浓缩。将粗产物通过制备型LC (不规则SiOH 30μm, 12g GraceResolv™, 流动相梯度: 从DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.1到95/5/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出146 mg, 白色固体。将固体在Et<sub>2</sub>O中洗涤、过滤并干燥, 以给出136mg 的Co.193, 白色固体 (76%) .m.p.: 254℃ (dsc)。

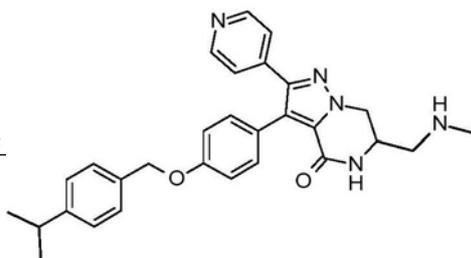
[2053] 实例A192:Co.194的制备

[2054] a-Int.355的合成:



[2055] 在室温下在N<sub>2</sub>下, 将甲磺酰氯 (64μL, 0.83mmol) 滴加至Co. 193 (260mg, 0.56mmol) 和Et<sub>3</sub>N (232μL, 1.7mmol) 在干DCM (5 mL) 中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌1h。添加水, 并将混合物用DCM萃取。将该有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将溶剂进行浓缩, 以给出300mg的Int. 355, 无色油 (99%)。

[2056] b-Co.194的合成:

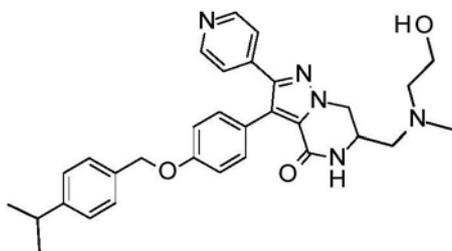


[2057] 在微波瓶中, 将355 (240mg, 0.44mmol) 在甲胺在2M THF (4.4 mL, 8.8mmol) 中的溶液在80℃下搅拌3天。将混合物进行浓缩, 以给出440mg, 黄色油。将该残余物通过制备型LC

(固定相:不规则15-40 $\mu$ m 30g Merck,流动相:0.5%NH<sub>4</sub>OH,96%DCM,4%MeOH) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出46mg,将其在 Et<sub>2</sub>O中研磨,并将形成的白色固体过滤和干燥,以给出23mg的Co. 194,白色粉末(11%)。m.p.:230 $^{\circ}$ C (dsc)。

[2058] 实例A193:Co.195的制备

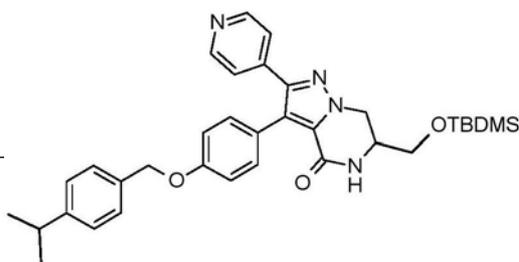
[2059]



[2060] 在微波瓶中,将355 (300mg,0.55mmol) 和2-(甲基氨基)乙醇 (0.88m,11mmol) 在 THF (4.5mL) 中的溶液在80 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。将混合物进行浓缩,以给出1.3g的黄色油。将该残余物通过制备型 LC (固定相:不规则SiOH 15-40 $\mu$ m 300g Merck,流动相:0.5%NH<sub>4</sub>OH,96%DCM,4%MeOH) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出105mg,将其从 DIPE中结晶,过滤,并干燥以给出82mg 的Co.195 (28%)。m.p.:193 $^{\circ}$ C (dsc)。

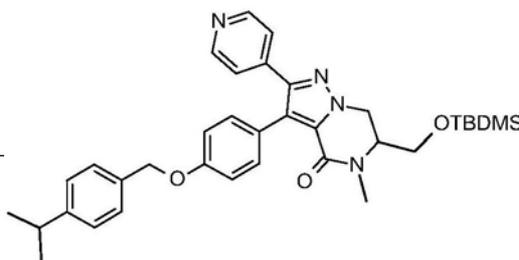
[2061] 实例A194:Co.196的制备

[2062] a-Int.356的合成:



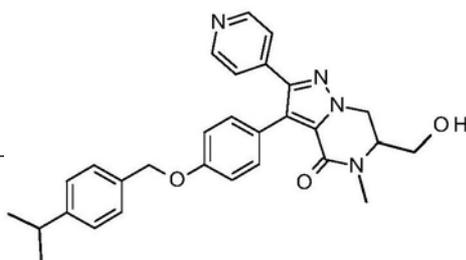
[2063] 在室温下在N<sub>2</sub>下,将叔丁基二甲基氯硅烷 (0.12g,0.79mmol) 添加至Co.193 (0.25g,0.53mmol) 和咪唑 (0.11g,1.6mmol) 在干DCM (5.1mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌4h。将该混合物用水淬灭并且用DCM进行萃取。将有机层进行滗析,用水进行洗涤,然后用盐水进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发直至干燥,以给出320mg粗的Int.356,白色泡沫(定量)。将粗Int.356就这样用于下一步骤中。

[2064] b-Int.357的合成:



[2065] 在室温下在N<sub>2</sub>下,将NaH 60% (33mg,0.82mmol) 缓慢添加至356 (0.32g,0.55mmol,80%) 在干THF (3.1mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h,然后添加MeI (51 $\mu$ L,0.82mmol) 并在室温下搅拌3天。添加水,并将混合物用DCM (3x) 萃取,经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发直至干燥,以给出0.33g的Int.357,Pale,淡黄色油(定量)。将残余物按这样用于下一步骤中。

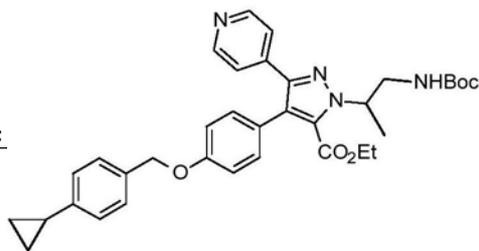
[2066] c-Co.196的合成:



[2067] 在室温下,将TBAF (2.2mL, 2.2mmol) 滴加至357 (1.1g, 1.8 mmol) 在THF (18mL) 中的溶液中。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物进行浓缩,并且将该残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30  $\mu$ m, 40g Interchim, 流动相梯度: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 从98/2/0.1 到97/3/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出380 mg的无色油。将该油再次使用制备型LC (固定相: Sunfire二氧化硅5 $\mu$ m 150x30.0mm, 流动相梯度: 从NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.2/98/2到 NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 1/90/10) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出230mg的白色固体, 将其在DIPE中研磨。将白色固体过滤并干燥, 以给出175mg的Co.196 (20%)。

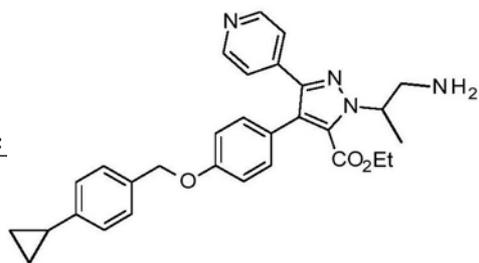
[2068] 实例A195: 制备Co.197a和Co.197

[2069] a-Int.358的合成:



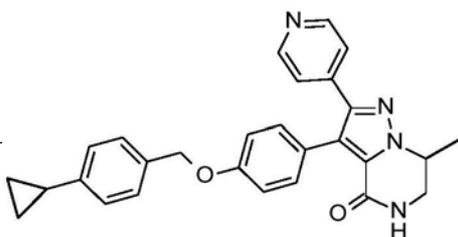
[2070] 向36 (350mg, 0.796mmol) 、1-(Boc-氨基)-2-丙醇 (279mg, 1.59mmol) 和二苯基膦苯乙烯 (531mg, 1.59mmol) 在干THF (6.50 mL) 中的混合物中添加DBAD (367mg, 1.59mmol) 。将混合物在室温下搅拌2h, 然后经玻璃料过滤并用EtOAc进行洗涤。将滤液在真空中蒸发, 以给出1.00g, 黄色油。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 50g, Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%到 DCM 99%, MeOH 1%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出290mg的Int.358, 无色油 (61%)。

[2071] b-Int.359的合成:



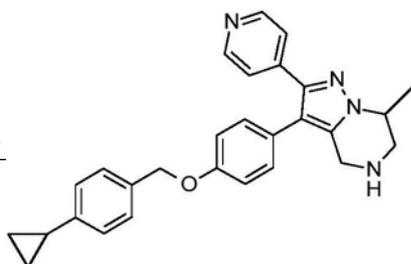
[2072] 向358 (290mg, 0.486mmol) 在1,4-二噁烷 (4mL) 中的溶液中添加在二噁烷 (0.970m, 3.89mmol) 中的HCl 4N。将溶液在室温下搅拌18h。然后添加Et<sub>2</sub>O。去除上清液并将剩下的固体在真空中干燥。将残余物在Et<sub>2</sub>O中研磨3x, 过滤和干燥, 以给出248mg的Int.359, 淡黄色固体 (96%)。

[2073] c-Co.197a的合成:



[2074] 向359 (248mg, 0.465mmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (758mg, 2.33mmol), 并将混合物在室温下搅拌6h。在真空中去除溶剂, 并将水和DCM添加至残余物中。分离各层, 并将该水性层用DCM进行萃取。将这些有机层进行合并, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 滤出并在真空中蒸发, 以给出190mg, 白色固体。将固体在Et<sub>2</sub>O中研磨, 并将固体经玻璃料过滤, 以给出140mg的Co.197a, 白色固体 (67%)。

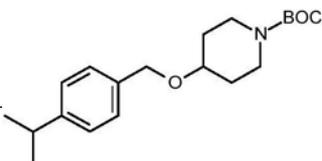
[2075] d-Co.197的合成:



[2076] 将LAH (55.6mg, 1.47mmol) 添加至Co.197A (110mg, 0.244 mmol) 在干THF (11mL) 中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌18h, 并用水 (60μL, 非常缓慢地加入) 淬灭, 并且加入3N的NaOH (60μL) 溶液. 添加Et<sub>2</sub>O, 并将粗化合物经玻璃料过滤。将沉淀用Et<sub>2</sub>O 进行洗涤, 并将滤液在真空中蒸发, 以给出127mg, 白色残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 10g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出117mg。将该残余物再次通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 10g Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 50%, 丙酮) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出115mg, 白色固体。将白色固体通过非手性SFC在 (二乙基氨基丙基5μm 150x21.2mm, 流动相: iPrNH<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>/MeOH 0.3/70/30) 上进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂, 以给出65mg, 无色油, 结晶, 以给出Co.197作为黄色固体 (48%)。m.p.: 153°C (DSC)。

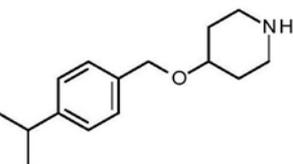
[2077] 实例A196:Co.198的制备

[2078] a-Int.361的合成:



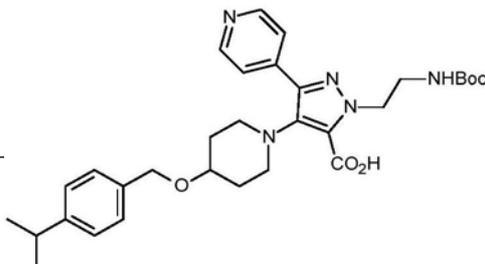
[2079] 将1-Boc-4-羟基哌啶 (8g, 39.7mmol) 添加至NaH 60% (2.8g, 119mmol) 在THF (100mL) 中的悬浮液中。将该混合物在室温下搅拌10分钟, 添加8 (8.6mL, 51.7mmol)。将混合物在室温下搅拌16 h。添加水和EtOAc, 将该混合物用EtOAc萃取。将有机层进行分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发。将该残余物通过制备型LC在 (不规则 SiOH 20-45μm 40g MATREX, 流动相: 70%庚烷, 30%EtOAc) 上进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出12.4g的Int.361 (94%)。

[2080] b-Int.362的合成:



[2081] 将361 (0.223g, 0.67mmol), HCl 3N (0.89mL, 2.68mmol) 在ACN (4mL) 中的混合物在60°C下加热1h。添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%和EtOAc, 并将混合物进行萃取。将有机层进行分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发, 以给出150mg的Int.362 (96%)。

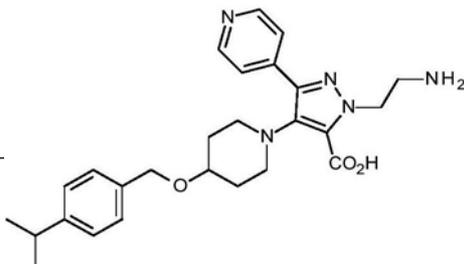
[2082] c-Int.363的合成:



[2083] 在密封管中, 将3 (1g, 2.3mmol)、CuI (44mg, 228μmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.2g, 6.8mmol)、

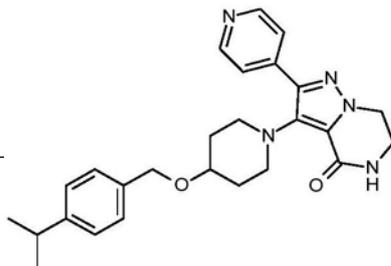
[2084] 362 (610mg, 2.6mmol) 在DMF (20mL) 中用N<sub>2</sub> (3x) 进行吹扫。然后添加2-乙酰基环己酮 (59.2μ, 455μmol), 并将反应混合物在100°C下搅拌过夜。添加水和EtOAc, 并将混合物进行萃取。将有机层进行分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发, 以给出540mg的第一残余物。将水层用HCl 3N进行酸化, 并用EtOAc萃取。将有机层进行分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发, 以给出220mg的第二残余物。将第一残余物通过制备型LC (不规则SiOH 20-45μm 40g MATREX, 流动相: 85/15/1, DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂, 以给出22mg的Int.363 (1.7%)。将第二残余物通过制备型LC (不规则SiOH 20-45μm 40g MATREX, 流动相: 85/15/1, DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出22mg的Int.363 (1.7%)。将两种级分放在一起用于下一步骤中 (44mg的Int.363; 3.4%)。

[2085] d-Int.364的合成:



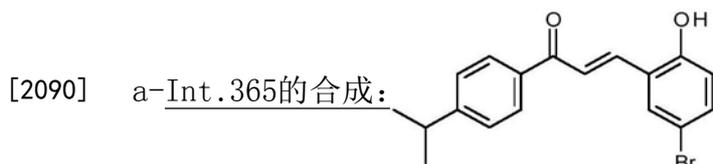
[2086] 将363 (27mg, 47.9μmol), HCl 3N (0.16mL, 0.48mmol) 在 ACN (2mL) 中的混合物在80°C下加热4h。添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%并将混合物在室温下搅拌2h。将该混合物用EtOAc进行萃取, 将有机层进行分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发直至干燥, 以给出16mg的粗的 Int.364, 将其按原样用于下一步中。

[2087] e-Co.198的合成:

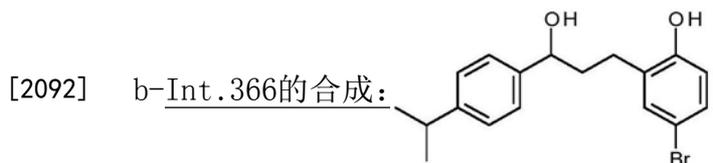


[2088] 在室温下,将364 (16mg, 0.03mmol)、EDCI (8mg, 0.05mmol)、HOBT (7mg, 0.05mmol)、Et<sub>3</sub>N (14μl, 0.1mmol) 在DCM (3mL) 中搅拌过夜。添加水和DCM,并将混合物进行萃取。将有机层进行分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发。将该残余物通过制备型LC在(不规则SiOH 20-45μm 4g GRACE,流动相:97/3,DCM/MeOH)上进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出8mg。将其通过制备型LC在(不规则SiOH 20-45μm 4g GRACE,流动相:97/3,DCM/MeOH)上进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出2mg的Co.198 (13%)。

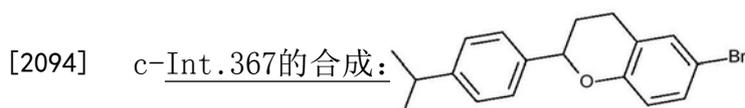
[2089] 实例A197:Co.199的制备



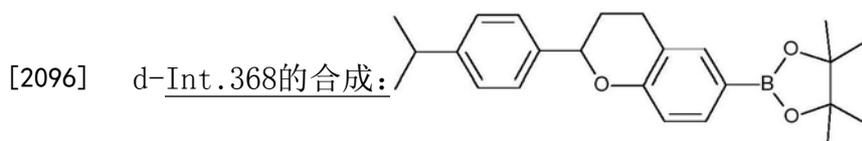
[2091] 在0℃下,将在H<sub>2</sub>O (30m, 321mmol) 中的KOH 60%添加至 4'-异丙基乙酰苯 (10.00g, 61.6mmol) 和5-溴水杨醛 (13.6g; 67.8 mmol) 在EtOH (30mL) 中的搅拌溶液中。然后将反应混合物在室温下搅拌4h。将反应混合物稀释于DCM中并用HCl 1N淬灭。将沉淀进行过滤,用水和DCM进行洗涤。将滤饼在真空中干燥,以给出 19.8g的Int.365,红色固体 (93%)。



[2093] 在室温下,将365 (10g, 29.0mmol) 添加至NaBH<sub>4</sub> (1.64g, 43.4mmol) 和氯化铟 (3.20g, 14.5mmol) 在ACN (120mL) 中的搅拌溶液中。然后将该反应混合物在室温下搅拌4h。将MeOH (30mL) 和NaBH<sub>4</sub> (2.2g, 57.9mmol) 添加至混合物中。然后将该溶液在室温下搅拌1h。然后将该溶液在真空中蒸发。将残余物溶解在Et<sub>2</sub>O中并用水进行 (2x) 洗涤。将有机相进行干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并在真空中蒸发,以给出9.00g的Int.366 (89%)。



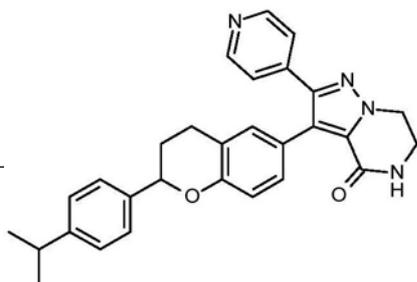
[2095] 在室温下,将DBAD (5.93g, 25.8mmol) 添加至366 (6.00g, 17.2mmol) 和PPh<sub>3</sub>supp. (8.05g, 25.8mmol) 在DCM (70mL) 中的搅拌溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌18h。将水添加至混合物中,并将溶液用DCM萃取。将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并在真空中蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 80g, Merck, 流动相:庚烷/EtOAc, 95/5) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出3.14g的Int.367,白色固体 (55%)。



[2097] 将367 (3.14g, 9.48mmol)、BisPin (3.61g, 14.2mmol) 和 KOAc (2.79g, 28.4mmol) 在DME (45mL) 中的混合物小心地用 N<sub>2</sub>进行吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (776mg, 0.948mmol), 并将反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在100℃下搅拌18h。将该反应混合物用EtOAc和水稀释。将有机层用盐水进行洗涤,经 MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出棕色固体。将

该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 80g, Merck, 流动相: DCM 100%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出4.15g的Int. 368, 黄色固体(定量)。

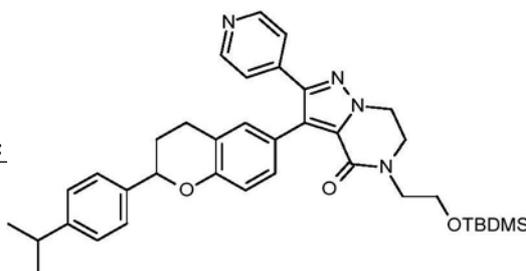
[2098] e-Co.199的合成:



[2099] 将4 (500mg, 1.71mmol) 和368 (1.29g, 3.41mmol) 在1,4-二噁烷(10mL) 和H<sub>2</sub>O (5mL) 中的溶液用K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.09g, 5.12mmol) 进行处理并用N<sub>2</sub>进行吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (140mg, 171 $\mu$ mol), 并将该反应混合物小心地用N<sub>2</sub>进行吹扫。使用具有输出功率从0至 400W范围的一个单模微波(拜泰齐(Biotage) Initiator EXP 60), 将该混合物在120 $^{\circ}$ C下加热30分钟[固定的保持时间]。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水(1x) 和盐水(2x) 洗涤。将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 50g, Merck, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥, 以给出 900mg的黄色固体, 将其在EtOH中重结晶。将形成的沉淀在冷却之后进行过滤, 收集并在真空中干燥, 以给出500mg的Co.199作为白色固体(63%)。

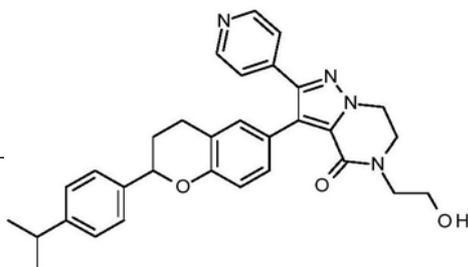
[2100] 实例A198:Co.200的制备

[2101] a-Int.369的合成:



[2102] 在室温在N<sub>2</sub>下, 将NaH 60% (28mg, 0.710mmol) 缓慢添加至 Co.199 (220mg, 0.474mmol) 在DMF (3.5mL) 中的悬浮液中。将混合物搅拌2h, 然后添加(2-溴甲氧基)-叔丁基-丁基二甲基硅烷(121  $\mu$ , 0.568mmol) 并搅拌18h。添加水和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>并将该混合物用EtOAc萃取。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中蒸发, 以给出300mg 的Int. 369, 将其按原样用于下一步中。

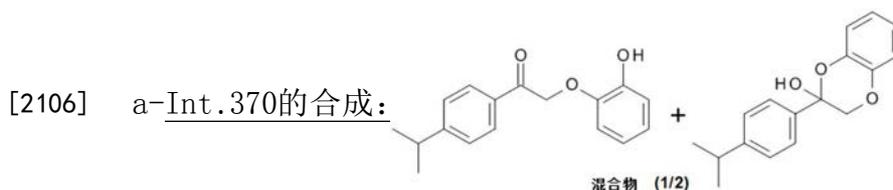
[2103] b-Co.200的合成:



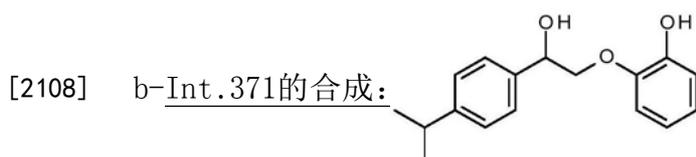
[2104] 在室温下, 将TBAF (722 $\mu$ L, 722 $\mu$ mol) 滴加至中369 (300mg, 482 $\mu$ mol, 80%) 在THF (3mL) 中的溶液中, 并将溶液搅拌18h。将混合物在真空中蒸发, 以给出250mg的棕色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 50g, MERCK, 流动相梯度: 从 DCM 100%到DCM 95%, MeOH 5%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂, 以给出156mg的Co.200作为白色固体

(64%)。

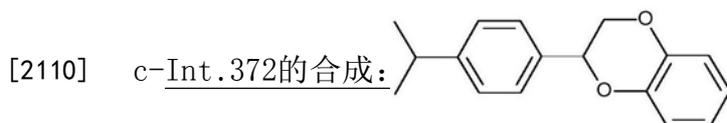
[2105] 实例A199:Co.201的制备



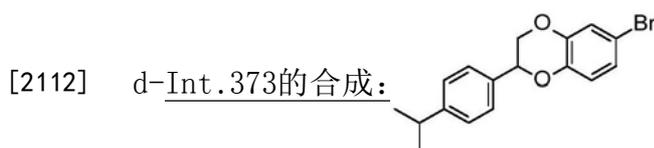
[2107] 将2-溴-1-(4-异丙基苯基)乙酮(4.0g, 16.6mmol)、1,2-苯二酚(1.83g, 16.6mmol)和Et<sub>3</sub>N(2.8m, 19.9mmol)在iPrOH(40mL)中的混合物在70℃下搅拌4h。将粗混合物稀释于EtOAc中,用1M HCl和水进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸发,以给出棕色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 80g, GraceResolv™, 干法装载, 流动相: DCM 100%)。收集希望的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出1.58g的Int.混合物370, 黄色油(35%; 混合物1/2)。将该混合物照这样用在下一反应步骤中。



[2109] 将370(1.58g, 5.85mmol)在干THF(10mL)和MeOH(2mL)中的溶液用NaBH<sub>4</sub>(884mg, 23.4mmol)进行处理,并在室温下搅拌4h。将该反应混合物稀释于EtOAc和1M的HCl的水性溶液中。将该有机层分离,用水进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸发,以给出1.66g的Int.371, 黄色油(定量)。

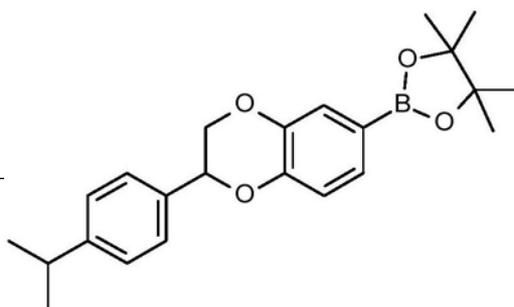


[2111] 将371(1.66g, 6.10mmol)和PPh<sub>3</sub>(2.24g, 8.53mmol)在DCM(30mL)中的溶液用DBAD(1.97g, 8.53mmol)进行处理,并在室温下搅拌17h。将该反应混合物倾倒入1M的HCl的水性溶液中。将该有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸发,以给出5.2g的黄色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 120g, Grace, 流动相: 庚烷80%, EtOAc 20%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出1.59g的Int.372作为黄色油(定量)。



[2113] 将372(1.42g, 5.58mmol)在HOAc(30mL)中的溶液用NBS(0.994g, 5.58mmol)进行处理,并在60℃下搅拌17h。将该反应混合物稀释于DCM中,用10%的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的溶液进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸发,以给出1.77g的Int.373(95%; 不纯的),将其按照原样没有任何纯化而用于下一步骤中。

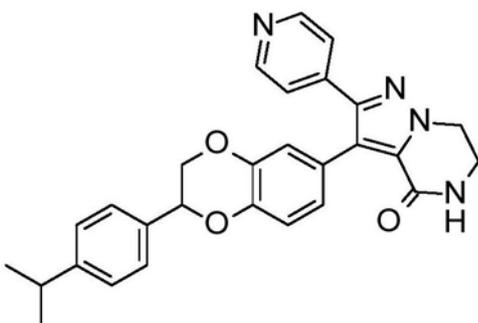
[2114] e-Int.374的合成:



[2115] 将373 (1.77g, 5.31mmol)、BisPin (2.02g, 7.97mmol) 和 KOAc (1.56g, 15.) 在DME (30mL) 中的搅拌溶液小心地用N<sub>2</sub>进行吹扫, 并添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (348mg, 425μmol)。将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>进行吹扫并在105℃下搅拌18h。将该反应混合物倾倒入 EtOAc和水中。将有机层进行分离, 用盐水洗涤并在真空中蒸发, 以给出黑色残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 80g, Grace, 干法装载, 流动相梯度: 从庚烷90%, EtOAc 10%到庚烷80%, EtOAc 20%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥以给出1.89g的 Int.374 (94%; 不纯的), 将其按照原样没有任何纯化而用于下一步骤中。

[2116] f-Co.201的合成

[2117]

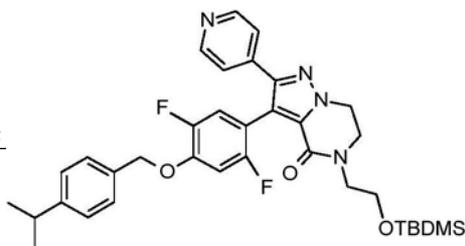


[2118] 将4 (899mg, 3.07mmol) 和374 (1.75g, 4.60mmol) 在1,4-二噁烷 (12mL) 和H<sub>2</sub>O (6mL) 中的溶液用K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.30g, 6.14mmol) 进行处理, 并用N<sub>2</sub>进行吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (201mg, 245μmol), 并将该反应混合物小心地用N<sub>2</sub>进行吹扫。使用具有输出功率从0至 400W范围的一个单模微波 (拜泰齐 (Biotage) Initiator EXP 60), 将该混合物在120℃下加热25分钟 [固定的保持时间]。将该反应混合物倾倒入水和DCM/MeOH (98/2) 中。将该有机层进行分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸发, 以给出黑色油。将该油通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 220g, Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 96%, MeOH 4%) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂, 以给出1.47 g的黄色泡沫 (2种异构体)。将残余物通过非手性SFC (固定相: Chiralpak IA 5μm 250\*20mm, 流动相: 55%CO<sub>2</sub>, 45% iPrOH) 进行纯化。将纯的级分进行合并并在真空中蒸发, 以给出410mg的产物, 该产物从EtOH中重结晶。将白色固体通过过滤进行收集, 用Et<sub>2</sub>O 洗涤并在真空中干燥, 以得到300mg的Co.201, 白色固体 (21%)。m.p.: 290℃ (DSC)。

[2119] 实例A200: Co.203的制备

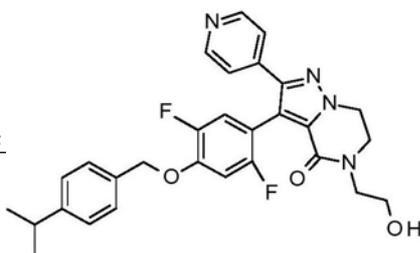
[2120] ■ 第一方法:

[2121] a-Int.375的合成:



[2122] 在N<sub>2</sub>下,将Co.14 (211mg, 0.445mmol) 在干DMSO (4mL) 中的溶液用NaH 60% (27mg, 0.667mmol) 进行处理。将该反应混合物在室温下搅拌2h。然后,添加(2-溴甲氧基)-叔丁基-丁基二甲基硅烷 (0.114m, 0.534mmol), 并将反应物在室温下搅拌17h。然后添加TBAF (0.222mL, 0.222mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌2h。将该混合物倾倒入EtOAc (150mL) 中,并用盐水 (5x40mL) 进行洗涤。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸发,以得到220mg 的 Int.375作为棕色残余物,将其按原样用于下一步中。

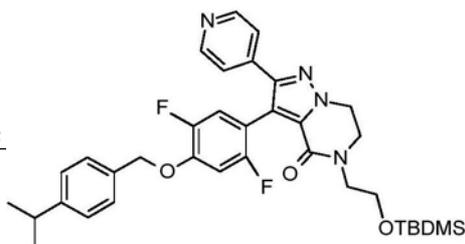
[2123] b-Co.203的合成:



[2124] 将混合物375 (220mg, 0.348mmol) 在THF (8mL) 中的溶液用TBAF (0.174mL, 0.174mmol) 进行处理,并在室温下搅拌72h。然后将该粗混合物稀释于DCM中,并用水和盐水进行洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸发,以得到棕色残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 30g, GraceResolv™, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 94%, MeOH 6%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出115mg的Co.203作为灰白色固体 (64%)。m.p.: 193°C (DSC)。

[2125] ■ 第二方法:

[2126] a-Int.375的合成:



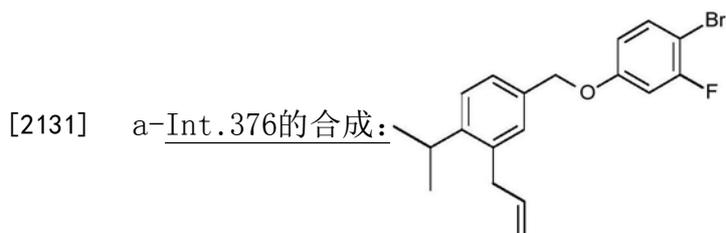
[2127] 在微波瓶中,将28 (3.4g, 7.5mmol)、66 (3.5g, 9.0mmol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6.4g, 30mmol) 在1,4-二噁烷 (33mL) 和H<sub>2</sub>O (11mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>进行吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (620mg, 0.75 mmol), 并将反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将反应混合物在80°C下加热过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水 (1x) 和盐水 (3x) 洗涤。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,在 Celite® 垫上过滤并在真空中蒸发,以给出棕色油。将该油通过制备型LC (不规则SiOH 30μm, 120g GraceResolv™, 流动相:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 99/1/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出3.0g的Int.375,淡黄色油 (63%)。

[2128] b-Co.203的合成:

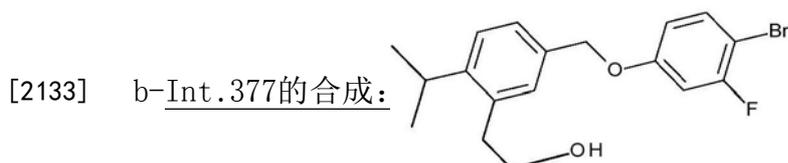
[2129] 在室温下,将TBAF (5.7mL, 5.7mmol) 滴加至375 (3.0g, 4.7 mmol) 在THF (46mL) 中的

溶液中。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物进行浓缩(5.1g),并且将该残余物通过制备型LC(规则 SiOH, 30 $\mu$ m, 80g GraceResolv™, 流动相: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出无色油,将该油在Et<sub>2</sub>O中进行研磨。将形成的白色固体进行过滤、洗涤并干燥,以给出1.26g的Co.203作为白色固体(51%第一批)。m.p.: 195°C (dsc)。将滤液进行浓缩,并将残余物在Et<sub>2</sub>O中研磨、过滤和干燥,以给出0.27g的Co.203作为白色固体(11%,第二批)。m.p.: 197°C (dsc)。

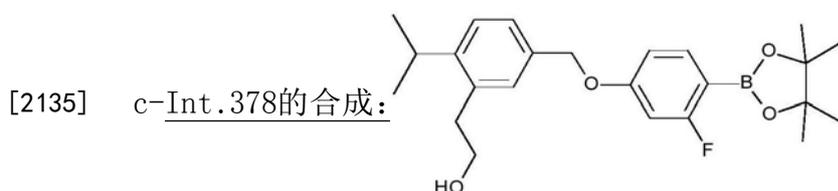
[2130] 实例A201:Co.204的制备



[2132] 在室温下,向53(10.0g, 52.6mmol)和4-溴-3-氟苯酚(10.0g, 52.6mmol)在干DCM(265mL)中的溶液中添加PPh<sub>3</sub>(15.2g, 57.8 mmol)和DBAD(13.3g, 57.8g)。将该反应混合物在室温下搅拌17h。然后,添加EtOAc和盐水,并将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以得到50.9g的残余物,将该残余物经二氧化硅过滤,用EtOAc/庚烷(30:70)的溶液洗涤,以给出36.9g的粘性棕色固体。将该固体通过制备型LC(不规则SiOH 50 $\mu$ m, 750g Grace, 流动相梯度:从庚烷90%, DCM 10%到庚烷60%, DCM 40%)进行纯化。收集希望的级分,并在真空中蒸发溶剂,以给出13.8g的Int. 376,浅色的油,作为混合物,将其按原样用于下一步中。

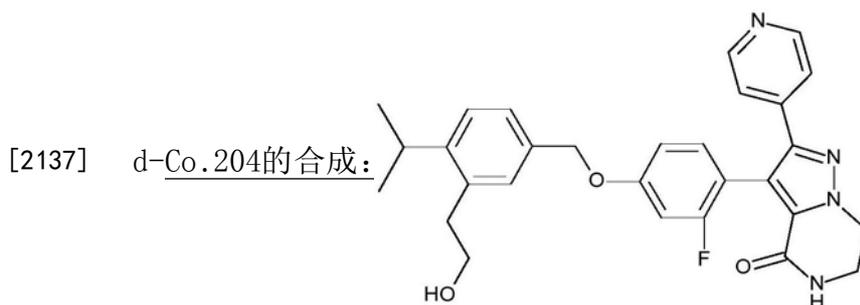


[2134] 将混合物376(3.00g, 8.26mmol)在DCM(60mL)中的溶液冷却至-78°C。将O<sub>3</sub>鼓泡通过该溶液(10分钟)。将过量的O<sub>3</sub>去除(N<sub>2</sub>净化),并添加NaBH<sub>4</sub>(1.25g, 33.0mmol)和EtOH(20mL)。将该溶液加温至室温并搅拌4h。然后添加水和DCM,并将该有机层进行洗涤(盐水),干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并在真空中蒸发。将残余物(3.2g)通过制备型LC(不规则SiOH 50 $\mu$ m, 120g Grace, 流动相梯度:从庚烷100%到庚烷60%, EtOAc 40%)进行纯化。收集希望的级分并在真空中蒸发,以给出1.07g的Int.377,无色油(35%)。



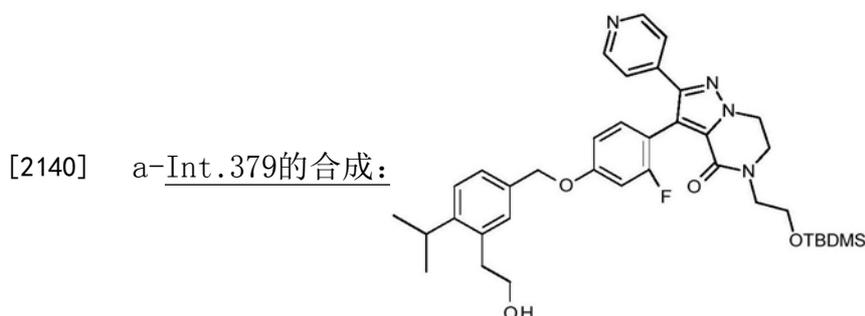
[2136] 将377(2.85g, 7.76mmol)、BisPin(3.94g, 15.5mmol)和KOAc(2.29g, 23.3mmol)在DME(80mL)中的混合物小心地用N<sub>2</sub>进行吹扫。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.635g, 0.776mmol),并将反应混合物用N<sub>2</sub>进行吹扫。将该反应混合物在100°C下搅拌18h。将该反应混合物用EtOAc和水稀释。将该有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出7.2g的黑色固体。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 220g, Grace, 流动相梯度:EtOAc

10%，庚烷90%到EtOAc 40%，庚烷60%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂，以给出1.93g的Int. 378作为稠油(60%)。



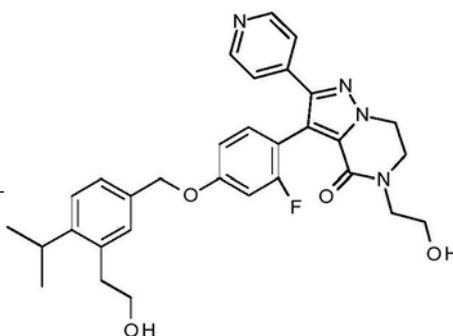
[2138] 将4 (280mg, 0.955mmol)、378 (0.652g, 1.43mmol) 和 $K_3PO_4$  (0.507g, 2.39mmol) 在1,4-二噁烷(3mL)和 $H_2O$  (1.5mL) 中的混合物用 $N_2$ 进行吹扫。然后添加 $PdCl_2(dppf)$  (78mg, 95.5 $\mu$ mol)。将混合物再次用 $N_2$ 吹扫,并在120 $^{\circ}C$ 下使用功率输出范围从0至400 W的一个单模微波(微波反应器引发者60 (Biotage Initiator EXP 60)) 搅拌25分钟[固定的保持时间]。然后,添加DCM/MeOH (95/5) 和水的溶液。将该有机层进行分离,用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空中蒸发,以产出620mg的棕色固体。将该残余物通过制备型LC(不规则 $SiOH$  50 $\mu$ m, 40g Grace, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 94%, MeOH 6%) 进行纯化。收集希望的级分并在真空中蒸发,以给出289mg的淡米黄色固体。将残余物通过非手性SFC(固定相:2-ethyl吡啶6 $\mu$ m 150x30mm, 流动相:75% $CO_2$ , 25%MeOH) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以产出220mg的Co. 204作为白色固体(46%)。m.p.: 223 $^{\circ}C$  (DSC)。

[2139] 实例A202:Co. 205的制备



[2141] 将28 (0.680g, 1.506mmol)、378 (1.03g, 2.26mmol) 和 $K_3PO_4$  (0.959g, 4.52mmol) 在1,4-二噁烷(9mL)和 $H_2O$  (3.5mL) 中的混合物用 $N_2$ 进行吹扫。然后添加 $PdCl_2(dppf)$  (0.123g, 0.151mmol)。将混合物再次用 $N_2$ 吹扫,并在120 $^{\circ}C$ 下使用功率输出范围从0至400 W的一个单模微波(微波反应器引发者60 (Biotage Initiator EXP 60)) 搅拌25分钟[固定的保持时间]。然后,添加DCM/MeOH (95/5) 和水的溶液。将该有机层用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空中蒸发以产出2.20g,棕色固体,将其通过制备型LC(不规则 $SiOH$ 50  $\mu$ m, 80g Grace, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 94%, MeOH 6%) 进行纯化。收集希望的级分并在真空中蒸发,以给出800mg的Int. 379,将其按原样用于下一步中。

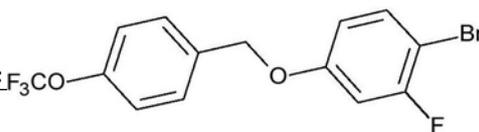
[2142] b-Co.205的合成:



[2143] 在0℃,将TBAF (0.858mL,0.858mmol)添加至379 (800mg, 0.850mmol) 在THF (11mL) 中的搅拌溶液中,并反应混合物在室温下搅拌2h.将粗混合物用水和DCM/MeOH (96/4) 的溶液进行稀释.将该有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以得到690mg,固体.该固体通过制备型LC (不规则SiOH 50μm, 30g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 91%,MeOH 9%) 进行纯化.收集希望的级分并在真空中蒸发,以给出412mg,白色固体.将固体用DIPE研磨、滤出、用Et<sub>2</sub>O洗涤并在真空中干燥,以产出385mg,白色固体,将其溶解于MeOH (1mL) 中.允许溶剂缓慢地蒸发,以给出374mg的Co.205,晶态的白色固体 (81%)。m.p.: 151℃ (DSC)。

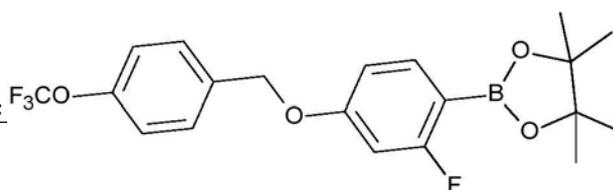
[2144] 实例A203:Co.206的制备

[2145] a-Int.380的合成:



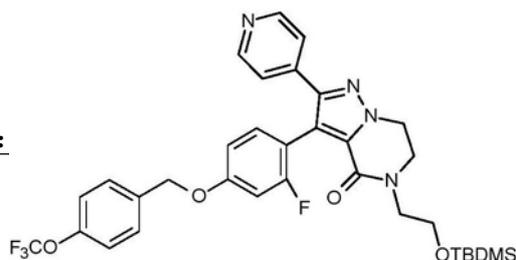
[2146] 向4-(三氟甲氧基)-苄基醇 (1mL,10.4mmol)、4-溴-3-氟苯酚 (1.58g,8.28mmol) 和DBAD (1.9g,8.28mmol) 在干DCM (20mL) 中的悬浮液中添加PPh<sub>3</sub>supp. (2.59g,8.28mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌18h.将不溶解的经Celite®过滤,用DCM进行洗涤.添加水并将有机层分离,干燥,过滤和浓缩.将残余物 (4.24g) 通过制备型LC在 (不规则SiOH 15-40μm 80g Grace,流动相:庚烷/EtOAc 98/2) 上进行纯化.收集纯的级分并蒸发直至干燥以给出1.76g的Int. 380 (70%)。

[2147] b-Int.381的合成:



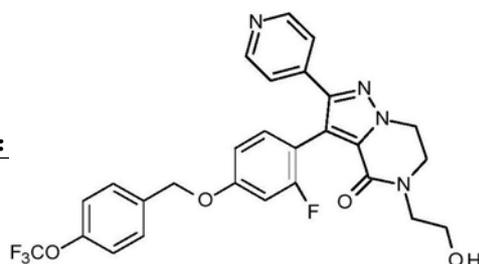
[2148] 在密封管中,将380 (1.82g,4.98mmol)、BisPin (1.9g,7.47 mmol) 和KOAc (1.47g, 14.9mmol) 在DME (20mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>进行吹扫.添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0.122g, 0.15mmol), 并将反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫.将混合物在100℃下加热过夜.添加EtOAc和水,并将该混合物用EtOAc萃取.将有机层进行分离、干燥、过滤和蒸发直至干燥,以给出3.3g.将该残余物通过制备型 LC在 (不规则SiOH 15-40μm 50g Merck,流动相:90/10庚烷/EtOAc) 进行纯化.收集纯的级分并蒸发直至干燥以给出495mg的Int.381 (24%)。

[2149] c-Int.382的合成:



[2150] 在微波瓶中,将28 (0.7g, 1.55mmol)、381 (0.799g, 1.94mmol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.32g, 6.2mmol) 在1,4-二噁烷 (6.8mL) 和H<sub>2</sub>O (2.4mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>进行吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (127mg, 0.16 mmol), 并将反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将反应混合物在80℃下加热过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水(一次)和盐水(3x) 洗涤。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出1.65g。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 30μm, 40g Interchim, 流动相:从DCM 100%到DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发直至干燥以给出717mg的Int.382 (70%)。

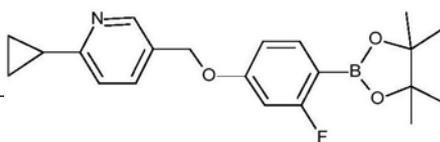
[2151] d-Co.206的合成:



[2152] 在室温下,将TABF (1.3mL, 1.3mmol) 滴加至382 (715mg, 1.09mmol) 在THF (11mL) 中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌 3h。添加EtOAc和水。将有机层进行分离、干燥、过滤和蒸发直至干燥,以给出646mg。将残余物通过制备型LC (规则SiOH, 30μm, 24g GraceResolv™, 流动相梯度:从DCM 100%到 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并溶剂直至干燥,以给出421mg, 将其从DIPE中结晶,过滤,并干燥以给出390mg 的Co.206 (66%)。m.p.: 140℃ (dsc)。

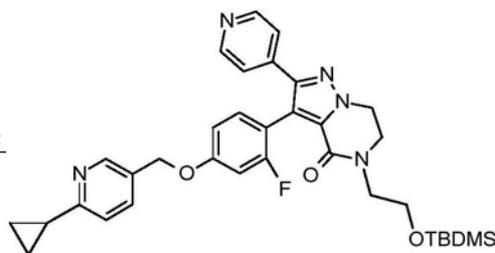
[2153] 实例A204:Co.207的制备

[2154] a-Int.383的合成:



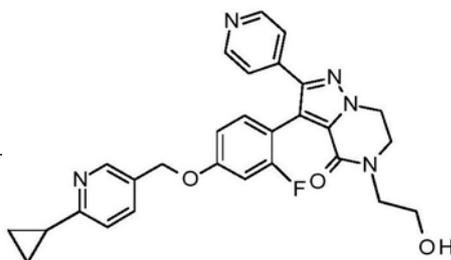
[2155] 将DBAD (3.14g, 13.7mmol) 添加至3-氟-4-羟基苯硼酸频哪醇酯 (2.50g, 10.5mmol)、6-环丙基-3-吡啶甲醇 (2.04g, 13.6mmol) 和PPh<sub>3</sub> (3.58g, 13.7mmol) 在干THF (75mL) 中的混合物中,并将反应混合物在室温下在N<sub>2</sub>下搅拌20h。将该粗混合物用EtOAc和水进行稀释,并将有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出12.8g。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μm, 330g Grace, 流动相梯度:从庚烷100%到 EtOAc 40%, 庚烷60%) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出3.1g的 Int.383, 无色油 (76%)。

[2156] b-Int.384的合成:



[2157] 在室温下在 $N_2$ 下,将 $PdCl_2(dppf)$  (0.109g, 0.133mmol) 添加至28 (0.600g, 1.33mmol)、383 (1.03g, 2.66mmol) 和 $K_3PO_4$  (0.846g, 3.99mmol) 在1,4-二噁烷 (7.5mL) 和 $H_2O$  (2.5mL) 中的搅拌溶液中。使用具有输出功率从0至400W范围的一个一个单模微波(拜泰齐(Biotage) Initiator EXP 60), 将所得的混合物在 $120^\circ C$ 下搅拌30分钟[固定的保持时间]。将该粗材料用DCM和水进行稀释, 并将有机层用盐水洗涤, 干燥( $MgSO_4$ ), 过滤并在真空中蒸发, 以产出1.9g的黑色油。将该残余物通过制备型LC(不规则 $SiOH$   $50\mu m$ , 80g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%到MeOH/DCM 8/92) 进行纯化。收集希望的级分并在真空中蒸发, 以给出796mg的Int. 384, 油, 将其按原样用于下一步中。

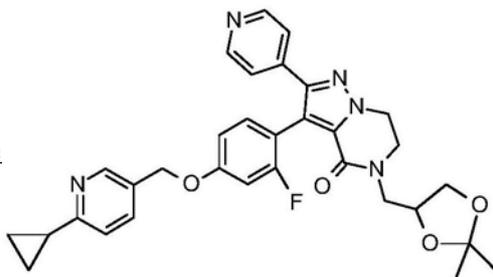
[2158] c-Co.207的合成:



[2159] 在 $0^\circ C$ 下, 向384 (796mg, 0.973mmol) 在C (10mL) 中的搅拌溶液中添加TBAF (0.982mL, 0.982mmol), 并且将该反应混合物在 $0^\circ C$ 下搅拌3h。将粗混合物用水和DCM/MeOH (95/5) 的溶液进行稀释。将该有机层用盐水洗涤, 分离, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在真空中蒸发, 以得到490mg, 油。将该油通过制备型LC(不规则 $SiOH$   $50\mu m$ , 40g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 92%, MeOH 8%) 进行纯化。收集希望的级分并在真空中蒸发, 以给出410mg的粘性的淡玫瑰色的固体, 将该固体从MeOH中结晶, 并 $Et_2O/MeOH$  (3/1) 的混合物中研磨。将溶剂在真空中蒸发, 并将得到的固体在高真空下在 $55^\circ C$ 下进行干燥, 以产出360mg的白色固体, 将其在 $EtOH$  中重结晶, 经玻璃料过滤并在真空中干燥, 以给出234mg的白色固体, 将其用 $Et_2O$ 研磨, 并将溶剂在真空中蒸发, 以产出156mg的白色固体, 将其在真空下在 $50^\circ C$ 下干燥20h, 以产出145mg的Co.207 作为白色固体 (30%)。

[2160] 实例A205:Co.208a和Co.208的制备

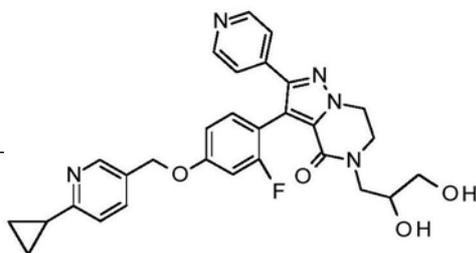
[2161] a-Co.208a的合成



[2162] 将277 (800mg, 1.96mmol)、383 (1.04g, 2.95mmol)、 $K_3PO_4$  (1.25g, 5.89mmol) 在1,4-二噁烷 (8mL) 和 $H_2O$  (4mL) 中用 $N_2$ 吹扫10分钟。然后, 添加 $PdCl_2(dppf)$  (161mg, 0.196mmol) 并

用N<sub>2</sub>纯化10分钟。使用具有输出功率从0至400W范围的一个一个单模微波(拜泰齐(Biotage) Initiator EXP 60),将所得的混合物在120℃下搅拌30分钟[固定的保持时间]。将该混合物稀释于水中,并用EtOAc萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发,以给出1.20 g的Co.208a,棕色油(定量)。将该产物不进行进一步纯化而用于下一步骤中。

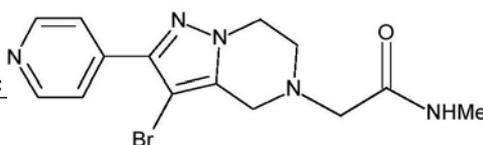
[2163] b-Co.208的合成:



[2164] 将Co.208a (1.08g, 1.90mmol), HCl 3N (3.16mL, 9.48mmol) 在1,4-二噁烷(40mL)中加热至80℃持续30分钟,将混合物用10%的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的溶液进行淬灭并用EtOAc萃取。将该有机层进行分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以给出880mg的棕色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 80g, GraceResolve™, 干法装载, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 92%, MeOH 8%)进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂,以给出570mg, 棕色固体(57%)。将固体在EtOH中重结晶,以给出450mg, 灰色固体,将该固体通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 80g, GraceResolve™, 干法装载, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 92%, MeOH 8%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出410mg, 白色固体。将该固体在EtOH中重结晶三次,以给出228mg的Co.208作为白色固体(23%)。m.p.: 116℃和126℃(DSC)。

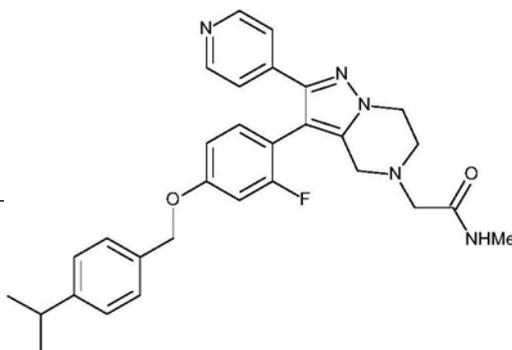
[2165] 实例A206:Co.209的制备

[2166] a-Int.386的合成:



[2167] 将337 (600mg, 2.15mmol), 2-溴-N-甲基-乙酰胺(392mg, 2.58mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (743mg, 5.37mmol)在DMF(8mL)中的混合物在55℃下搅拌2h。然后将该反应混合物倾倒入DCM和水中。将该有机层进行分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸发,以得到棕色油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 40g Gotech, 流动相梯度: 从DCM 100%到DCM 94%, MeOH 6%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂直至干燥,以给出314mg的Int.386, 黄色固体(42%)。

[2168] b-Co.209的合成:

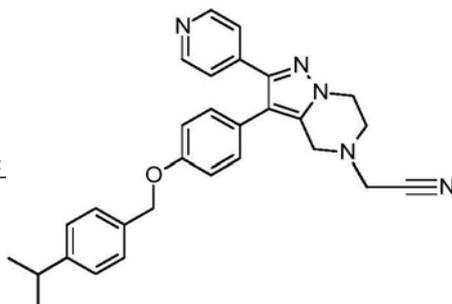


[2169] 将386 (314mg, 0.897mmol)、42 (664mg, 1.79mmol)和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (571mg, 2.69mmol)在1,4-二噁烷(8mL)和H<sub>2</sub>O(4mL)中的混合物用N<sub>2</sub>进行吹扫。然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (73mg, 93.8 μ

mol)。将混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫,并在120℃下使用功率输出范围从0至400W的一个单模微波(微波反应器引发者60(Biotage Initiator EXP 60))加热35分钟[固定的保持时间]。然后将该反应混合物倾倒入DCM和水中。将有机层分离。将该水性层再次用DCM萃取。将这些有机层进行结合,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并在真空中蒸发,以得到棕色残余物。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,80g, GraceResolv™,干法装载,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 92%, MeOH 8%)进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂,以给出240mg 的灰色固体。将该固体与另一批最初的反应物386,280mg,在相同的反应条件中)进行合并,并通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm, 40g,Merck,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 94%,MeOH 6%)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出280mg的灰白色固体。将固体溶解在少量的MeOH中,并允许缓慢地蒸发过夜。将残余物在 Et<sub>2</sub>O中刮擦以得到白色固体在悬浮液中。将悬浮液滤出,并将白色沉淀用Et<sub>2</sub>O洗涤,并在真空中干燥,以给出238mg的Co.209作为白色固体(总产量:27%)。m.p.:175℃,159℃(多晶型物,DSC)。

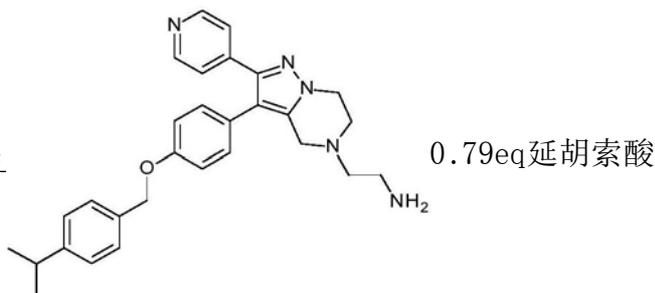
[2170] 实例A207:Co.Co.210a和Co.210的制备

[2171] a-Co.210a的合成:



[2172] 在室温下,将溴代乙腈(43μL,0.601mmol)添加至Co.173(250 mg,0.501mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(104mg,0.751mmol)在DMF(3mL)中的搅拌悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后用EtOAc 和水进行稀释。将该有机层用盐水洗涤,分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发,以得到289mg的Co.210a,淡黄色固体(定量,纯度85%)。产物以原样用于下一步骤中。

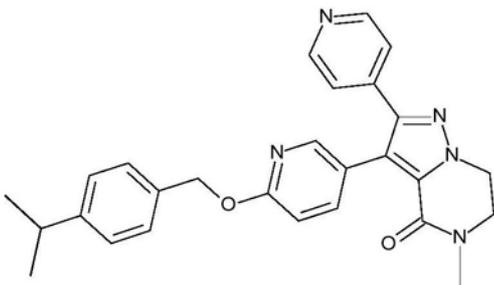
[2173] b-Co.210的合成:



[2174] 在0℃下在N<sub>2</sub>下,将LAH(59mg,1.55mmol)添加至Co.210a(240mg,0.518mmol)在THF(4.5mL)中的搅拌溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌2h。然后,将粗混合物通过添加水(60μL,非常缓慢地加入)、3N的NaOH(60μL)溶液和水(190μL)进行淬灭。将粗混合物经玻璃料过滤,将滤饼用EtOAc洗涤,并将滤液在真空中蒸发,以得到194mg的油。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm 12g Grace,流动相梯度:从DCM 100%到DCM 90%, MeOH 9%,NH<sub>4</sub>OH 1%)进行纯化。将级分进行合并,并在真空中去除溶剂,以给出108mg,淡黄色油。然后,添加MeOH(2mL)和富马酸(25mg,0.215mmol),并在真空中去除溶剂,以得到粘性固体。将固体用Et<sub>2</sub>O研磨,并在真空中去除溶剂,以产出130mg的Co.210,淡棕色固体(45%;富马酸盐(0.79eq延胡索酸))。m.p.:197℃(DSC)。

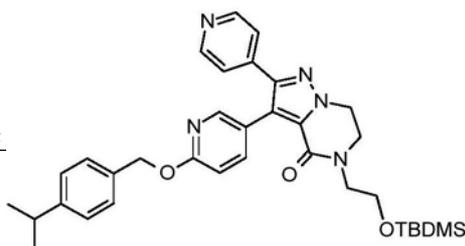
## [2175] 实例A208:Co.211的制备

[2176]

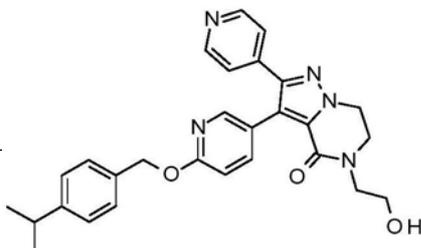


[2177] 将98 (152mg, 0.495mmol)、129 (350mg, 0.990mmol) 和  $K_3PO_4$  (420mg, 1.98mmol) 在1,4-二噁烷(3mL)和 $H_2O$  (1mL) 中的混合物小心地用 $N_2$ 进行吹扫。添加 $PCy_3$  (28mg, 99.0 $\mu$ mol) 和  $Pd(OAc)_2$  (11mg, 49.5 $\mu$ mol), 并将该反应混合物再次用 $N_2$ 进行吹扫。将该反应混合物在80 $^{\circ}C$ 下搅拌67h。将该粗材料溶解在水中,并用EtOAc萃取。将该有机相用盐水洗涤,干燥( $MgSO_4$ ),过滤并在真空中蒸发,以给出固体,将其通过制备型LC(不规则 $SiOH$  15-40 $\mu$ m, 24g Grace, 流动相梯度:从DCM/MeOH从100/0到91/9) 进行纯化。收集纯的级分并蒸发,以给出261mg的固体。将固体通过用戊烷研磨来进行纯化,以得到206mg的固体。该固体通过非手性SFC(2-乙基吡啶6 $\mu$ m 150x21.2mm. 流动相:80% $CO_2$ , 20% MeOH) 进行纯化。将希望的级分进行分离,并在真空中蒸发,以产出161mg的Co.211作为白色固体(72%)。m.p.: 57 $^{\circ}C$  (DSC)。

## [2178] 实例A209:Co.212的制备

[2179] a-Int.388的合成:

[2180] 在室温下在 $N_2$ 下,将NaH 60% (48mg, 1.2mmol) 缓慢添加至 Co.71 (0.35g, 0.80mmol) 在干DMF (4.7mL) 中的悬浮液中。将该混合物搅拌2h,然后添加(2-溴甲氧基)-叔丁基-丁基二甲基硅烷 (0.20m, 0.96mmol) 并搅拌过夜。添加水并且将混合物在减压下浓缩。将该残余物吸收于EtOAc中并且用盐水洗涤5x。将该有机层经  $MgSO_4$  干燥,过滤并浓缩,以给出0.45g的Int.388,黄色油。将粗混合物按这样用于下一步骤中。

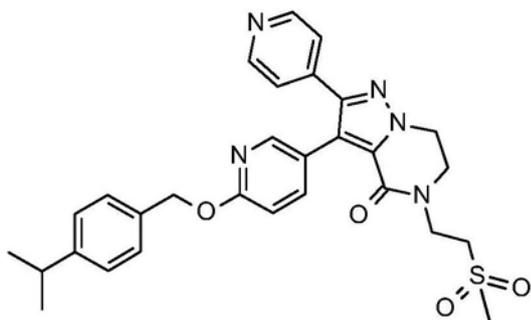
[2181] b-Co.212的合成:

[2182] 在室温下,将TBAF (0.9mL, 0.9mmol) 滴加至388 (0.45g, 0.75mmol) 在THF (7.4mL) 中的溶液中。在室温下将该混合物搅拌过夜。将混合物进行浓缩,并且将该残余物通过制备型LC(规则 $SiOH$ , 30 $\mu$ m, 25g GraceResolv<sup>TM</sup>, 流动相:DCM/MeOH/ $NH_4OH$  96/4/0.1) 进行纯化。收集纯的级分并且蒸发溶剂直至干燥,以给出350mg无色油,将该无色油在 $Et_2O$ 中进行研磨。将形成的白色固体进行过滤、洗涤并干燥,以给出175mg的Co.212作为白色固体

(48%)。m.p.:多晶型物138°C,161°C(多晶型物,dsc)。

[2183] 实例A210:Co.213的制备

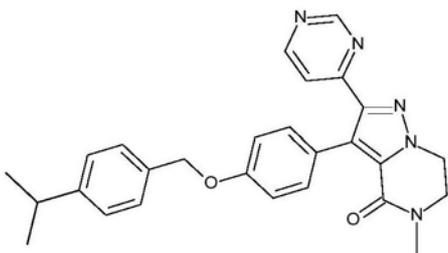
[2184]



[2185] 在室温下在N<sub>2</sub>下,将NaH 60% (48mg,1.2mmol)缓慢添加至 Co.71 (0.35g,0.80mmol)在干DMF (4.7mL)中的悬浮液中。将混合物搅拌2h,然后添加2-溴乙基-甲基砜 (164mg,0.88mmol)并搅拌过夜。添加水并且将混合物在减压下浓缩。将该残余物吸收于EtOAc中并且用盐水洗涤5x。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,以给出0.30g。将获得的白色固体在Et<sub>2</sub>O中研磨、过滤和干燥,以给出296mg的Co.213作为白色粉末 (68%)。m.p.:200°C (dsc)。

[2186] 实例A211:Co.214的制备

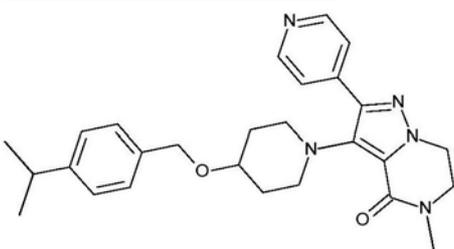
[2187]



[2188] 在室温下在N<sub>2</sub>下,将NaH 60% (57mg,1.4mmol)缓慢添加至 Co.158 (0.42g,0.96mmol)在DMSO (5.2mL)中的悬浮液中。将混合物搅拌2h,然后添加MeI (65μL,1mmol)并搅拌过夜。添加水并将不溶解的进行过滤,溶解在DCM和MeOH中,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并蒸发直至干燥。将该残余物通过制备型LC(规则SiOH,30μm,25g Interchim,流动相梯度:DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH,从98/2/0.1到96/4/0.1)进行纯化。收集纯的级分并蒸发溶剂,以给出372mg的无色油,将其从Et<sub>2</sub>O中结晶,过滤并干燥,以给出283mg的Co.214 作为白色固体 (65%)。m.p.:160°C (dsc)。

[2189] 实例A212:Co.215的制备

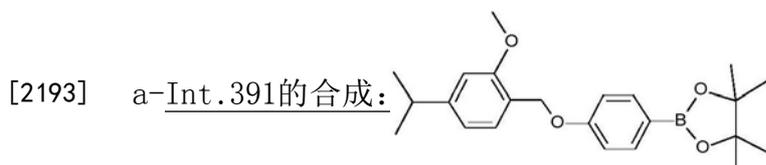
[2190]



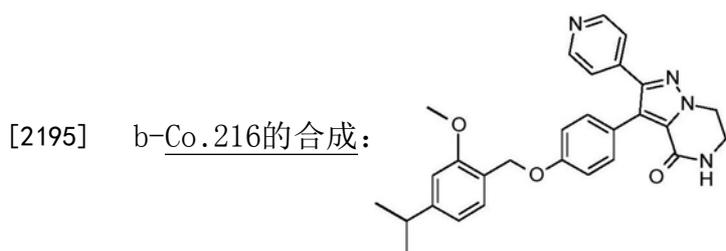
[2191] 将(SP-4-4)-[2-[2-(氨基-κN)乙基]苯基-κC]氯[二环己基[3,6-二甲氧基-2',4',6'-三(1-甲基乙基)[1,1'-联苯]-2-基]膦-κP]-钯(BrettPhos环钯) (260mg,0.33mmol)添加至98 (500mg,1.6mmol)、4-[4-(4-异丙基苯基)甲氧基]哌啶(362) (417mg,1.8mmol)、NaOtBu (469mg,4.9mmol)在甲苯(10mL)中的脱气悬浮液中。将反应混合物90°C

下加热过周末。添加水和EtOAc,并将混合物通过Celite®垫进行过滤。将滤液进行萃取,将该有机层进行分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 20-45μm 40g MATREX,流动相:70/29/1甲苯/iPrOH/NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。收集级分并蒸发溶剂直至干燥。将该残余物再次通过制备型LC(不规则15-40μm 30g Merck,流动相:99%DCM,1%MeOH)进行纯化。收集纯的级分并蒸发。将残余物从Et<sub>2</sub>O中结晶,将固体滤出并干燥,以给出40mg的Co.215(5.3%)。m.p.:140°C(dsc)。

[2192] 实例A213:Co.216的制备



[2194] 向2-甲氧基-4-异丙基-苯甲醇(3.14g,17.4mmol)、7(3.8g,17.4mmol)、PPh<sub>3</sub>(5g,19.2mmol)在干DCM(120mL)中的溶液添加DBAD(4.4g,19.2mmol),并将反应混合物在室温下搅拌15h。将混合物倾倒入水中。将该有机层进行萃取,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发直至干燥。将残余物吸收于庚烷,搅拌1.5h并过滤。该滤液通过制备型LC(120g的不规则SiOH 35-40μm GraceResolv™,流动相梯度:从100%庚烷到80%庚烷20%EtOAc)进行纯化。收集纯的级分并蒸发直至干燥以给出2.26g的Int.391(34%)。



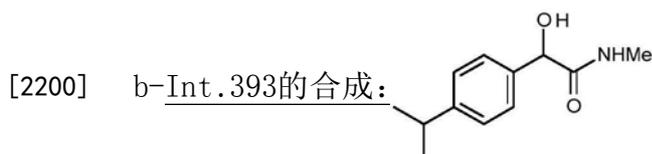
[2196] 将4(0.5g,1.7mmol)、391(0.72g,1.9mmol)和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.45g,6.8mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和H<sub>2</sub>O(2.7mL)中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫15分钟。然后,添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.14g,0.17mmol)并再次纯化10分钟。将混合物加热至80°C持续15h,并冷却至室温。将混合物倾倒入水中,并添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和EtOAc。将不溶解的进行过滤并将有机层进行萃取,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发以给出1g。将该残余物通过制备型LC(40g的不规则SiOH 35-40μm GraceResolv™,流动相梯度从100%DCM到95%DCM 5%CH<sub>3</sub>OH 0.1%NH<sub>4</sub>OH)进行纯化。收集纯的级分并溶剂直至干燥,以给出510mg,将其从MeOH中结晶,过滤,并干燥以给出439mg的Co.216(55%)。m.p.:200°C(dsc)。

[2197] 实例A214:化合物217的制备

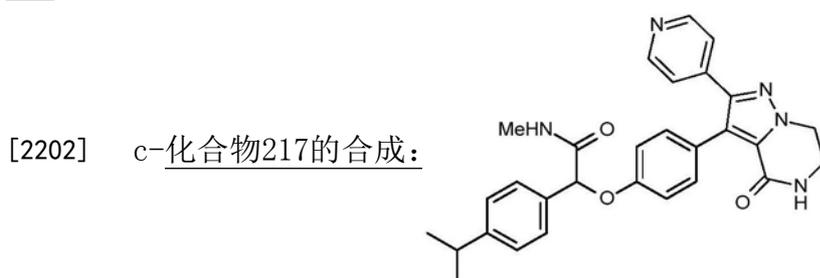


[2199] 向α-羟基-4-(1-甲基乙基)苯乙酸(0.8g,4.1mmol)、HOBT(0.8g,6.2mmol)、DIPEA(1mL,6.2mmol)甲胺(0.46mL,5.3mmol)在DCM(25mL)中的溶液中添加EDCI(1.2g,6.2mmol)。将该混合物在室温下搅拌8h。添加水和DCM,萃取该混合物。将该有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发。将该残余物通过制备型LC(不规则的SiOH 15-40μm,24g,

GraceResolv™, 流动相: 98/2 DCM/MeOH) 纯化。收集纯的级分并蒸发至干, 以给出500mg中间体392 (59%)。

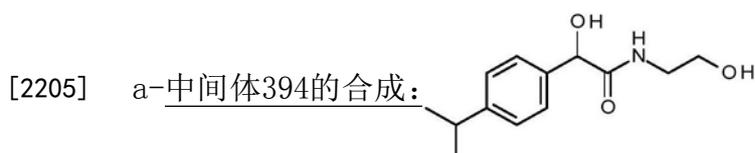


[2201] 将在干DCM (12mL) 中的392 (500mg, 2.40mmol)、7 (690 mg, 3.12mmol) 和PPh<sub>3</sub> (759mg, 2.89mmol) 的溶液用DBAD (666 mg, 2.89mmol) 处理并在室温下搅拌19h。然后添加EtOAc和盐水, 并将该有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则的SiOH 15-40μm, 120g, GraceResolv™, 流动相梯度: 从100%庚烷至70%庚烷, EtOAc 30%) 纯化。将所希望的级分进行收集并将溶剂蒸发至干, 以给出320mg中间体393, 将其按原样用在下一步骤中。



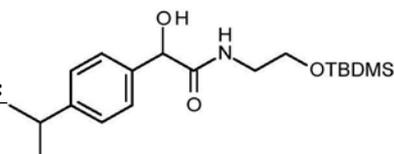
[2203] 将4 (327mg; 1.12mmol)、393 (305mg; 0.7mmol) 以及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (395mg; 1.9mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和H<sub>2</sub>O (1.5mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (71mg, 86mmol)。将该混合物用N<sub>2</sub>吹扫并在120℃下使用功率输出范围从0至400W的一个一个单模微波 (微波反应器引发者60 (Biotage® initiator60)) 搅拌 20分钟 [固定的保持时间]。然后添加DCM/MeOH 95/5的溶液和水。将有机层分离, 洗涤 (盐水), 分离, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并且在真空中蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 50μm, 24g Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 93%, MeOH 7%) 纯化。将所希望的级分在真空中蒸发以给出110mg。将该残余物从Et<sub>2</sub>O结晶并将该沉淀物滤出并干燥以给出92mg的化合物217 (5%)。

[2204] 实例A215: 化合物218的制备



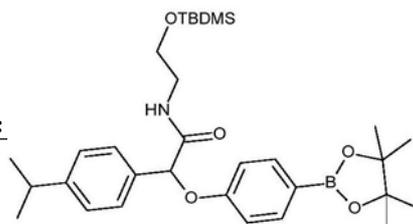
[2206] 将EDCI (1.2g, 6.2mmol) 和HOBT (0.8g, 6.2mmol) 缓慢地添加至羟基 (4-异丙苯基) 乙酸 (0.8g, 4.1mmol)、DIPEA (1mL, 6.2 mmol)、乙醇胺 (0.3mL, 5.3mmol) 在DCM (25mL) 中的混合物中。在室温下将该混合物搅拌24h。添加水和DCM。萃取该混合物, 将有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 24g, GraceResolv™, 流动相: 98/2 DCM/MeOH) 纯化。收集纯的级分并蒸发至干, 以给出400mg中间体394 (41%)。

[2207] b-中间体395的合成:



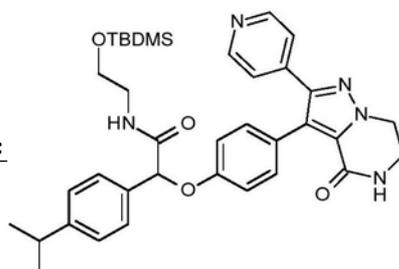
[2208] 将叔丁基二甲基氯硅烷 (0.28g, 1.8mmol) 添加至394 (400mg, 1.7mmol)、咪唑 (0.15g, 2.2mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液里。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水和DCM并萃取该混合物。将该有机层分离,用硫酸镁进行干燥,过滤并蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 24g, GraceResolv™, 流动相:庚烷70%, EtOAc 30%) 纯化。收集纯的级分并蒸发至干,以给出220 mg中间体395 (37%)。

[2209] c-中间体396的合成:



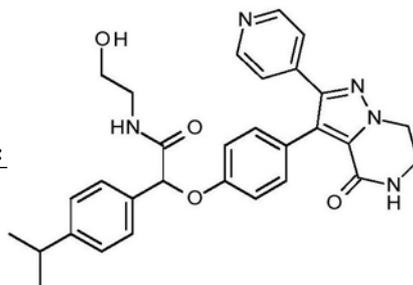
[2210] 将395 (185mg, 0.5mmol)、7 (150mg, 0.7mmol) 和PPh<sub>3</sub> (207mg, 0.8mmol) 在干THF (5mL) 中的溶液在N<sub>2</sub>下脱气并且,然后用DBAD (181mg, 0.8mmol) 处理并在室温下搅拌19h。添加 DCM和盐水,并将该有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 12g, GraceResolv™, 流动相梯度:从庚烷100%至庚烷70%, EtOAc 30%) 纯化。收集所希望的纯的级分并将该溶剂蒸发至干,以给出130mg 中间体396 (45%, 纯度80%)。产物以原样用于下一步骤中。

[2211] d-中间体397的合成:



[2212] 将4 (103mg; 0.3mmol)、396 (130mg; 0.23mmol) 以及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (124mg; 0.6mmol) 在1,4-二噁烷(2mL) 和H<sub>2</sub>O (0.6mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。然后添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (23mg, 28mmol)。将该混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫并且在110℃下搅拌过夜。添加水和DCM 并萃取该混合物。并将该有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发,以给出81mg。将该残余物通过制备型LC (固定相:球形裸二氧化硅 5 $\mu$ m 150x30.0mm, 流动相梯度:从70%庚烷, 2%MeOH (+10% NH<sub>4</sub>OH), 28% EtOAc至20%MeOH (+10%NH<sub>4</sub>OH), 80%EtOAc) 纯化。将纯的级分进行收集并蒸发,以给出21mg中间体397 (14%)。

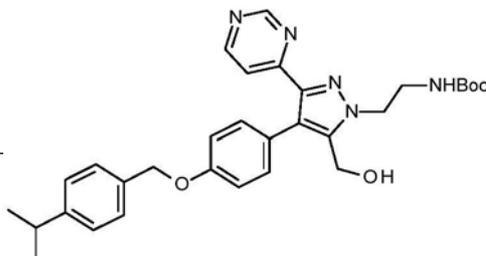
[2213] e-化合物218的合成:



[2214] 将397 (21mg, 0.033mmol) 和TBAF (49 $\mu$ l, 0.049mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。将该混合物蒸发至干并通过制备型LC (固定相: 不规则SiOH 20-45 $\mu$ m 24g MATREX, 流动相: 95/5/0.1, DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) 纯化。将该纯的级分放在一起并蒸发至干以给出15mg。将该残余物通过反相 (固定相: X-Bridge-C18 5 $\mu$ m 30\*150mm, 流动相梯度: 从90% (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 0.5% aq. 溶液), 10% ACN至100% ACN) 纯化。将该纯的级分放在一起并蒸发至干。将该残留物吸收于Et<sub>2</sub>O中, 并滤出该沉淀并且干燥以给出14mg化合物 218 (81%)。

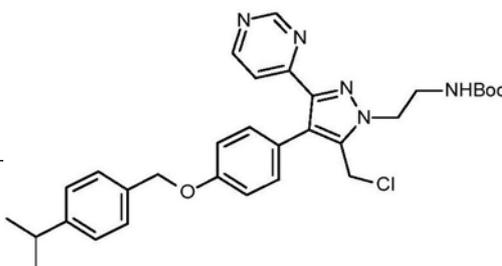
[2215] 实例A216: 化合物219a和化合物219的制备

[2216] a-中间体398的合成:



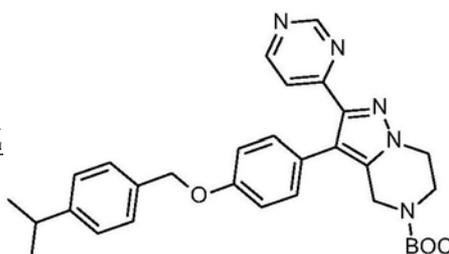
[2217] 在-50 $^{\circ}$ C下并在N<sub>2</sub>下, 将在甲苯 (15.9mL, 15.9mmol) 中的 LAH双 (THF) 添加至320 (4.65g, 7.94mmol) 在干THF (70mL) 中的搅拌悬浮液中。将该反应混合物在-50 $^{\circ}$ C搅拌20min, 然后用水 (3mL)、3M的NaOH (3mL) 溶液和水 (9mL) 小心地淬灭。添加EtOAc, 并将该粗混合物在玻璃料上过滤, 将该饼用EtOAc洗涤并将该滤液在真空中蒸发以提供4.30g中间体 398, 淡褐色固体 (100%)。

[2218] b-中间体399的合成:



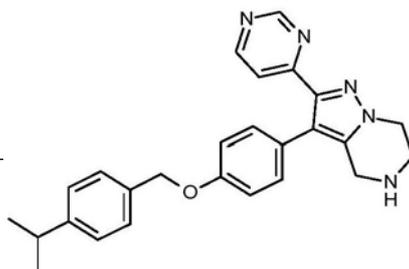
[2219] 在0 $^{\circ}$ C下向398 (1.66g, 3.05mmol) 在干DCM (35mL) 中的搅拌溶液中添加Et<sub>3</sub>N (0.679mL, 4.89mmol) 和甲磺酰氯 (0.354mL, 4.58mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌18小时。然后, 添加 NaHCO<sub>3</sub>和DCM的饱和溶液, 并将该有机层用盐水洗涤, 分离, 经 MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中蒸发以给出1.76g中间体 399, 褐色固体 (定量)。

[2220] c-化合物219a的合成



[2221] 在0 $^{\circ}$ C下并且在N<sub>2</sub>下, 向399 (1.76g, 3.13mmol) 在干DMF (32mL) 中的搅拌溶液中添加NaH 60% (250mg, 6.26mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌2h。然后, 添加水和EtOAc, 并将该有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中蒸发以给出1.59g 化合物219a, 褐色固体。产物以原样用于下一步骤中。

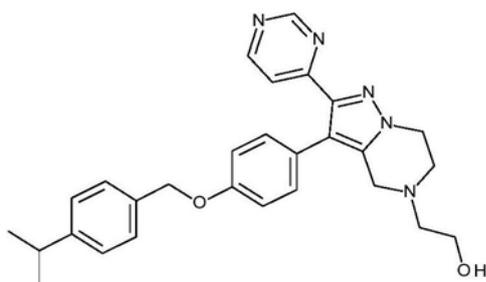
[2222] d-化合物219的合成:



[2223] 在室温下,将HCl 3N(4ml)添加到化合物219a(1.59g,2.57mmol)在ACN(20mL)中的搅拌溶液里。在50℃下将反应混合物搅拌3h。添加EtOAc和水,并将该有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发以给出910mg,褐色固体。910mg中310mg通过制备型LC(规则SiOH 50μm,12g Grace,流动相:DCM 100%至DCM 88%,MeOH 12%)纯化。包含所希望的化合物的这些级分在真空下蒸发以给出60mg,粘性的淡黄色固体。将该固体在戊烷/Et<sub>2</sub>O(1:1)的混合物中研磨,并去除该溶剂以提供呈白色固体的48mg化合物 219.m.p.:150℃(DSC)。

[2224] 实例A217:化合物220的制备

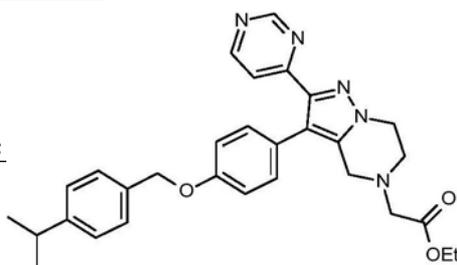
[2225]



[2226] 在室温下,将(2-溴乙氧基)-叔-丁基二甲基硅烷(0.214ml,0.987 mmol)添加至化合物219(280mg,0.658mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.183ml, 1.32mmol)在DMF(4mL)中的搅拌溶液中。在60℃下将反应混合物搅拌22h。将该粗材料溶解在水中,并且用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空下蒸发,以给出386mg 的油。将该油溶解于THF(4.5mL)中,并在室温下添加TBAF(1.32 mL,1.32mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌16小时。将该粗材料溶解于DCM/MeOH(92/8)的混合物中并且添加水。将有机相分离,用盐水(2x)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并且在真空下蒸发,以给出260mg的褐色固体。将该残余物通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μm,12g Grace,流动相梯度:从DCM 100%至DCM 92%,MeOH 8%)纯化。将所希望的级分进行组合并在真空下去除该溶剂以给出呈粘性固体(6%)的18mg的化合物220。

[2227] 实例A218:化合物221的制备

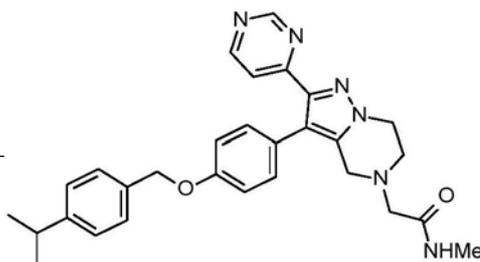
[2228] a-中间体401的合成:



[2229] 在室温下,向化合物219(300mg,0.705mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(175 mg,1.27mmol)在DMF(4.5mL)中溶液中添加溴乙酸乙酯(0.117 mL,1.06mmol)。将该反应混合物在55℃下搅拌

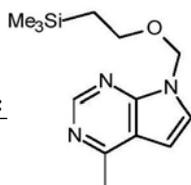
4h, 然后添加水和EtOAc。将该有机层用盐水进行洗涤, 分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以提供呈312mg红色油状的中间体401 (74%, 纯度85%)。该产物没有进一步纯化而用于下一步。

[2230] b-化合物221的合成:



[2231] 在室温下, 将三叠氮双环[4.4.0]癸-5-烯 (TBD) (51mg, 0.357 mmol) 和在THF (0.668mL, 1.34mmol) 中的甲胺2M添加至401 (228mg, 0.446mmol) 在干甲苯 (8mL) 中的搅拌溶液中。将该反应混合物在50℃下搅拌80min, 并且然后添加EtOAc和饱和的NH<sub>4</sub>Cl 溶液。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空下蒸发, 以给出198mg的褐色固体。将该固体通过制备型LC (规则SiOH 50 μm, 12g Grace, 液体装载, 流动相: DCM 100%至DCM 80%, MeOH 15%, 水性NH<sub>3</sub> 5%) 纯化。将所希望的级分在真空下蒸发以给出40mg 的粘性红色固体。通过手性SFC (固定相: Amino 6μm 150x21.2mm, 流动相: 80% CO<sub>2</sub>, 20% MeOH (0.3% iPrNH<sub>2</sub>)) 纯化该固体。收集所希望的级分并且在真空中进行蒸发, 以产生17mg呈粘性黄色固体的化合物221 (8%)。

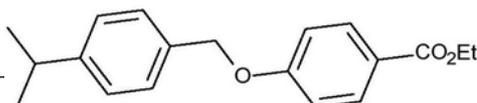
[2232] 实例A219: 化合物222的制备



[2233] a-中间体402的合成:

[2234] 将4-甲基-7H-吡唑并[2,3-d]吡啶 (3.11g, 23.4mmol) 在DMF (40 mL) 中的溶液冷却至0℃并用NaH 60% (1.40g, 35.0mmol) 处理。将该反应混合物在0℃下搅拌2h, 然后添加2-(三甲基硅基) 乙氧甲基氯 (4.96mL, 28.0mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌2h并且在EtOAc中稀释。将该有机层用水和盐水洗涤 (两次), 经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸发以给出褐色油。将该油通过制备型LC (不规则 SiOH 15-40μm, 80g, Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 96%, MeOH 4%) 纯化。收集所希望的级分并将溶剂蒸发至干, 以给出3.53 g。该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 80g, Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 96%, MeOH 4%) 纯化。收集纯的级分并将溶剂蒸发至干, 以给出1.56g褐色油状的中间体402 (25%)。

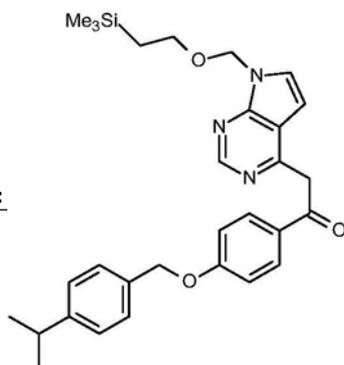
[2235] b-中间体403的合成:



[2236] 将乙基-4-羧苯酸酯 (10g, 60.2mmol) 在ACN (150mL) 和DMF (10mL) 中的溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.0g, 72.2mmol) 和8 (13.5g, 63.2 mmol) 进行处理。将该反应混合物在50℃搅拌17h。浓缩后, 将该溶液倒入EtOAc中, 用水 (50ml)、盐水 (4x50ml) 和水 (50ml) 进行洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并蒸发以给出黄色油。将该油在冷戊烷中研磨以获得固体。在玻璃料上过滤

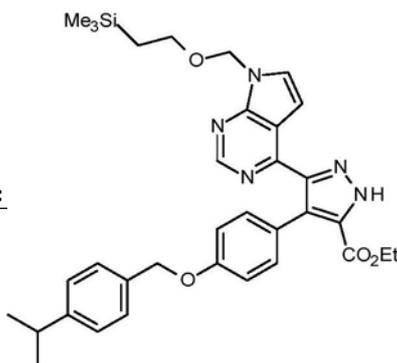
后,将该固体用冷戊烷进行洗涤,进行收集并在真空下干燥以给出16.2g呈白色固体的中间体403 (90%)。

[2237] c-中间体404的合成:



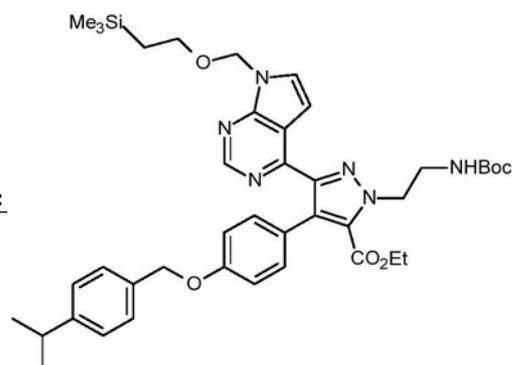
[2238] 在干燥的烧瓶中并在 $N_2$ 下,将402 (1.56g, 5.92mmol) 和403 (1.77g, 5.92mmol) 在干THF (15mL) 中的溶液冷却至 $0^\circ C$ 并用 LiHMDS (11.8mL, 11.8mmol) 处理超过10min。允许该反应混合物加热至室温并在该温度下搅拌17h。然后将该反应混合物倒入10%的 $NH_4Cl$ 的水溶液中。将该混合物用DCM萃取,经 $MgSO_4$ 干燥并在真空下浓缩以给出米黄色固体。将该固体在戊烷中研磨,过滤,并在真空中干燥以给出1.96g呈黄色固体的中间体404 (64%)。

[2239] d-中间体405的合成:



[2240] 将404 (1.55g, 3.01mmol) 和重氮乙酸乙酯 (0.506mL, 4.81mmol) 在ACN (25mL) 中的溶液用DBU (0.764mL, 5.11mmol) 处理并在室温下搅拌17h。将该反应混合物稀释于EtOAc和 $NaHCO_3$ 饱和溶液中。分离该有机层,用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,并在真空下蒸发以给出褐色残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则 $SiO_2$  15 $\mu m$ , 80g, Interchim, 流动相梯度:从DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%) 纯化。收集纯的级分并将该溶剂蒸发至干,以给出1.13g微红的油状的中间体405 (61%)。

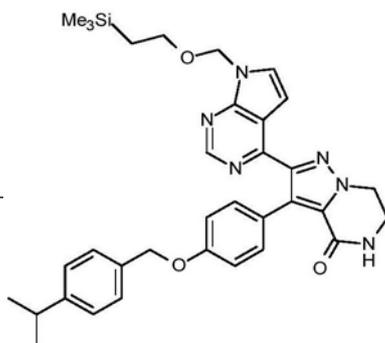
[2241] e-中间体406的合成:



[2242] 将405 (1.13g, 1.85mmol)、叔-丁基-N-(2-羟乙基)氨基甲酸酯 (447mg, 2.77mmol) 和 $PPh_3$ supp. (0.866mg, 2.77mmol) 在干THF (40mL) 中的混合物用DBAD (638mg, 2.77mmol) 处

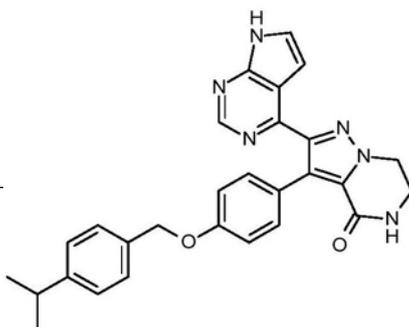
理并在室温下搅拌24h。将该反应混合物经 **Celite®** 过滤并将滤液在真空下蒸发以给出红色残余物。将该残余物通过制备型LC (球状SiOH 50 $\mu$ m, 80g, Grace, 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%) 纯化。收集纯的级分并将该溶剂蒸发至干, 以给出1.61g微红的油状的中间体406 (定量)。

[2243] f-中间体407的合成:



[2244] 将406 (1.61g, 2.13mmol) 在ACN (35mL) 中的溶液用HCl 3N (3.55mL, 10.7mmol) 处理并在90 $^{\circ}$ C下搅拌4h。将该反应混合物用DCM稀释并用NaHCO<sub>3</sub>饱和溶液洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并在真空中蒸发, 以给出黄色油。将该油溶解在MeOH (40mL) 中, 用Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.08g, 6.40mmol) 进行处理并在室温下搅拌1h。将该反应混合物在真空下浓缩并用DCM进行稀释。将该有机层用水洗涤并在真空下直接蒸发。将该沉淀用水和Et<sub>2</sub>O洗涤, 进行收集并在真空中干燥以给出700mg的呈灰色固体的中间体407 (54%)。

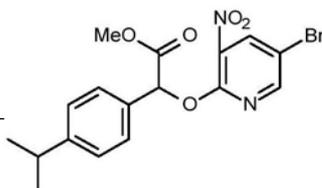
[2245] g-化合物222的合成:



[2246] 将406 (300mg, 493 $\mu$ mol) 在DCM (7.5mL) 中的溶液冷却至 0 $^{\circ}$ C并用三氟化硼二乙基醚合物 (243 $\mu$ L, 1.97mmol) 处理。将该反应混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌2h, 然后在室温下搅拌2h。将额外量的三氟化硼二乙基醚合物 (122 $\mu$ L, 0.986mmol) 添加至该混合物, 将该混合物在室温下搅拌额外1小时。将该反应混合物用NaHCO<sub>3</sub>饱和溶液淬灭并且DCM在真空中蒸发。添加MeOH并将该混合物在室温下搅拌 24h。将该混合物用水稀释并且用DCM萃取两次。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并且在真空中蒸发以给出白色残余物。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 40g, Merck, 干法装载, 流动相梯度: 从DCM 100%, 至DCM 90 $^{\circ}$ C, MeOH 10%) 纯化。收集所希望的级分并将溶剂蒸发至干以给出呈白色固体的141mg。将该固体溶解在THF (10mL) 和NaOH 1N (1mL) 中。将该反应混合物在室温下搅拌17h并且稀释于水。将该混合物用DCM/MeOH (95:5) 萃取两次。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并且在真空中蒸发以给出75mg的白色固体。将该固体通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 12g, Grace, 干法装载, 流动相梯度: 从DCM 100%, 至DCM 90 $^{\circ}$ C, MeOH 10%) 纯化。收集纯的级分并将溶剂蒸发至干, 以给出64mg 化合物222, 白色固体 (27%)。m.p.: 238 $^{\circ}$ C (DSC)。

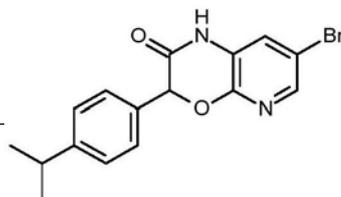
[2247] 实例A220: 化合物223的制备

[2248] a-中间体408的合成:



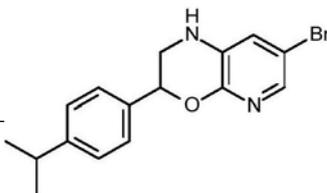
[2249] 在0℃下,将NaH 60% (0.272g, 7.92mmol) 添加至甲基2-羟基-2-[4-(丙烷-2-基)苯基]乙酸酯 (1.5g, 7.2mmol) 在THF (75mL) 中的搅拌溶液中。将该混合物搅拌5min并且然后分批添加5-溴-2-氯-3-硝基吡啶 (1.71g, 7.2mmol)。将该混合物在室温下搅拌16h。用水处理该混合物并且用EtOAc进行萃取。将有机层分离,干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并且将溶剂在真空中蒸发,以给出从DIPE结晶的3 g。将该沉淀物过滤出并且在真空中进行干燥,从而产生1.29g的中间体408 (44%)。

[2250] b-中间体409的合成:



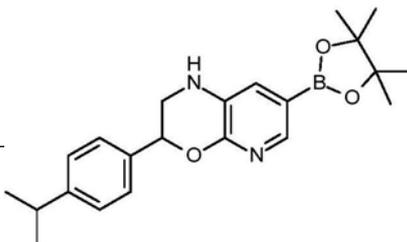
[2251] 在密封管中并在N<sub>2</sub>下,将Fe (0.7g, 12.56mmol) 添加至408 (1.285g, 3.14mmol) 在乙酸 (15mL) 中的搅拌溶液中。在60℃下将混合物搅拌8h。将混合物用EtOAc稀释并通过 Celite® 垫过滤。将滤液浓缩,用EtOAc稀释并且用NaHCO<sub>3</sub>的饱和溶液洗涤。将该有机层分离,干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并将溶剂在真空中蒸发以给出0.6g 中间体409 (55%)。

[2252] c-中间体410的合成:



[2253] 在-78℃并在N<sub>2</sub>下,将在1M THF (4.9mL, 4.896mmol) 中的 LAH添加到409 (0.85g, 2.45mmol) 在THF (40mL) 中的溶液里。将该反应在-78℃下搅拌5min并且,然后允许反应缓慢加热至室温并且在室温下搅拌4h。在-5℃下,向该混合物中先滴加EtOAc再滴加水。将该悬浮液通过 Celite® 垫过滤。将该有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且将溶剂蒸发以给出0.4g。该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm 25g Merck, 流动相从100%DCM至98%DCM 2%MeOH) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发以给出0.19g 的中间体410 (23%)。产物以原样用于下一步骤中。

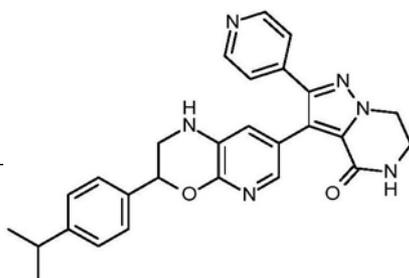
[2254] d-中间体411的合成:



[2255] 将410 (0.16g, 0.48mmol)、BisPin (0.183g, 0.72mmol) 和 KOAc (0.141g, 1.44mmol) 在DME (3.6mL) 中的混合物用氮小心地吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (31mg, 0.038mmol) 并用氮再次吹扫该反应混合物。将该反应混合物在100℃下搅拌4h。将该粗混合物用EtOAc稀释并且

经由 **Celite®** 过滤。将该沉淀用水和盐水洗涤,并将该有机层分离,经  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤并且在真空中进行蒸发,从而产生 0.27g 的不经纯化用于下一步骤的中间体 411。

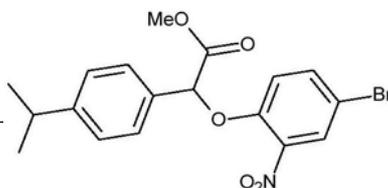
[2256] e-化合物223的合成:



[2257] 将 411 (0.27g, 0.71mmol)、4 (0.138g, 0.473mmol) 和  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0.251g, 1.183mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.75mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (1.375mL) 中的混合物用  $\text{N}_2$  吹扫。然后添加  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (31mg, 37 $\mu\text{mol}$ )。将该混合物再次用  $\text{N}_2$  吹扫然后在  $120^\circ\text{C}$  下使用功率输出范围从 0 至 400W 的一个一个单模微波 (微波反应器引发者 60 (**Biotage®** initiator60)) 搅拌 20 分钟 [固定的保持时间]。将该粗混合物用 DCM 和水的溶液进行稀释。将该有机层分离,用盐水洗涤,分离,经  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤并且在真空中进行蒸发,从而产生 570mg。该残余物通过制备型 LC (不规则  $\text{SiOH}$  15-40 $\mu\text{m}$  30g Merck, 流动相梯度: 从 100% DCM 至 98% DCM, 2% MeOH) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干。将该残余物从 DIPE 中进行结晶。将沉淀物滤出并且干燥以给出 15mg 化合物 223 (7%)。

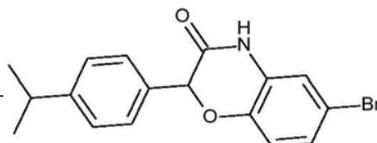
[2258] 实例 A221: 化合物 224、化合物 225 和化合物 226 的制备

[2259] a-中间体412的合成:



[2260] 将甲基 2-羟基-2-[4-(丙烷-2-基)苯基]乙酸酯 (3.00g, 14.4mmol)、4-溴-2-硝基酚 (4.08g, 18.7mmol) 和  $\text{PPh}_3$  (4.53g, 17.3mmol) 在干 THF (77mL) 中的溶液用 DBAD (3.98g, 17.3mmol) 处理并在室温下搅拌 18h。然后,添加 EtOAc 和水。将该有机层用盐水、以及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  和盐水的 10% 溶液洗涤,并且然后分离,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并在真空下蒸发以给出 16.3g 的橙色的油,将该橙色的油经二氧化硅过滤,用庚烷/EtOAc (70/30) 的溶液进行洗脱。将滤液在真空中蒸发以产生 9.02g 的黄色固体。将该残余物通过制备型 LC (不规则  $\text{SiOH}$  15-40 $\mu\text{m}$ , 330g, GraceResolv™, 流动相梯度: 庚烷/EtOAc 从 100/0 至 50/50) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发以给出 5.30g 呈淡黄色油状的中间体 412 (85%)。

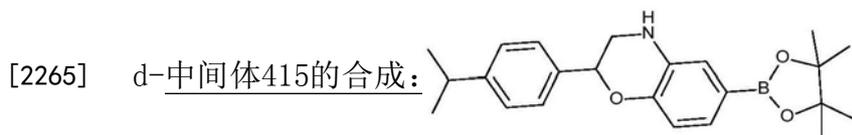
[2261] b-中间体413的合成:



[2262] 在室温下,向 412 (720mg, 1.71mmol) 在乙酸 (15mL) 中的搅拌溶液中添加 Fe (1.91g, 34.2mmol)。将该反应混合物在  $50^\circ\text{C}$  下搅拌 20h。将该粗混合物用 EtOAc 稀释并通过 **Celite®** 过滤。添加水至滤液中,并且然后将该有机层用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液处理,用水进行洗涤,经  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤并在真空下蒸发以给出 520mg 的中间体 413, 白色固体 (88%)。

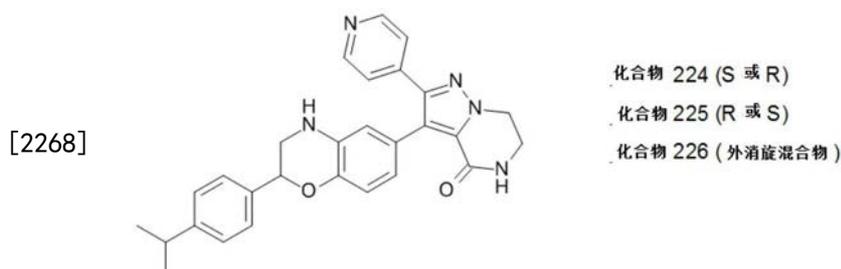


[2264] 在室温下并在氮气下,将LAH (658mg, 17.3mmol) 添加到413 (1.50g, 4.33mmol) 在干THF (40mL) 中的搅拌溶液里。在50℃下将反应混合物搅拌2h。通过添加水 (660μL, 非常慢的添加)、NaOH (660μL) 和水 (1.98mL) 的3N溶液淬灭该溶液。将该粗混合物在玻璃料上过滤,将该饼用EtOAc进行洗涤并将该滤液在真空下蒸发以提供1.36g的呈淡褐色的固体的中间体414 (94%)。



[2266] 将414 (1.68g, 5.06mmol)、BisPin (1.93g, 7.) 和KOAc (1.49 g, 15.2mmol) 在DME (38mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加 PdCl<sub>2</sub> (dppf) (331mg, 0.405mmol) 并将该反应混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫。将该反应混合物在100℃下搅拌4h。将该粗混合物用EtOAc稀释并且经由 Celite® 过滤。将该沉淀用水和盐水洗涤,并将该有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中进行蒸发,从而产生3.34g的黑色固体。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH 50μm, 120g Grace, 流动相梯度:从庚烷100%至庚烷65%, EtOAc 35%) 纯化。将所希望的级分在真空中蒸发以给出1.52g的呈淡黄色固体的中间体415 (79%)。

[2267] e-化合物224、化合物225和化合物226的合成

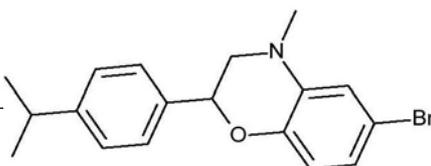


[2269] 将4 (0.2g, 0.688mmol)、415 (0.47g, 1.239mmol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.365g, 1.721mmol) 在1, 4-二噁烷 (4mL) 和H<sub>2</sub>O (2L) 中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫。然后添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (45mg, 55μmol)。将该混合物再次用N<sub>2</sub>吹扫然后在120℃下使用功率输出范围从0至400W 的一个一个单模微波 (微波反应器引发者60 (Biotage initiator EXP60)) 搅拌20分钟 [固定的保持时间]。将该粗混合物用DCM和水的溶液进行稀释。分离该有机层,用盐水洗涤,分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以给出0.96g,所述0.96g与产生50mg 4的另一批相组合。将该残余物通过制备型LC (固定相:球形裸二氧化硅5μm 150 x30.0mm, 流动相梯度:从NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.2/98/2至1.3/87/13) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发以给出0.088g的化合物226 (22%),所述化合物与另一批化合物226 (0.08g) 组合用于对映异构体分离。通过手性SFC (固定相:Chiralcel OJ-H 5μm 250x20mm, 流动相:70%CO<sub>2</sub>, 30%EtOH) 纯化化合物226。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发至干。将第一残余物 (0.078g) 从DIPE中结晶。滤出沉淀物并且干燥以给出0.068g化合物224 (S或R; 8%)。将第二残余物 (0.085g) 从DIPE中结晶。滤出沉淀物并且干燥以给出0.068 g的化合物225 (R或S; 8%)。化合物224: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -28.35° (589nm, c 0.254w/v%, DMF, 20℃); 化合物225: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +27.23° (589nm, c 0.235w/v%, DMF,

20°C)。

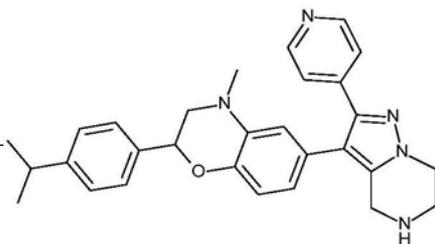
[2270] 实例A222:化合物227的制备

[2271] a-中间体416的合成:



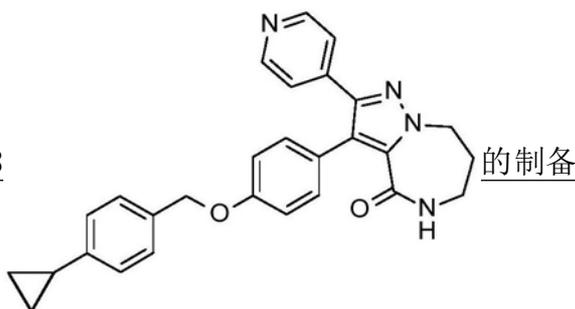
[2272] 将414 (0.38g, 1.14mmol)、碘甲烷 (0.752ml, 1.72mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.474g, 3.43mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物在80°C下加热过夜。将该反应混合物冷却至室温, 倾倒入冰水中并且用DCM 萃取。分离有机层, 用盐水洗涤, 分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将溶剂蒸发至干, 以给出0.45g中间体416, 所述中间体不经纯化用于下一步骤中。

[2273] b-化合物227的合成:



[2274] 在微波瓶中, 将60 (0.35g, 0.514mmol)、416 (0.148g, 0.429 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.364g, 1.715mmol) 在1,4-二噁烷 (3.5mL) 和 H<sub>2</sub>O (1.05mL) 中的混合物小心地用N<sub>2</sub>吹扫。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (35 mg, 0.043mmol) 并用氮再次吹扫该反应混合物。将该反应混合物在 80°C下加热过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释, 在Celite®垫上过滤出并用EtOAc洗涤。用水 (一次) 和盐水 (3x) 对该有机层进行洗涤。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中蒸发, 以给出0.4g。将该残余物与另一批 (在相同条件下的0.1g的反应物60) 放在一起并通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 40g Merck, 流动相梯度: 从100%DCM至98%DCM, 2%MeOH, 0.1% NH<sub>4</sub>Cl) 纯化。收集所希望的级分并将溶剂蒸发至干以给出0.09g。该残余物通过制备型 LC (固定相: 球形裸二氧化硅5μm 150x30.0mm, 流动相梯度: 从 NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.2/98/2至NH<sub>4</sub>OH/DCM/MeOH 0.8/92/8) 纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发。将该残余物 (0.04g) 从DIPE中结晶。过滤出该沉淀并进行干燥以给出0.023g的化合物227 (总产量: 9%)。m.p.: 291°C (DSC)。

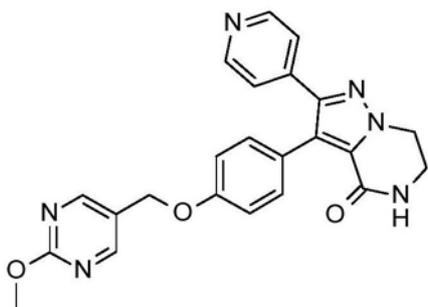
[2275] 实例A223:化合物228



[2276] 使用3-(boc-氨基)-1-丙醇从中间体36开始, 使用如对于化合物 197所描述的类似的反应方案制备。产率: 91%; m.p.: 235°C (DSC)。

[2277] 实例A224:化合物229的制备

[2278]



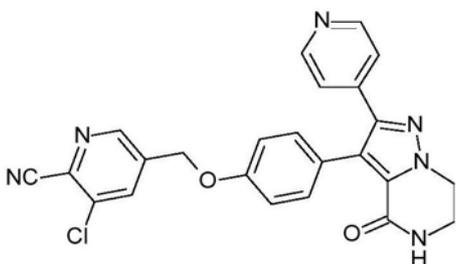
[2279]



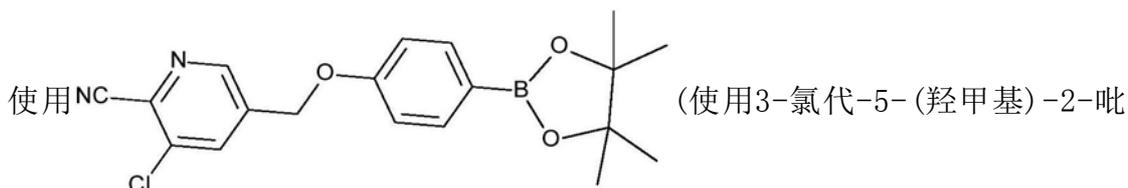
开始,使用如对于中间体32所描述的类似的反应方案制备)从中间体4开始,使用如对于化合物3所描述的类似的反应方案制备。产率:53%;m.p.:248°C (DSC)。

[2280] 实例A225:化合物230的制备

[2281]



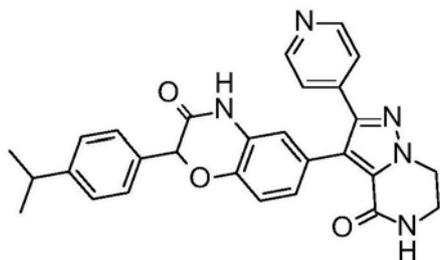
[2282]



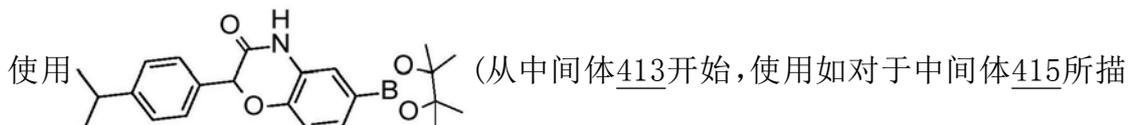
啶甲腈从中间体7开始,使用如对于中间体30所描述的类似的反应方案制备)中间体4开始,使用如对于化合物3所描述的类似的反应方案制备。产率:18%;m.p.:277°C (DSC)。

[2283] 实例A226:化合物231的制备

[2284]



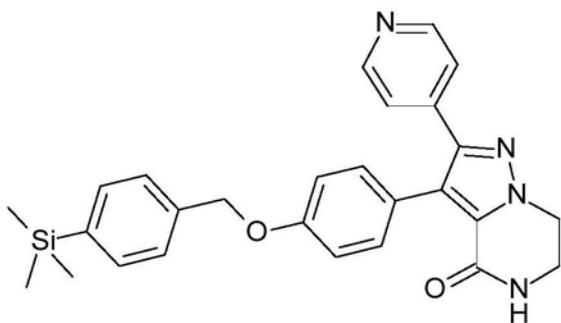
[2285]



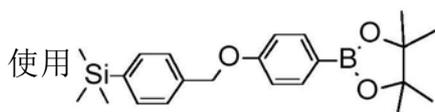
述的类似的反应方案制备)从中间体4开始,使用如对于化合物226所描述的类似的反应方案制备。产率:53%;m.p.: 291°C (DSC)。

[2286] 实例A227:化合物232的制备

[2287]



[2288]

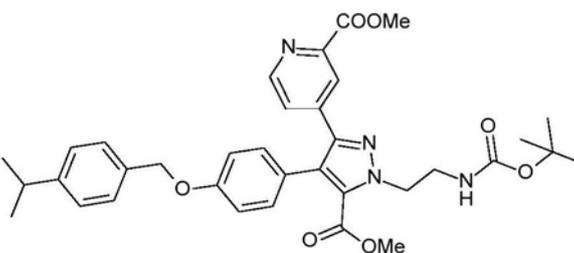


使用 4-(三甲基硅烷基)-苯甲醇从中间体7开始, 使用如对于中间体32所描述的类似的反应方案制备) 从中间体4开始, 使用如对于化合物6所描述的类似的反应方案制备。产率: 62%。

[2289] 实例A228: 化合物233的制备

[2290]

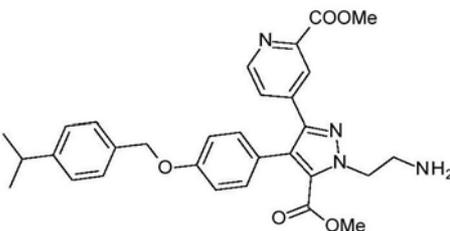
a-中间体417的合成:



[2291] 在密封管中, 将17 (300mg, 0.511mmol)、甲基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶甲酸酯(202mg, 0.767mmol)和  $K_3PO_4$  (434mg, 2.05mmol) 在DME (10mL) 中的混合物用 $N_2$ 吹扫。添加 $Pd_2dba_3$  (23.4mg, 25.6 $\mu$ mol) 和 $PtBu_3 \cdot BF_4$  (三叔丁基膦四氟硼酸盐) (14.8mg, 51.2 $\mu$ mol), 将该混合物再次用 $N_2$ 吹扫并且在120 $^\circ$ C下使用功率输出范围从0至400W的一个单模微波(微波反应器引发者EXP 60 (Biotage initiator EXP 60))加热45分钟[固定的保持时间]。将该粗混合物用水淬灭并且用DCM进行萃取。将该有机层分离, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且在真空中蒸发, 以给出黄色油。该残余物(368mg)通过制备型LC(不规则 $SiOH$  15-40 $\mu$ m, 24g Grace, DCM沉积, 流动相: 庚烷50%, EtOAc 50%)纯化。收集纯的级分并将溶剂进行蒸发以给出210mg的呈白色残余物的中间体417 (60%)。

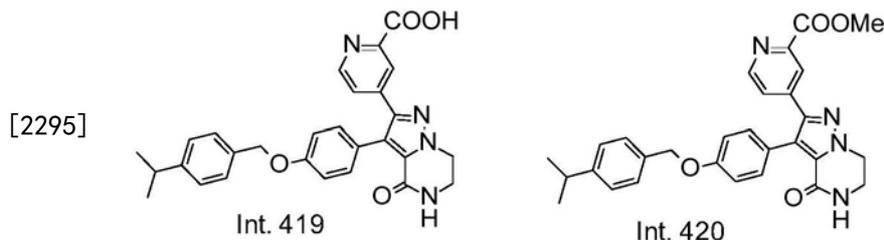
[2292]

b-中间体418的合成:

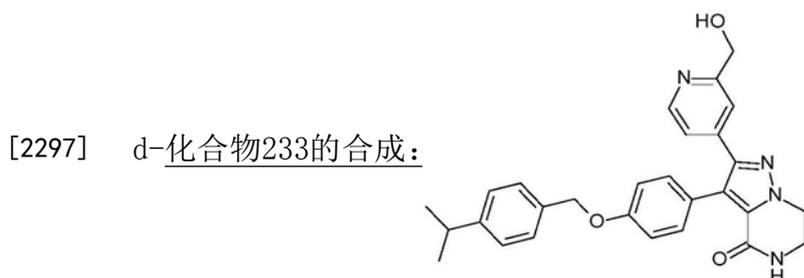


[2293] 向417 (210mg, 0.327mmol) 在ACN (2.50mL) 中的溶液中添加HCl 3N (545 $\mu$ L, 1.63mmol) 的水溶液并将该溶液在60 $^\circ$ C下加热1h。冷却至室温后, 添加DCM和 $NaHCO_3$ 的饱和水溶液的混合物。将该有机层分离、经 $MgSO_4$ 干燥、过滤出并且在真空中蒸发, 以给出 154mg 呈白色固体的中间体418 (87%)。

[2294] c-中间体419和中间体420的合成

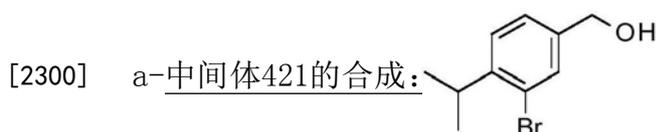


[2296] 向418 (154mg, 0.284mmol) 在MeOH (3mL) 中的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (462mg, 1.42mmol) 并将该混合物在室温下搅拌2h。将该溶剂在真空中去除。将该残余物用水和DCM吸收。将该有机层分离、经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤出并且在真空中蒸发,以给出33mg呈白色固体的第一批中间体420 (23%)。将该水性层再次用DCM/MeOH 90/10 的混合物萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤出并且在真空中蒸发,以给出8mg呈白色固体的第二批中间体420 (6%)。将该水性层用 HCl的1N水溶液进行酸化直到pH值为6-7并再次用DCM进行萃取。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤出并且在真空中进行蒸发以给出87 mg的呈淡黄色固体的中间体419 (64%)。

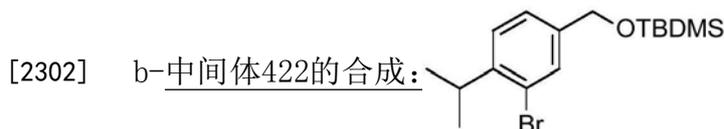


[2298] 将中间体420 (33mg, 66.5μmol) 在THF (2mL) 和MeOH (0.4 mL) 中的溶液用NaBH<sub>4</sub> (15mg, 399μmol) 进行处理并在60℃下搅拌17h。将该反应混合物倒入DCM和水中。将有机层分离。将水性层用DCM/MeOH (95/5) 萃取两次。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,并且在真空中蒸发以给出27mg呈白色固体的化合物233 (87%)。M.p.: 232℃ (DSC)。

[2299] 实例A229: 化合物234的制备

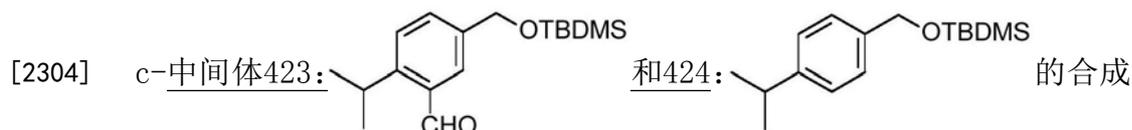


[2301] 在-20℃, 将LiAlH<sub>4</sub> (5.52g, 145mmol) 添加至甲基-3-溴-4-异丙基苯甲酸酯 (34.0g; 132mmol) 在THF (600mL) 中的搅拌溶液中。在-20℃下将反应混合物搅拌2h。然后, 将该反应混合物用5.26 mL H<sub>2</sub>O、5.52mL NaOH 3N和16mL H<sub>2</sub>O进行淬灭。将该混合物过滤并且用DCM洗涤。在真空下蒸发该滤液以给出20.0g呈黄色油状的中间体421 (66%)。

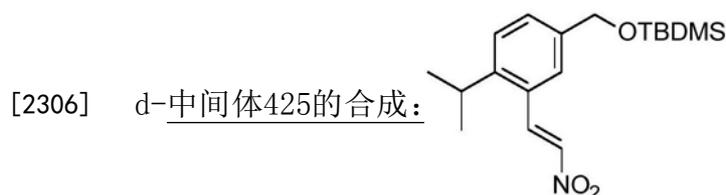


[2303] 在室温下, 将叔丁基二甲基氯硅烷 (15.8g, 105mmol) 添加到421 (20.0g, 87.3mmol) 和咪唑 (8.91g, 131mmol) 在DCM (400mL) 中的溶液里。将该混合物在室温下搅拌18小时。将该混合物用水淬灭并且用DCM进行萃取。将该有机层滗析, 用水洗涤再用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空下蒸发以给出黄色油。将该残余物 (29.85g) 通过制备型LC (固定相: 不规则SiOH 20-45μm 450g MATREX, 流动相: 100%庚烷) 纯化。收集纯的级分并将溶剂蒸发

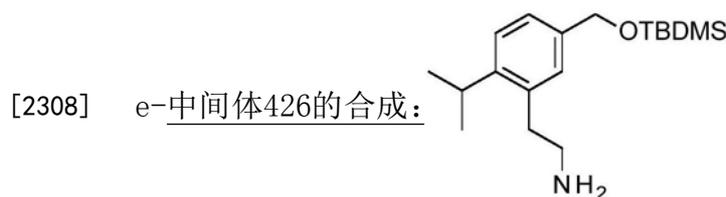
至于以给出呈白色固体的15.0g的中间体422。该产物没有进一步纯化而用于下一步。



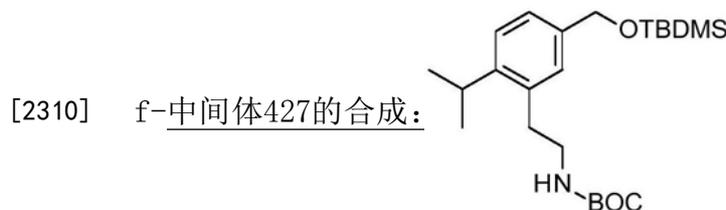
[2305] 在-78℃下并在N<sub>2</sub>下,将在戊烷(7mL,11.2mmol)中的t-丁基锂1.6M添加至422(2.00g;3.50mmol)在干THF(20mL)中的搅拌溶液中。将该混合物在-78℃下搅拌30min,然后在-78℃下添加DMF(3.8mL,51.7mmol)的溶液。将该反应混合物在-78℃下至室温持续18h,并且然后用水进行淬灭。添加DCM,并将该有机层用盐水洗涤、经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并且在真空中蒸发,以给出2.00g的呈黄色油状的中间体423和中间体424的混合物(423/424=2/1)。该混合物没有进一步纯化而用于下一步。



[2307] 将AcONH<sub>4</sub>(316mg,4.10mmol)添加入423和424(2.00g,6.84mmol)在CH<sub>3</sub>-NO<sub>2</sub>(517mL)中的混合物的搅拌溶液中。将该混合物在60℃下搅拌18h。将该反应混合物用水淬灭并且添加DCM。将该有机层用盐水进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发以提供一种橙色的油。将该残余物(1.8g)通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,50g,MERCK,流动相:从庚烷100%至庚烷95%,EtOAc 5%)纯化。收集纯的级分并将溶剂蒸发至干,以给出750mg呈黄色油状的中间体425(33%)。

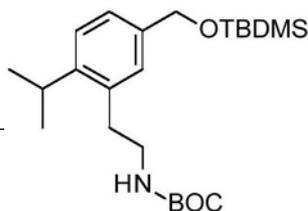


[2309] 在0℃下,将LiAlH<sub>4</sub>(283mg,7.45mmol)添加到425(1.0g,2.98mmol)在Et<sub>2</sub>O(30mL)中的搅拌溶液里并且将该溶液在此温度下搅拌1h。向该溶液中添加280μL的H<sub>2</sub>O、280μL的NaOH 3N的水性溶液和840μL的H<sub>2</sub>O。将该沉淀过滤并将滤液在真空中蒸发以给出黄色的油。将该残余物(0.9g)通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μm,50g,MERCK,流动相:从DCM 100%至DCM 80%,MeOH (10%NH<sub>3</sub>) 20%)纯化。收集纯的级分并将溶剂蒸发至干,以给出250mg的呈无色油状的中间体426。



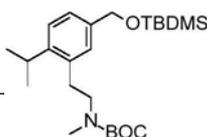
[2311] 在室温下,将Boc<sub>2</sub>O(266mg,1.22mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.169mL,1.219mmol)和DMAP(10mg,81.3μmol)添加至426(250mg,0.813mmol)在ACN(4mL)中的搅拌溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌72h并将该溶液稀释于DCM中。将该有机层顺序地用HCl 1N的水溶液和饱和

NaHCO<sub>3</sub>水溶液进行洗涤。将该有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中蒸发以给出210mg的中间体427 (63%)。



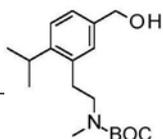
[2312] g-中间体427的合成(可替代的):

[2313] 将中间体422 (1.0g, 2.91mmol)、叔丁基钾-2-N(2-三氟甲硼) 氨基甲酸乙酯 (951mg, 3.79mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.85g, 8.74mmol) 在甲苯 (15mL) 和H<sub>2</sub>O (5mL) 中的悬浮液小心地用N<sub>2</sub>吹扫。将 Pd(OAc)<sub>2</sub> (33mg, 146μmol) 和S-Phos (136mg, 291μmol) 添加至该混合物中。再次用N<sub>2</sub>吹扫该反应混合物并在110℃下搅拌17h。稀释于EtOAc后,将该有机层用水和盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸发。将该残余物通过制备型Lc (球形SiOH 30μm, 40g, Interchim, 干法装载, 流动相梯度: 从庚烷100%至庚烷80%, EtOAc 20%) 纯化。收集纯的级分并将溶剂蒸发至干以给出650mg的呈无色油状的中间体427 (55%)。



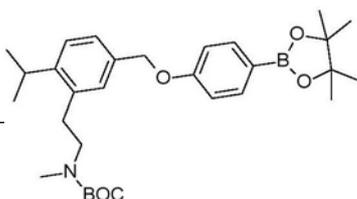
[2314] h-中间体428的合成:

[2315] 在0℃下,将NaH (60%分散在矿物油中) (650mg, 16.3mmol) 添加至427 (4.44g, 10.9mmol) 在THF (40mL) 中的混合物中。将该反应混合物在室温下搅拌30min。然后将MeI (1.4mL, 21.8mmol) 添加至该溶液并将该混合物在室温下搅拌18h。将该溶液用DCM稀释并且用水洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中进行蒸发以给出4.30g的呈红色油状的中间体428 (94%)。



[2316] i-中间体429的合成:

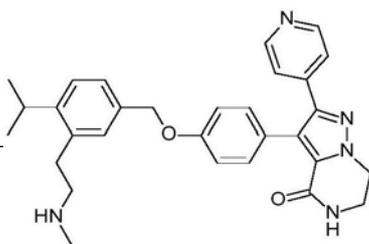
[2317] 将TBAF 1M在THF (20.4mL, 20.4mmol) 中的溶液添加至428 (4.30g, 10.2mmol) 在THF (50mL) 中的混合物中并将该反应混合物在室温下搅拌17h。将该溶液用DCM稀释并且用水洗涤。将该有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中进行蒸发以给出红色的油。将该油 (4.71g) 通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 50g Merck, 流动相梯度: 从EtOAc 20%, 庚烷 80%至EtOAc 50%, 庚烷50%) 纯化。收集纯的级分并将溶剂蒸发至干以给出2.50g的呈白色胶质状的中间体429。



[2318] j-中间体430的合成:

[2319] 使用中间体429 (60%) 从中间体7开始,使用如对于中间体30所描述的类似的反应方案制备。

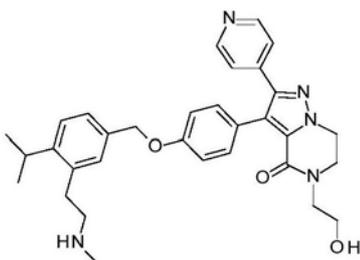
[2320] k-化合物234的合成:



[2321] 使用中间体430从中间体4开始,使用如对于化合物31所描述的类似的反应方案制备。产率:57%;m.p.:166°C和200°C(多晶型物,DSC)。

[2322] 实例A230:化合物235的制备

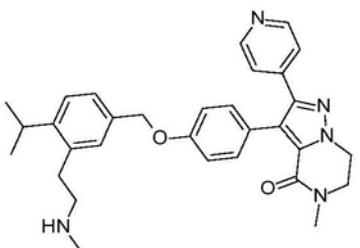
[2323]



[2324] 使用中间体430从中间体28开始,使用如对于化合物31所描述的类似的反应方案制备。产率:56%。

[2325] 实例A231:化合物236的制备

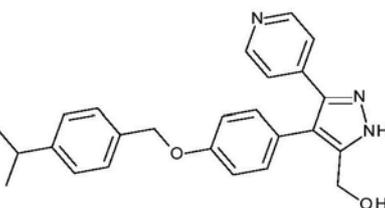
[2326]



[2327] 使用中间体430从中间体98开始,使用如对于化合物31所描述的类似的反应方案制备。产率:62%。

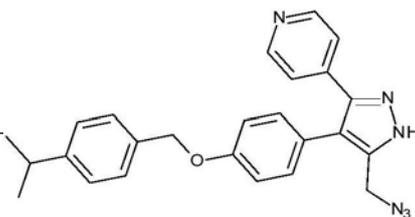
[2328] 实例A232:化合物237的制备

[2329] a-中间体431的合成:



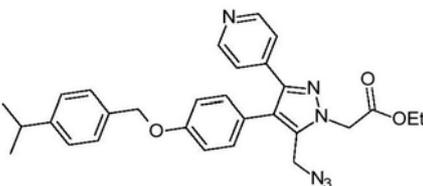
[2330] 在0°C并在Ar下,将LiAlH<sub>4</sub>(0.172g,1.36mmol)分批添加到11(1.00g,2.26mmol)在THF(23mL)中的溶液中。将产生的溶液在室温下搅拌3天。通过先添加EtOAc再添加水将该反应混合物进行淬灭。将该有机层用“罗谢尔盐”和盐水洗涤并经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤出并浓缩以提供黄色固体。将该残余物(0.803g)在MeOH中研磨并过滤以给出0.755g的黄色固体。将第二残余物与DCM共蒸发并在真空下干燥以给出0.665g的呈灰白固体的中间体431(73%)。

[2331] b-中间体432的合成:



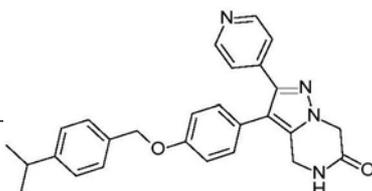
[2332] 在室温下并在Ar下,向431 (0.665g, 1.66mmol) 在THF (10mL) 中的悬浮液中添加叠氮磷酸二苯酯 (0.400mL, 1.83mmol) 和DBU (0.297mL, 1.99mmol)。将产生的混合物在室温下搅拌18h。添加另外的量的叠氮磷酸二苯酯 (0.200mL, 0.916mmol) 和DBU (0.150 mL, 1.00mmol) 并且将该混合物在室温下搅拌3h。将该反应混合物通过添加NaHCO<sub>3</sub> (30mL) 的水性饱和溶液进行淬灭。将该水性层用EtOAc (2x30mL) 萃取两次并将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤出并且浓缩至干以给出黄色胶质。将该残余物 (1.26g) 通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 $\mu$ m, 流动相梯度: 从DCM 98%, MeOH 2%至DCM 95%, MeOH 5%) 纯化。收集纯的级分并将溶剂蒸发至干以给出0.370g的呈灰白色固体的中间体432 (52%)。

[2333] c-中间体433的合成:



[2334] 在室温下,向432 (347mg, 0.817mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (249mg, 1.80mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液里添加溴乙酸乙酯 (0.108mL, 0.981mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌18小时。然后将该粗混合物稀释于EtOAc和水中, 并将该有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空下蒸发以给出粘性的橙色固体。将该残余物 (0.43g) 通过制备型LC (规则SiOH 50 $\mu$ m, 液体装载, 24g Grace, DCM 100%至DCM 30%EtOAc 70%) 纯化以给出247mg的呈膏状固体的中间体433 (66%)。

[2335] d-化合物237的合成:



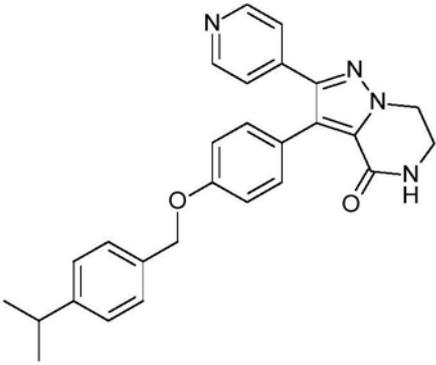
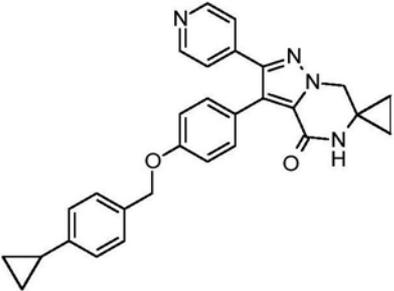
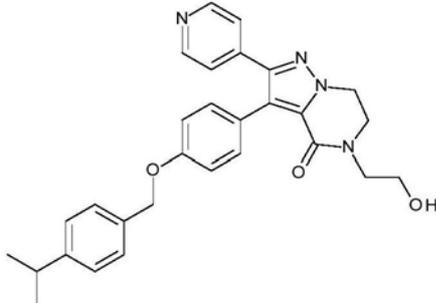
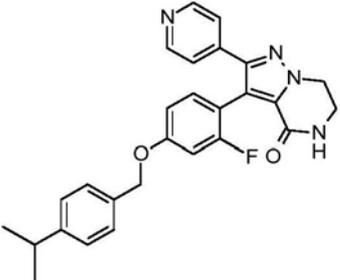
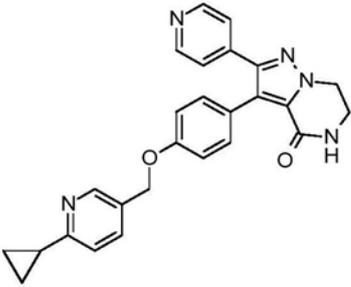
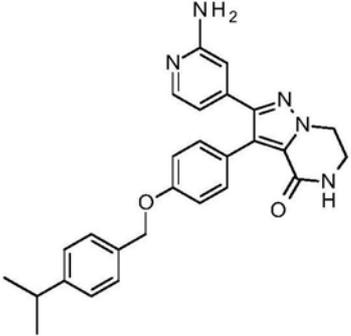
[2336] 在室温下,向433 (254mg, 0.497mmol) 在EtOH (8mL) 中的搅拌溶液中添加拉内镍 (29mg, 0.497mmol)。在室温和大气压力下将该反应混合物氢化1h。通过Celite®衬垫过滤出该粗混合物并且用EtOH进行洗涤。在真空中蒸发该滤液。将该残余物 (0.185g) 稀释于EtOH (3mL) 和EtOAc (3mL) 中, 并添加额外量的拉内镍 (555 mg, 9.45mmol)。在室温和大气压力下将该反应混合物氢化2h。通过Celite®衬垫过滤出该粗混合物并且用DCM和EtOAc进行洗涤。在真空中蒸发该滤液。将该残余物 (0.130g) 在Et<sub>2</sub>O中研磨, 并去除该溶剂。将该固体 (48%) 在真空中干燥以给出105mg的呈白色固体状的化合物237。m. p.: 281 $^{\circ}$ C (DSC)。

[2337] 已经制备了列于下表1中的化合物。如在此提供的化合物中的盐化学计量或酸含量的值是以实验方式获得的那些并且可能因使用不同分析方法而有所不同 (对于化合物210, 使用<sup>1</sup>H NMR; 并且对于化合物59a, 使用<sup>1</sup>H NMR和元素分析)。

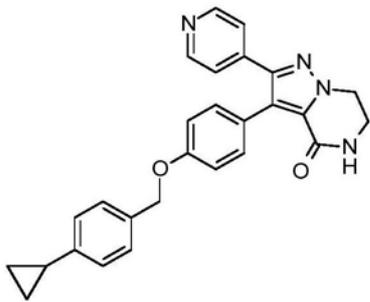
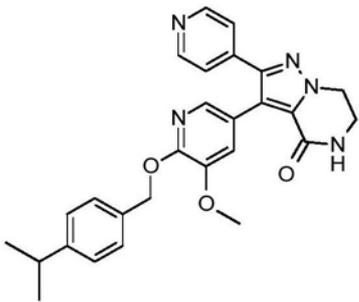
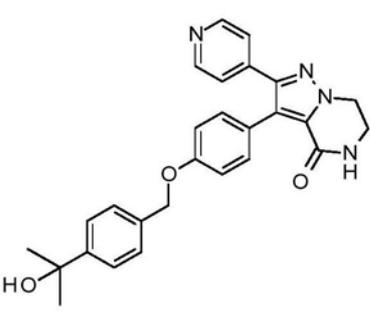
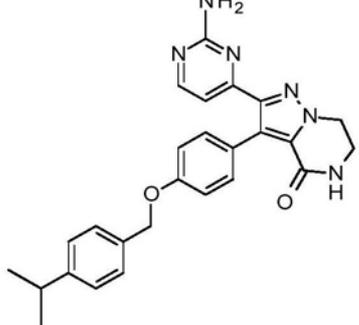
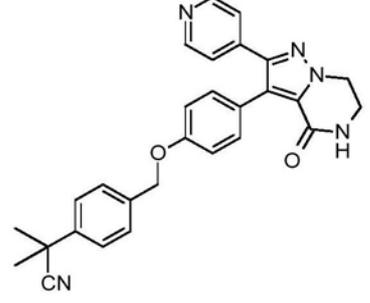
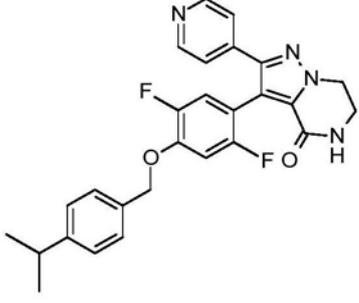
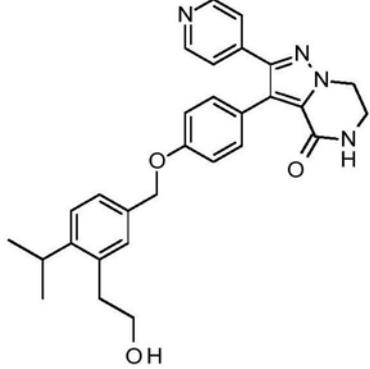
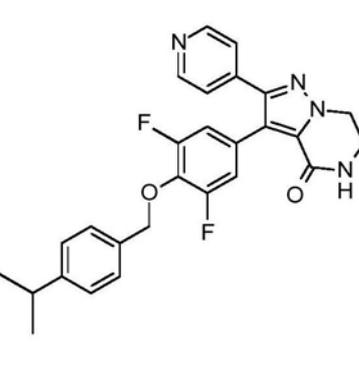
[2338] 在没有指明盐形式的情况下, 该化合物作为游离碱获得。能通过使用本领域的普

通技术人员已知的典型的程序容易获得这些游离碱的盐形式。例如化合物1(游离碱)被转换成HCl盐、甲磺酸盐和硫酸盐。

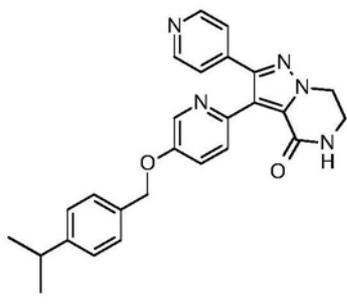
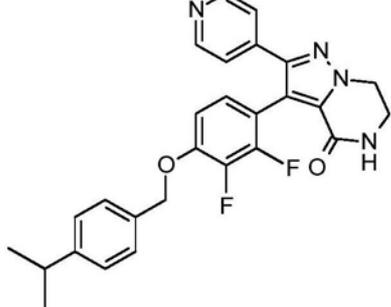
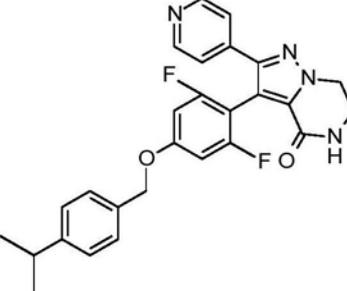
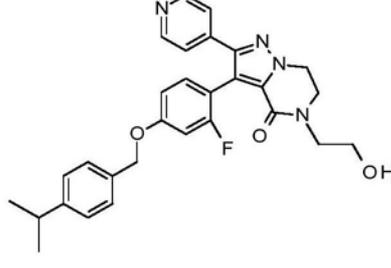
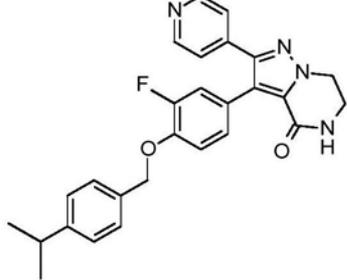
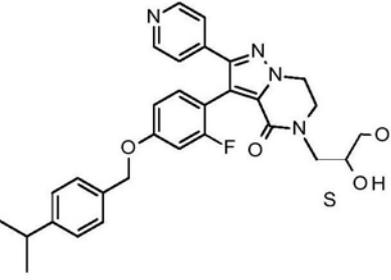
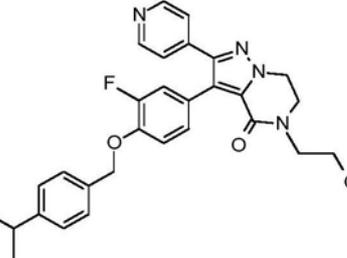
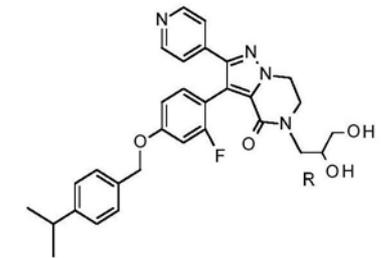
[2339] 表1:化合物

	
<p>化合物 1; 方法 A1/A2/A3/A4/A5</p>	<p>化合物 5; 方法 A10</p>
	
<p>化合物 2; 方法 A6/A7/A56</p>	<p>化合物 6; 方法 A11</p>
	
<p>化合物 3; 方法 A8</p>	<p>化合物 7; 方法 A12</p>

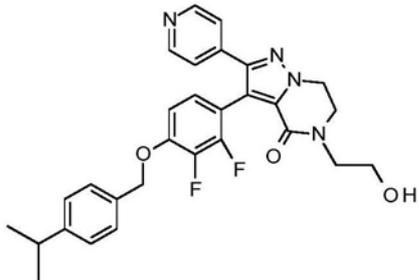
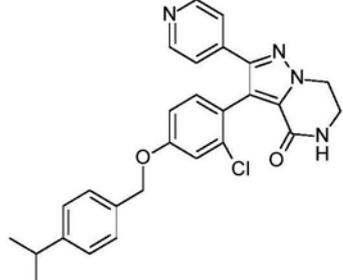
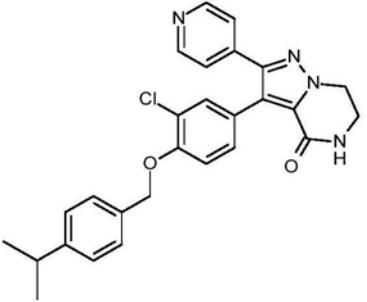
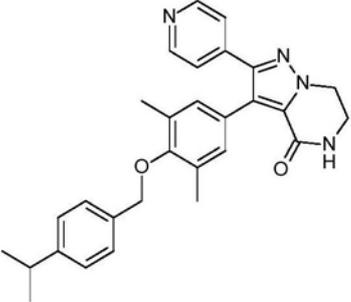
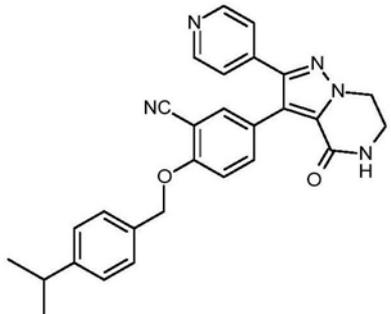
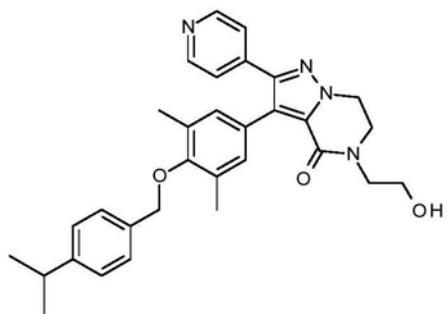
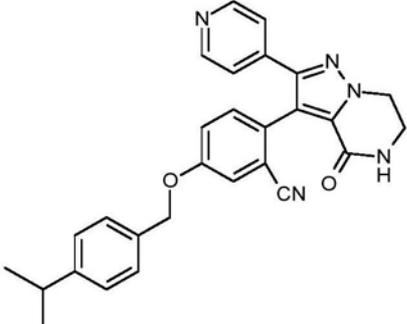
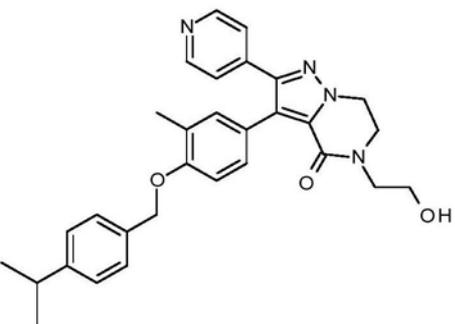
[2340]

	
化合物 4; 方法 A9	化合物 8; 方法 A13
	
化合物 9; 方法 A14	化合物 13; 方法 A18
	
化合物 10; 方法 A15	化合物 14; 方法 A19
	
化合物 11; 方法 A16	化合物 15; 方法 A20

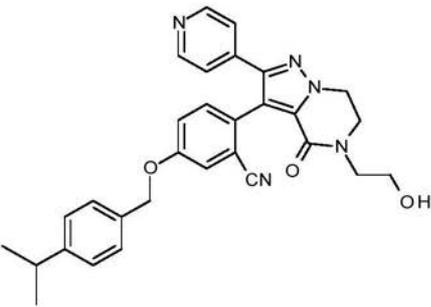
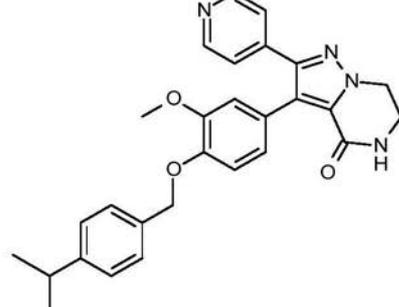
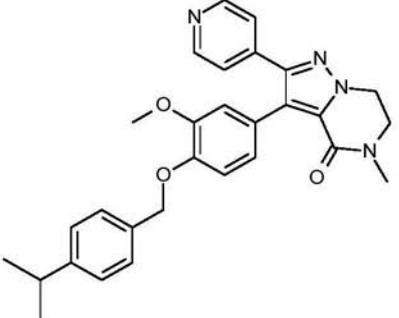
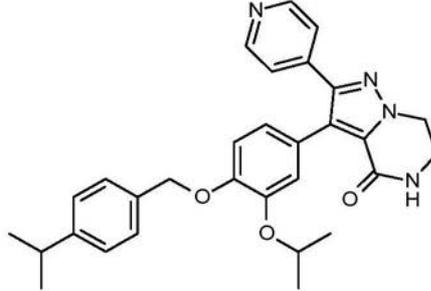
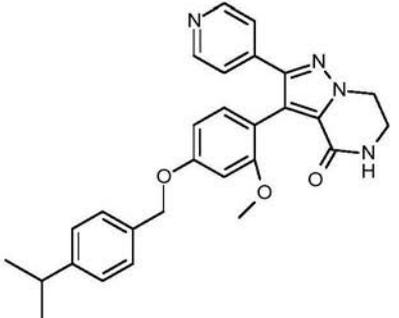
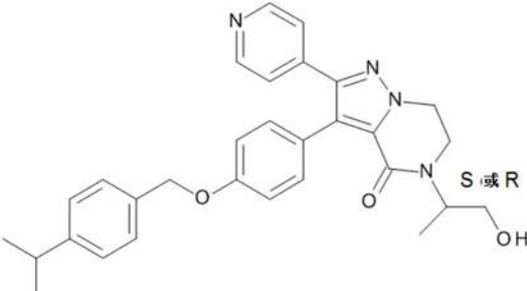
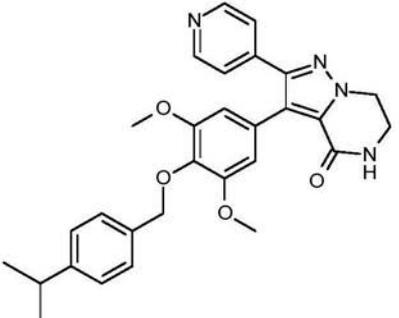
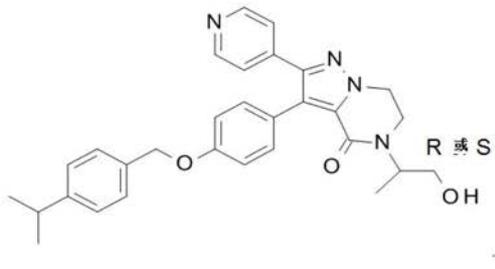
[2341]

	
化合物 12; 方法 A17	化合物 16; 方法 21
	
化合物 17; 方法 A22	化合物 21; 方法 A26
	
化合物 18; 方法 A23	化合物 22; 方法 A27
	
化合物 19; 方法 A24	化合物 23; 方法 A28

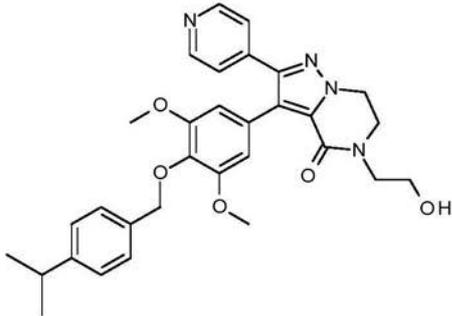
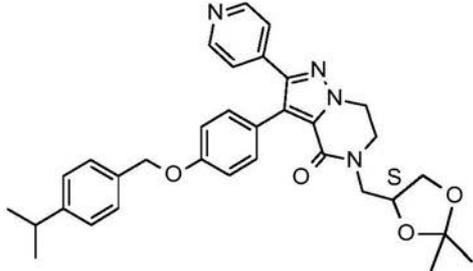
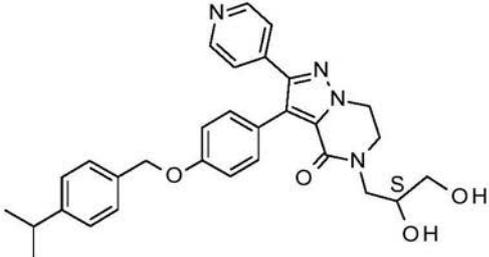
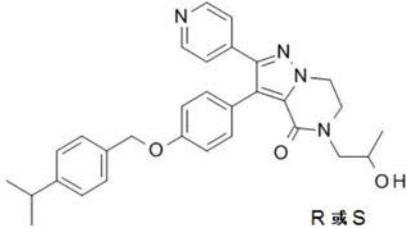
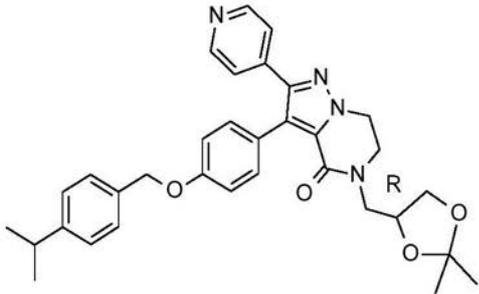
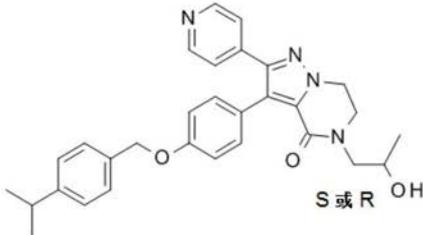
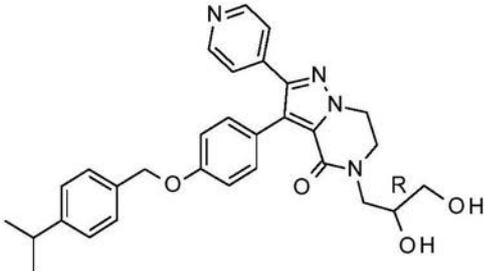
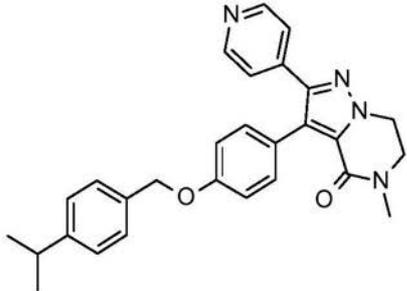
[2342]

	
化合物 20; 方法 A25	化合物 24; 方法 A29
	
化合物 25; 方法 A30	化合物 29; 方法 A34
	
化合物 26; 方法 A31	化合物 30; 方法 A35
	
化合物 27; 方法 A32	化合物 31; 方法 A36

[2343]

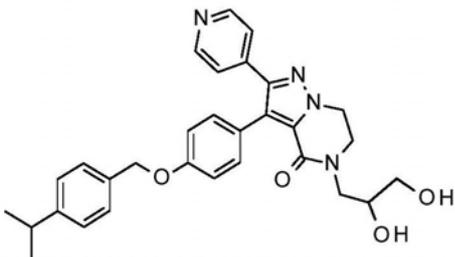
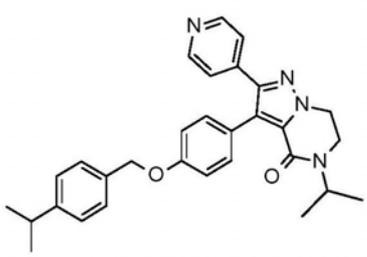
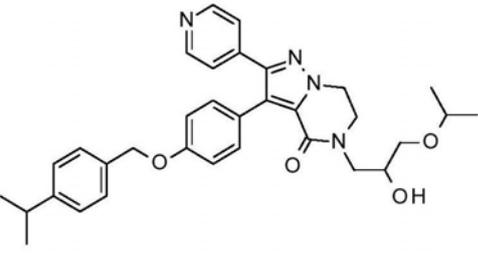
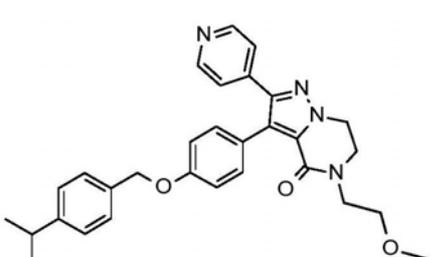
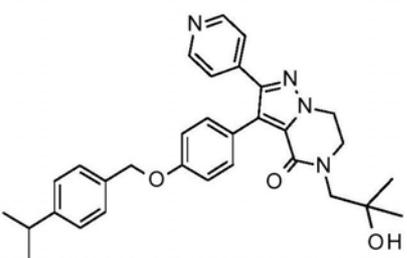
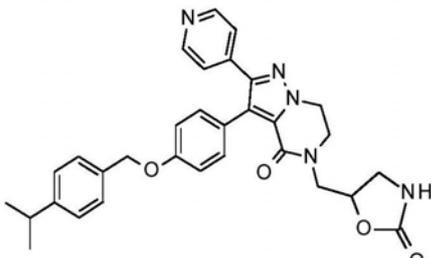
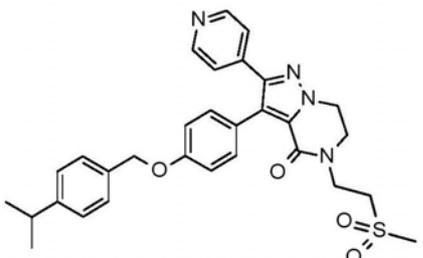
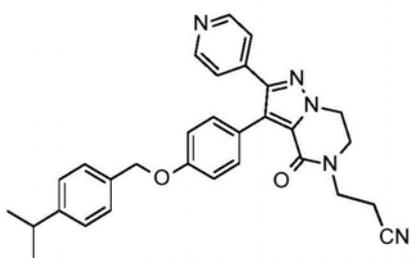
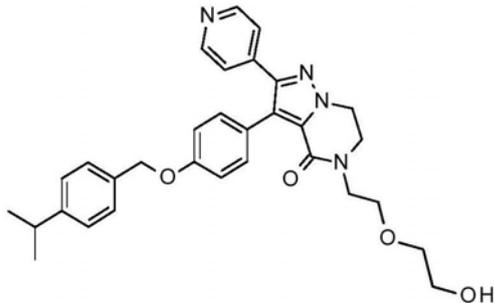
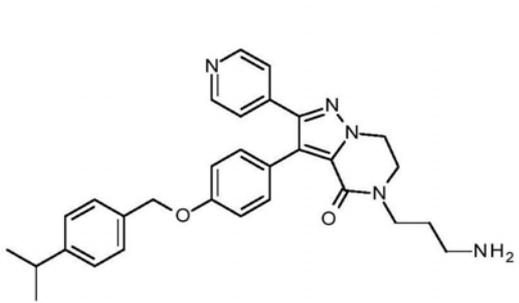
	
化合物 28; 方法 A33	化合物 32; 方法 A37
	
化合物 33; 方法 A38	化合物 37; 方法 A42
	
化合物 34; 方法 A39	化合物 38; 方法 A43
	
化合物 35; 方法 A40	化合物 39; 方法 A43

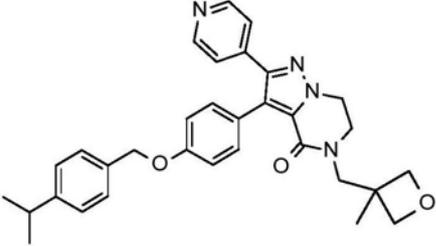
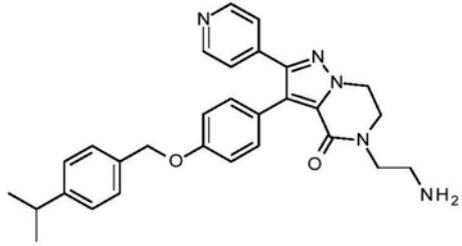
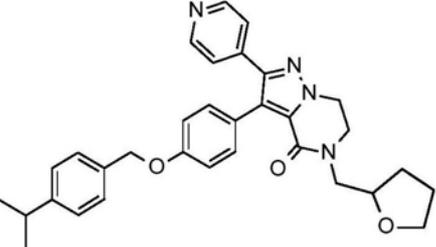
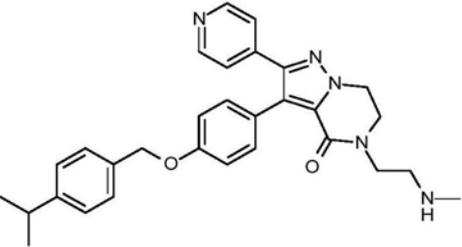
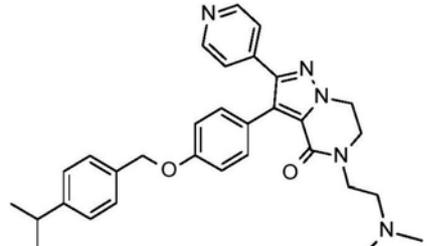
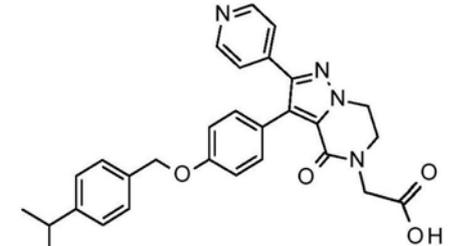
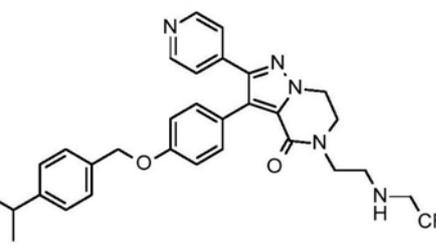
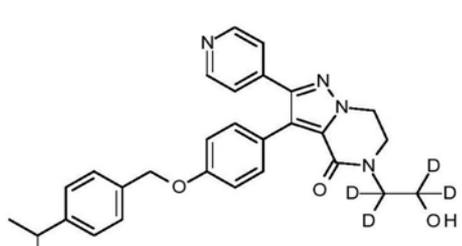
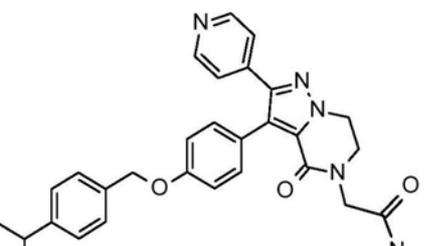
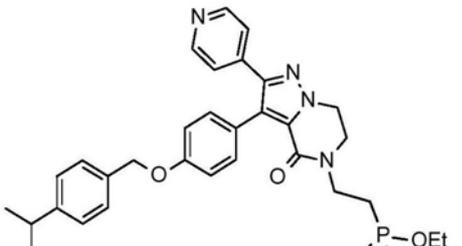
[2344]

	
化合物 36; 方法 41	化合物 40; 方法 A44
	 <p style="text-align: right;">R 或 S</p>
化合物 41; 方法 A45	化合物 46; 方法 A50
	 <p style="text-align: right;">S 或 R</p>
化合物 42; 方法 A46	化合物 47; 方法 A50
	
化合物 43; 方法 A47	化合物 48; 方法 A51

[2345]

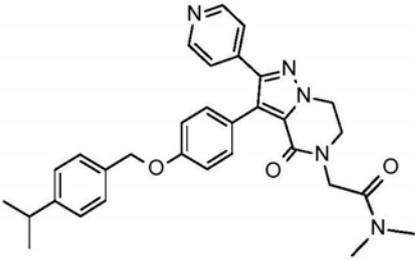
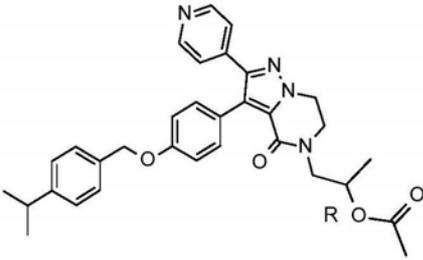
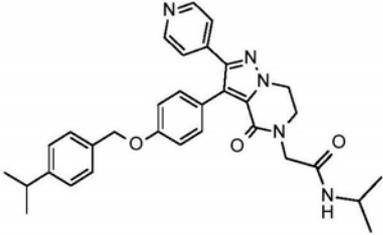
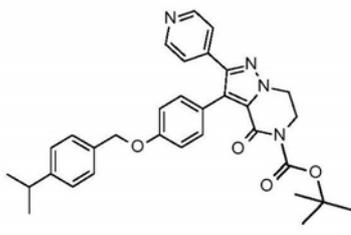
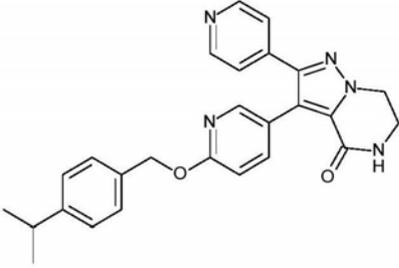
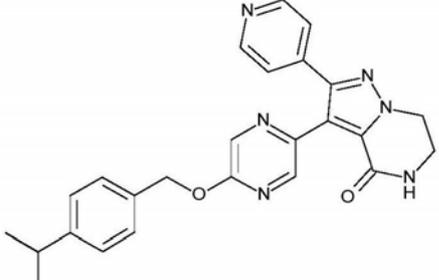
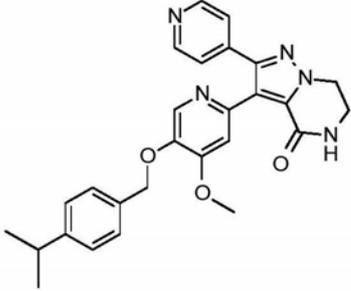
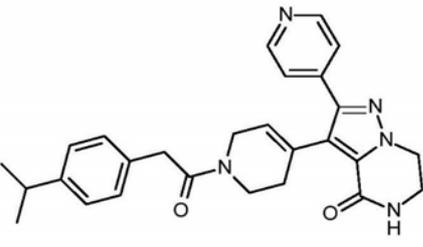
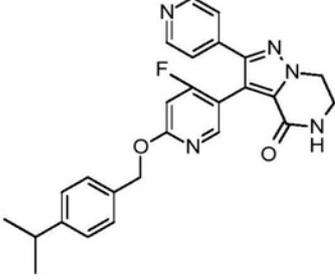
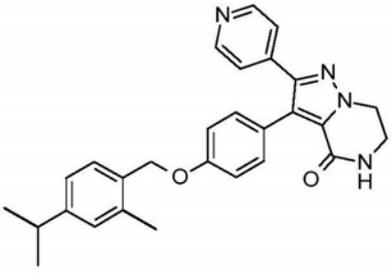
[2346]

	
化合物 44; 方法 A48	化合物 49; 方法 A52
	
化合物 45; 方法 A49	化合物 50; 方法 A53
	
化合物 51; 方法 A54	化合物 56; 方法 A59
	
化合物 52; 方法 A55	化合物 57; 方法 A60
	

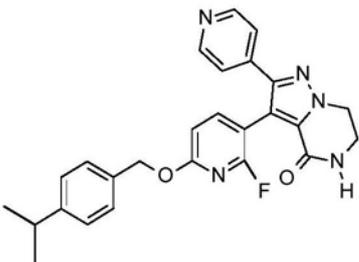
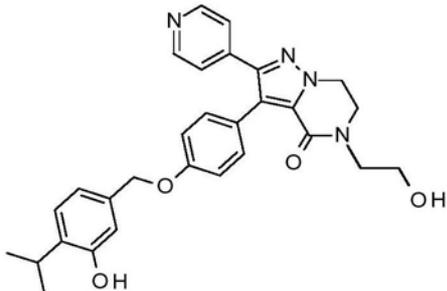
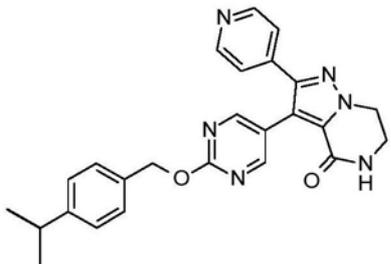
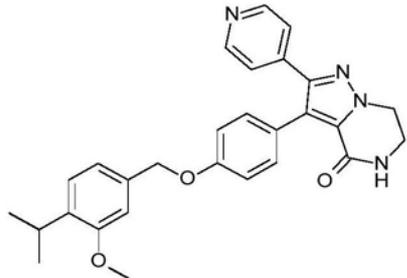
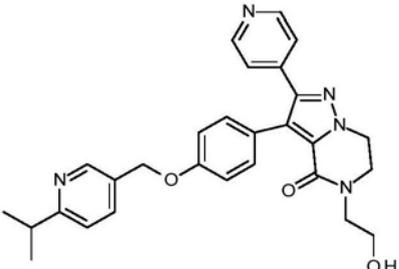
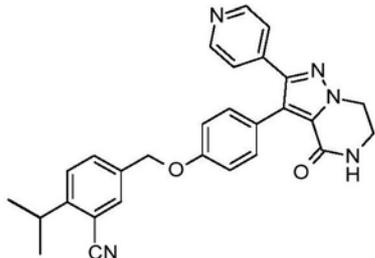
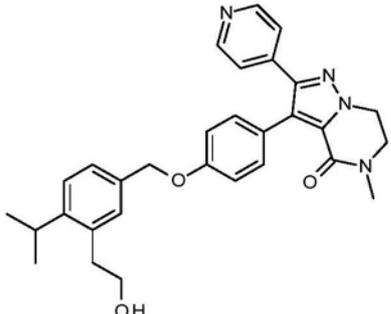
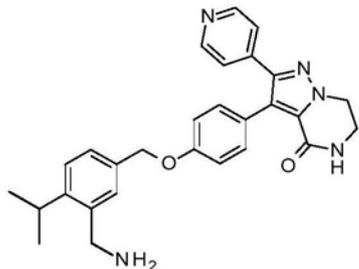
化合物 53; 方法 A56 	化合物 58; 方法 A61 
化合物 54; 方法 A57 	化合物 59; 方法 A62 
化合物 55; 方法 A58 	化合物 60; 方法 A63 
化合物 61; 方法 A64 	化合物 66; 方法 A69 
化合物 62; 方法 A65 	化合物 67; 方法 A70 
化合物 63; 方法 A66 	化合物 68; 方法 A71 

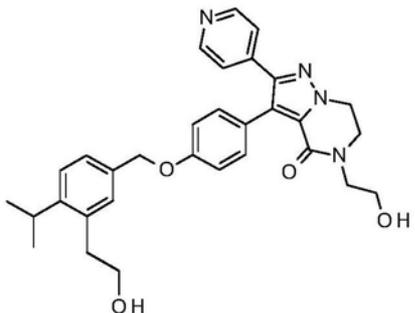
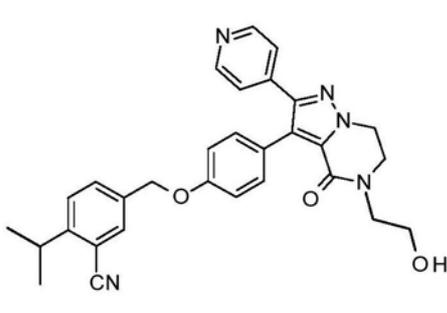
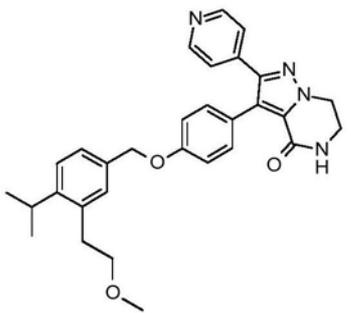
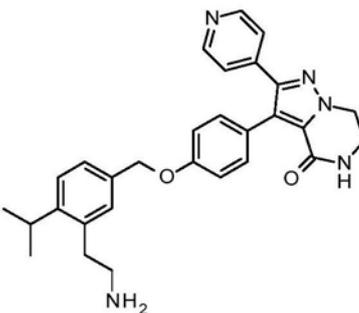
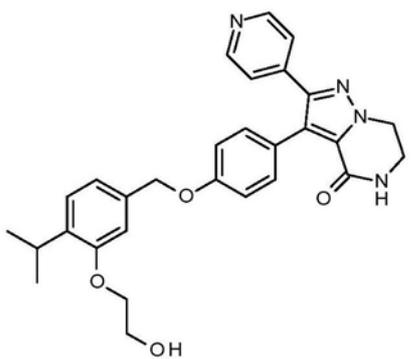
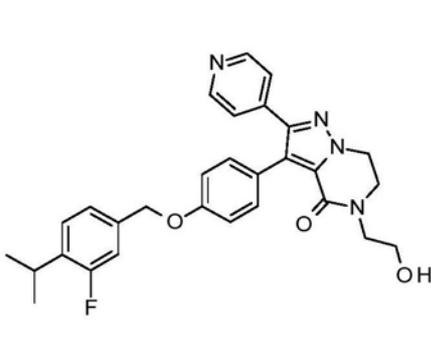
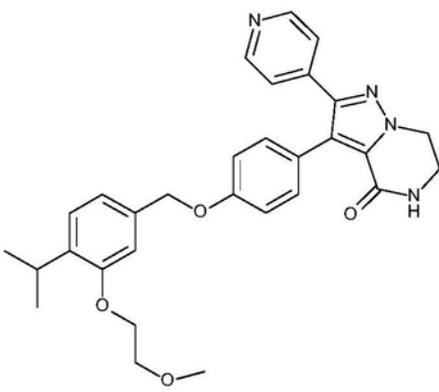
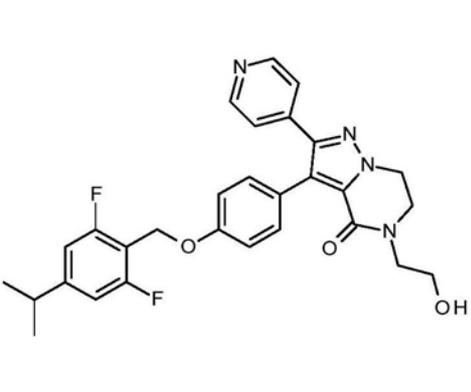
[2347]

[2348]

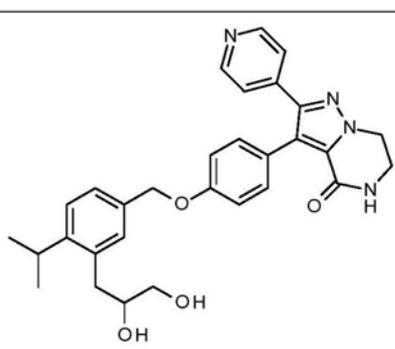
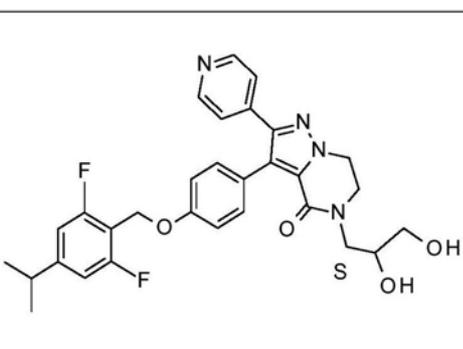
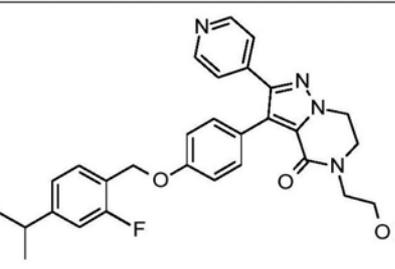
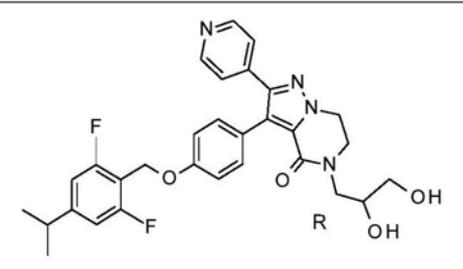
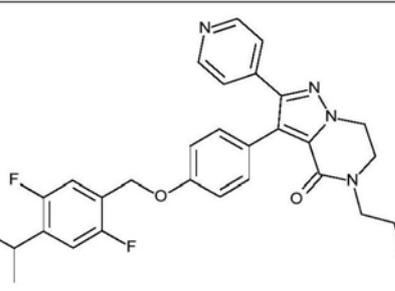
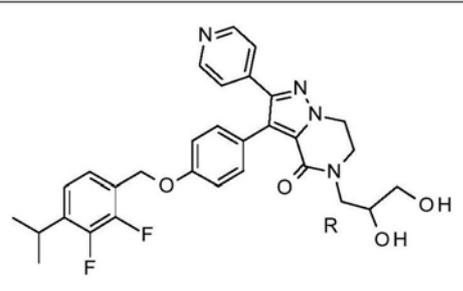
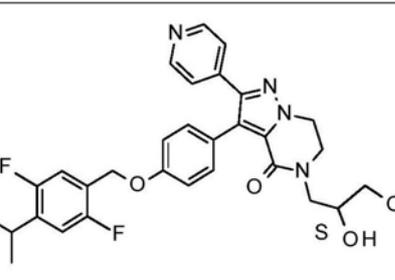
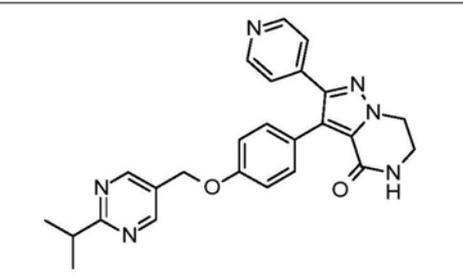
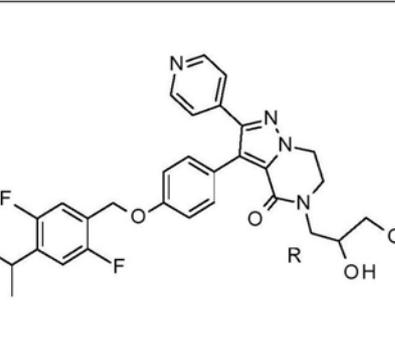
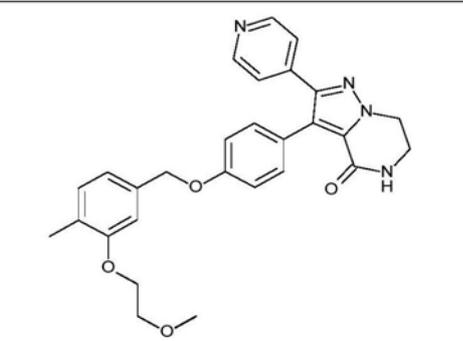
	
化合物 64; 方法 A67	化合物 69; 方法 A72
	
化合物 65; 方法 A68	化合物 70; 方法 A5.b
	
化合物 71; 方法 A73	化合物 76; 方法 A78
	
化合物 72; 方法 A74	化合物 77; 方法 A79
	
化合物 73; 方法 A75	化合物 78; 方法 A80

[2349]

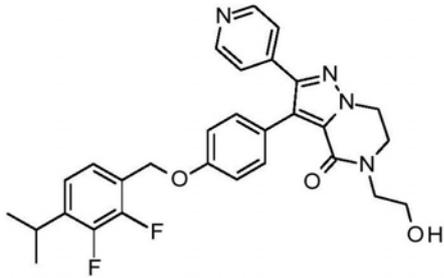
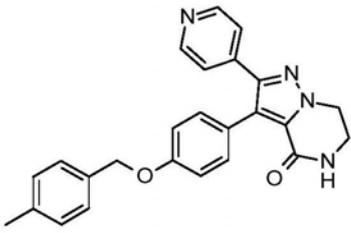
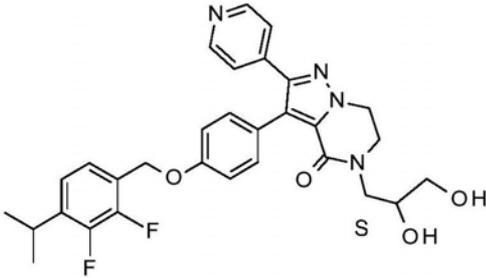
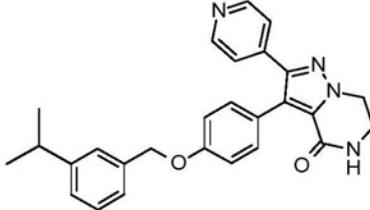
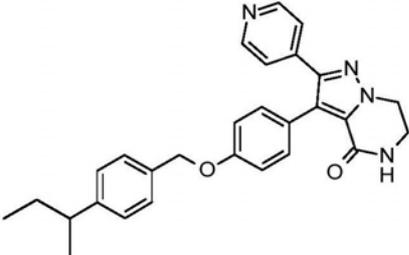
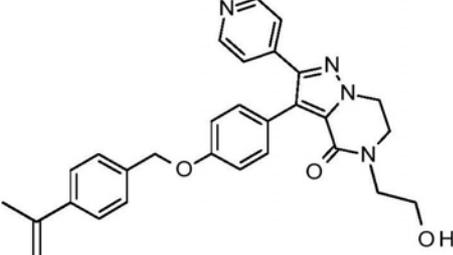
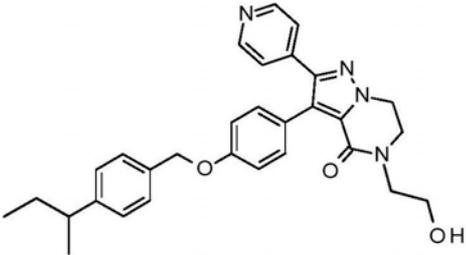
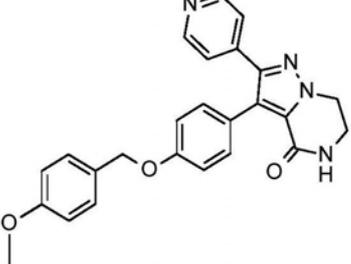
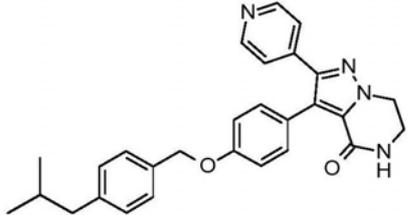
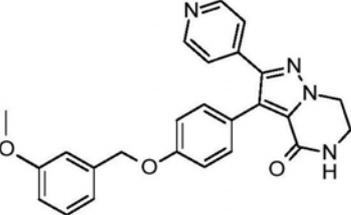
	
化合物 74; 方法 A76	化合物 79; 方法 A81
	
化合物 75; 方法 A77	化合物 80; 方法 A82
	
化合物 81; 方法 A83	化合物 85; 方法 A87
	
化合物 82; 方法 A84	化合物 86; 方法 A87

	
化合物 83; 方法 A85	化合物 87; 方法 A88
	
化合物 84; 方法 A86	化合物 88; 方法 A89
	
化合物 89; 方法 A90	化合物 93; 方法 A94
	
化合物 90; 方法 A91	化合物 94; 方法 A95

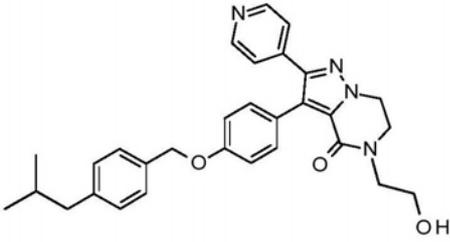
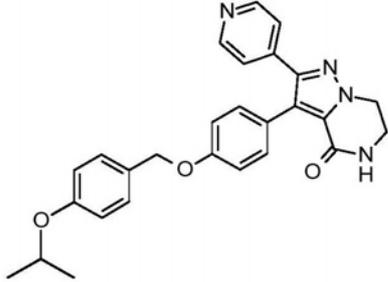
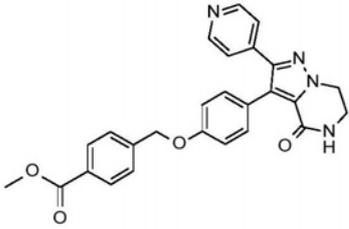
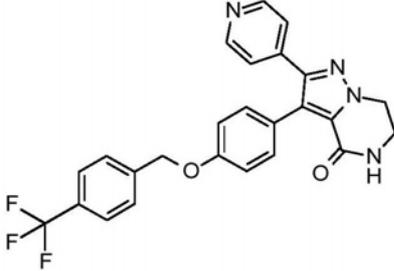
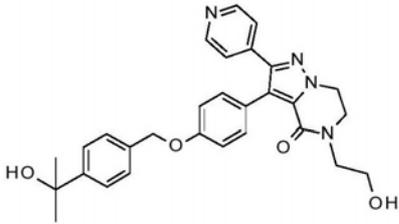
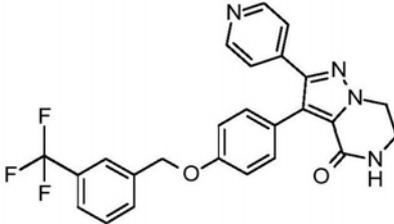
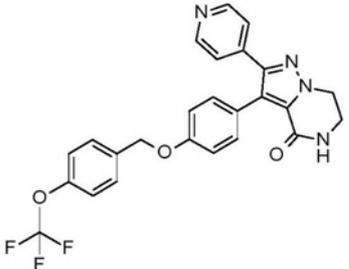
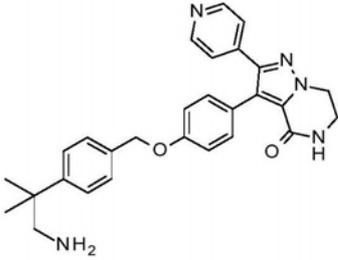
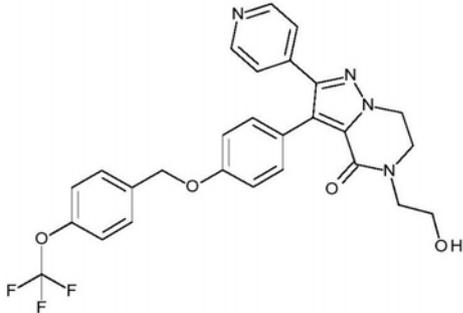
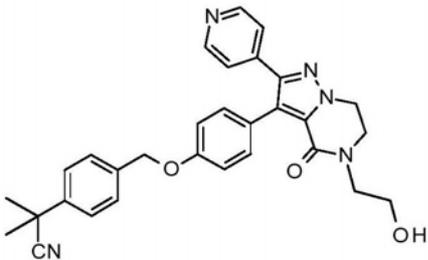
[2350]

	
化合物 91; 方法 A92	化合物 95; 方法 A96
	
化合物 92; 方法 A93	化合物 96; 方法 A97
	
化合物 97; 方法 A98	化合物 102; 方法 A103
	
化合物 98; 方法 A99	化合物 103; 方法 A104
	

[2351]

化合物 99; 方法 A100	化合物 104; 方法 A105
	
化合物 100; 方法 A101	化合物 105; 方法 A106
	
化合物 101; 方法 A102	化合物 110; 方法 A111
	
化合物 106; 方法 A107	化合物 111; 方法 A112
	
化合物 107; 方法 A108	化合物 112; 方法 A113
	

[2352]

<p>化合物 108; 方法 A109</p> 	<p>化合物 113; 方法 A114</p> 
<p>化合物 109; 方法 A110</p> 	<p>化合物 114; 方法 A115</p> 
<p>化合物 9a 方法 A14</p> 	<p>化合物 119; 方法 A120</p> 
<p>化合物 115; 方法 A116</p> 	<p>化合物 120; 方法 A121</p> 
<p>化合物 116; 方法 A117</p> 	<p>化合物 121; 方法 A122</p> 

[2353]

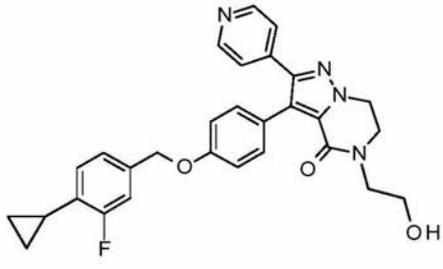
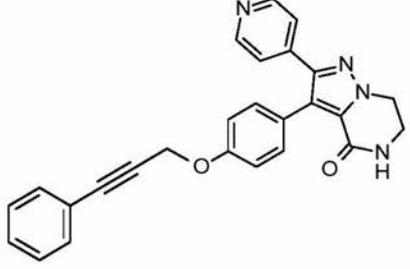
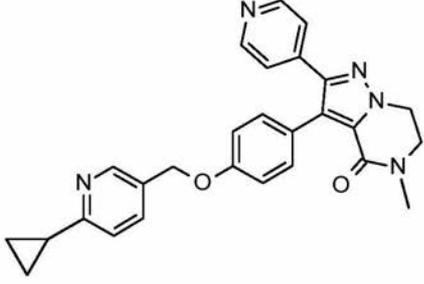
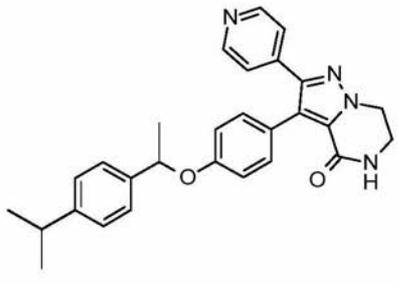
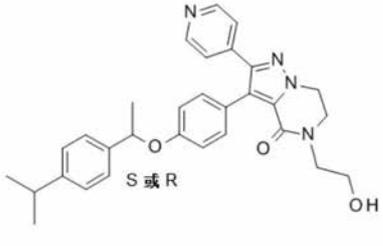
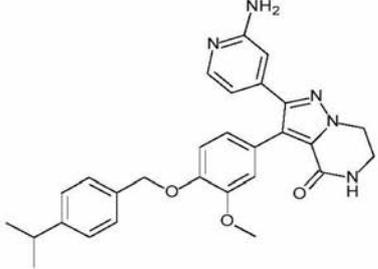
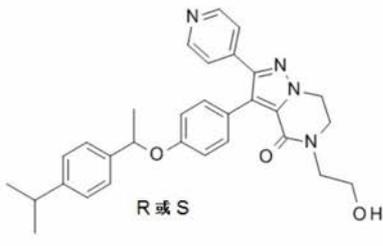
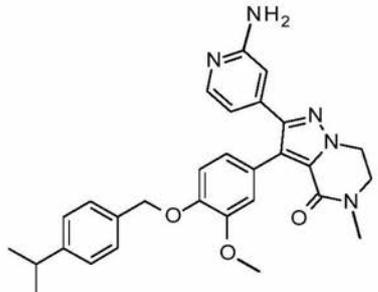
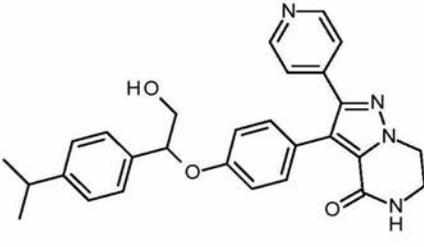
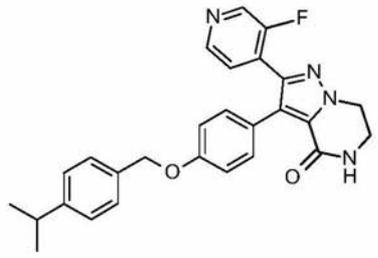
化合物 117; 方法 A118	化合物 122; 方法 A123
化合物 118; 方法 A119	化合物 123; 方法 A124
化合物 124; 方法 A125	化合物 129; 方法 A130
化合物 125; 方法 A126	化合物 130; 方法 A131
化合物 126; 方法 A127	化合物 131; 方法 A132

[2354]

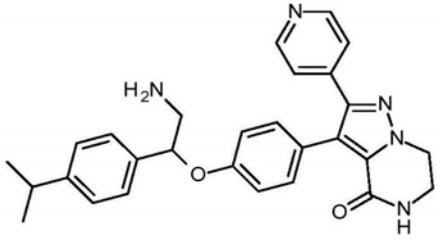
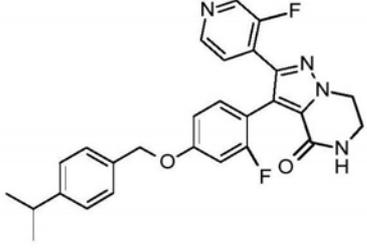
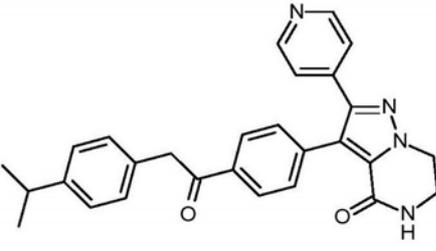
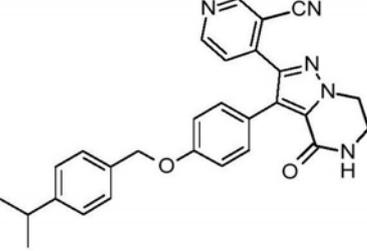
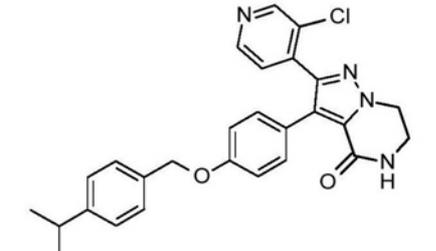
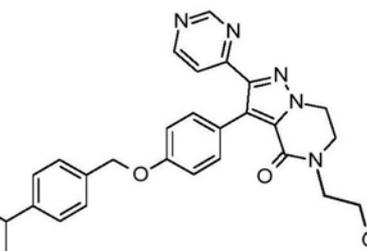
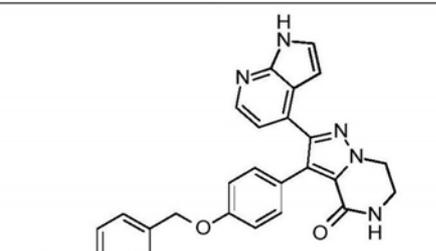
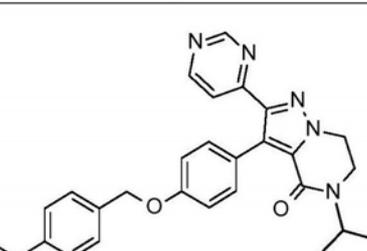
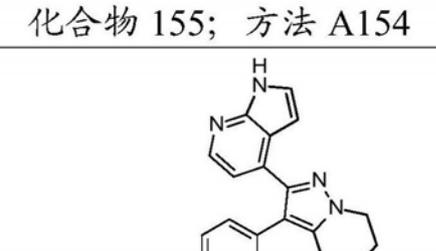
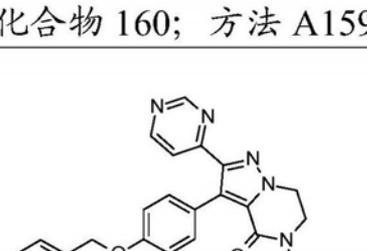
[2355]

化合物 127; 方法 A128	化合物 132; 方法 A133
化合物 128; 方法 A129	化合物 133; 方法 A133
化合物 134; 方法 A134	化合物 139; 方法 A139
化合物 135; 方法 A135	化合物 140; 方法 A140
化合物 136; 方法 A136	化合物 141; 方法 A141

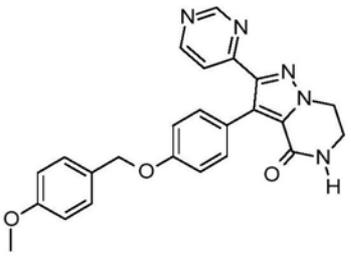
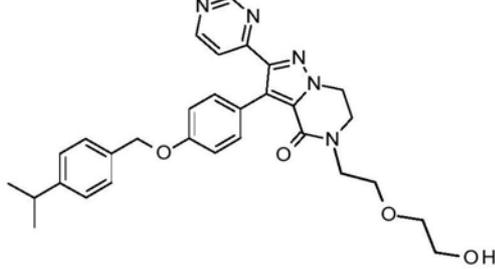
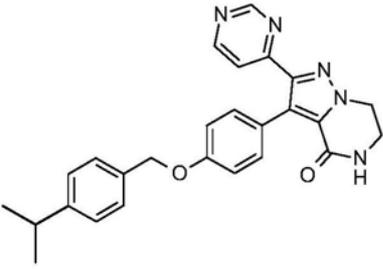
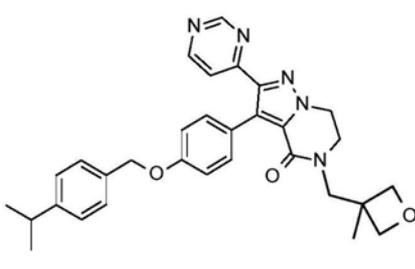
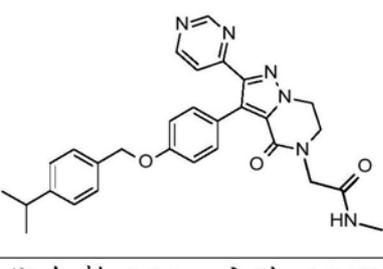
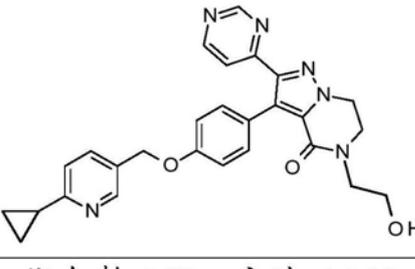
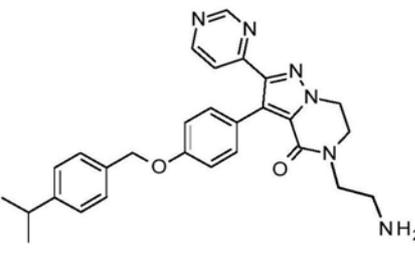
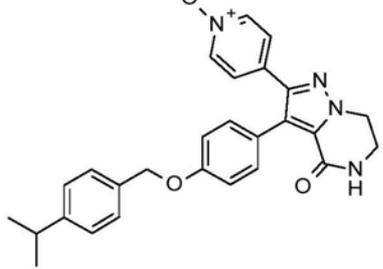
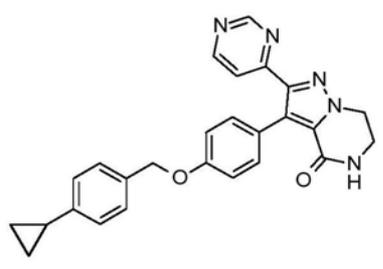
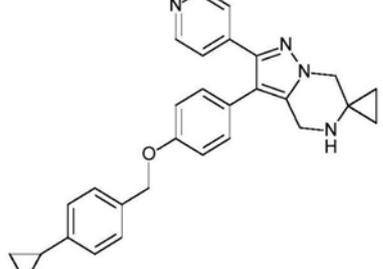
[2356]

	
化合物 137; 方法 A137	化合物 142; 方法 A142
	
化合物 138; 方法 A138	化合物 143; 方法 A143
	
化合物 144; 方法 A144	化合物 149; 方法 A148
	
化合物 145; 方法 A144	化合物 150; 方法 A149
	
化合物 146; 方法 A145	化合物 151; 方法 A150

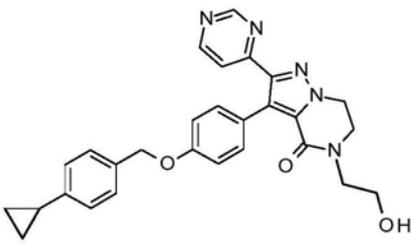
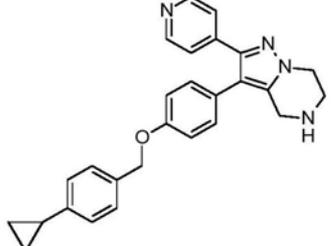
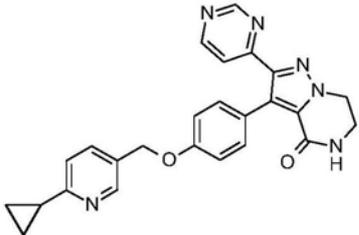
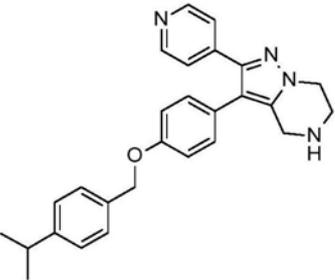
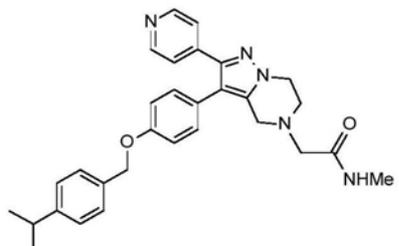
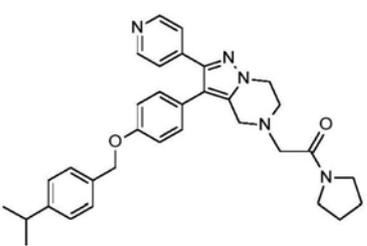
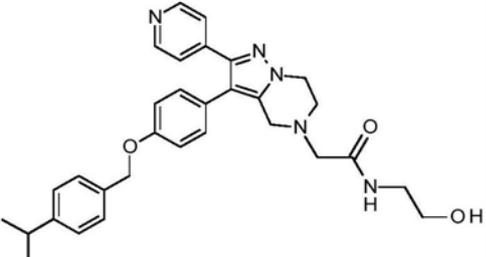
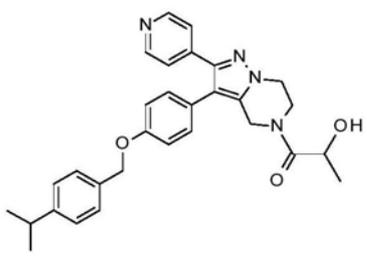
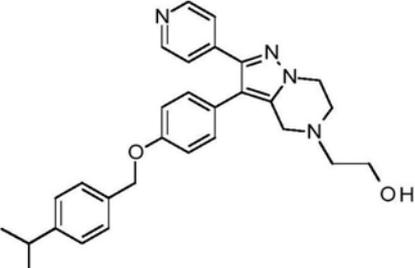
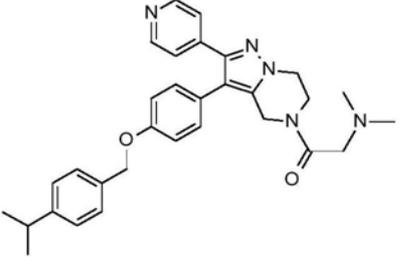
[2357]

	
化合物 147; 方法 A146	化合物 152; 方法 A151
	
化合物 148; 方法 A147	化合物 153; 方法 A152
	
化合物 154; 方法 A153	化合物 159; 方法 A158
	
化合物 155; 方法 A154	化合物 160; 方法 A159
	
化合物 156; 方法 A155	化合物 161; 方法 A160

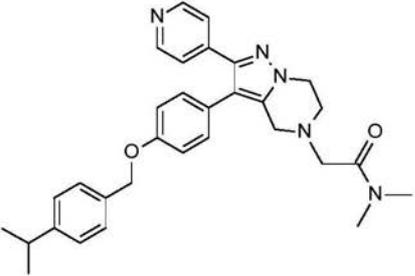
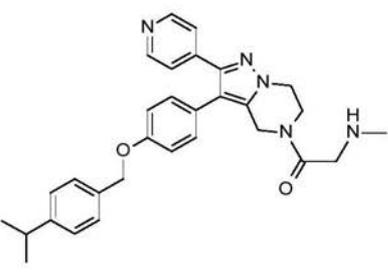
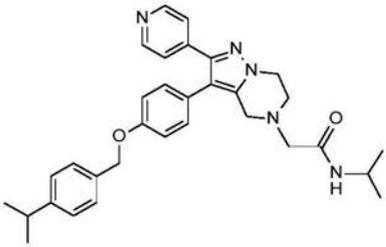
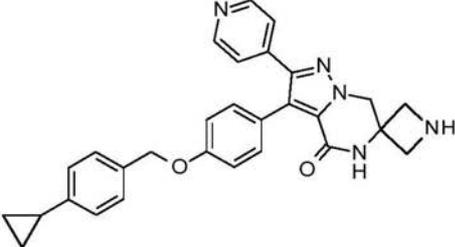
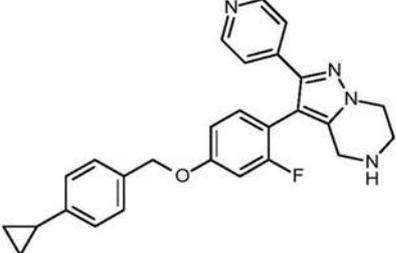
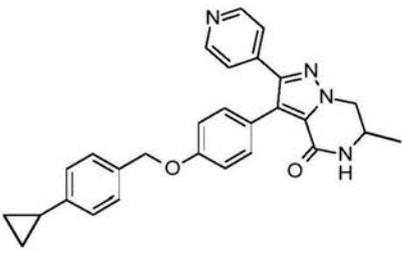
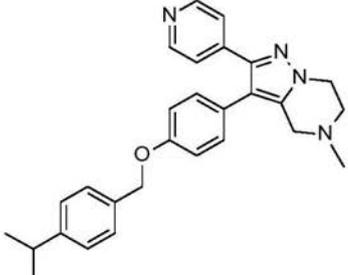
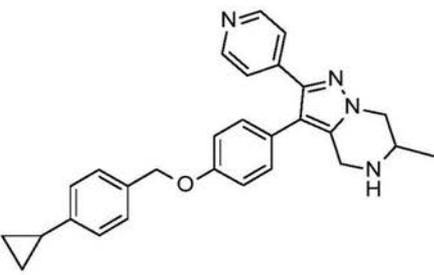
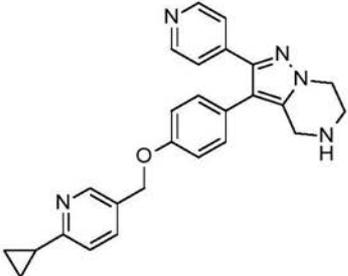
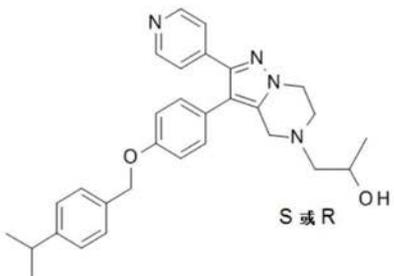
[2358]

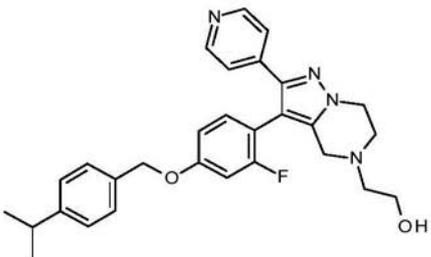
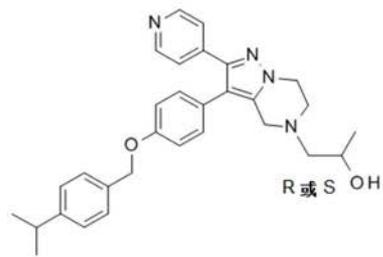
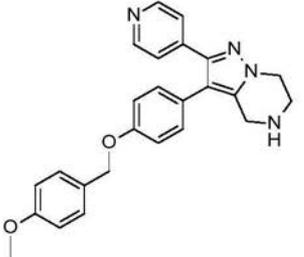
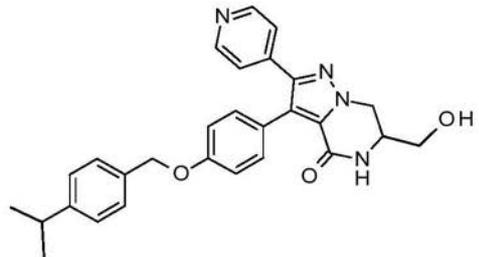
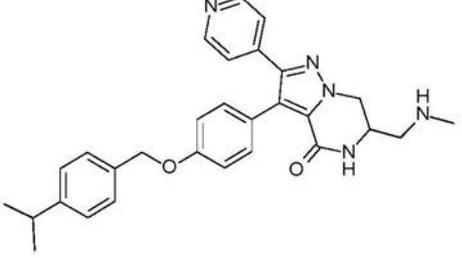
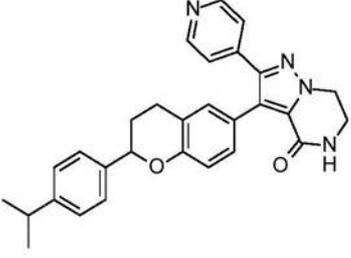
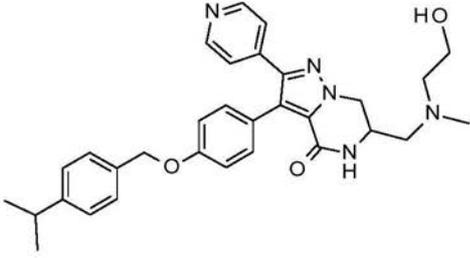
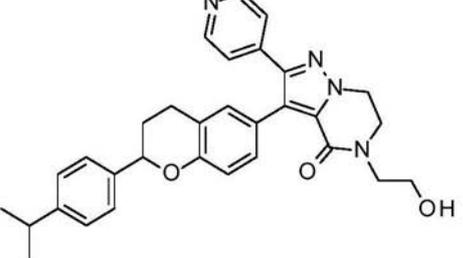
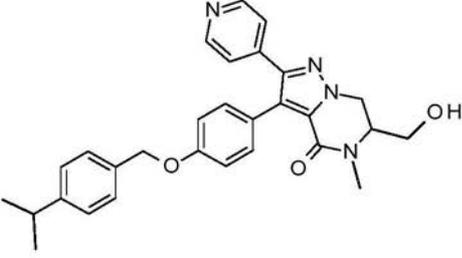
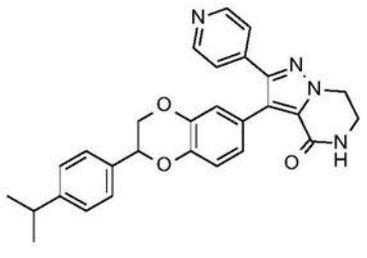
	
化合物 157; 方法 A156	化合物 162; 方法 A161
	
化合物 158; 方法 A157	化合物 163; 方法 A162
	
化合物 164; 方法 A163	化合物 169; 方法 A168
	
化合物 165; 方法 A164	化合物 170; 方法 A169
	
化合物 166; 方法 A165	化合物 171; 方法 A170

[2359]

	
化合物 167; 方法 A166	化合物 172; 方法 A171
	
化合物 168; 方法 A167	化合物 173; 方法 A172
	
化合物 174; 方法 A173	化合物 179; 方法 A178
	
化合物 175; 方法 A174	化合物 180; 方法 A179
	
化合物 176; 方法 A175	化合物 181; 方法 A180

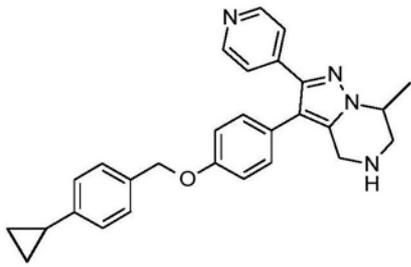
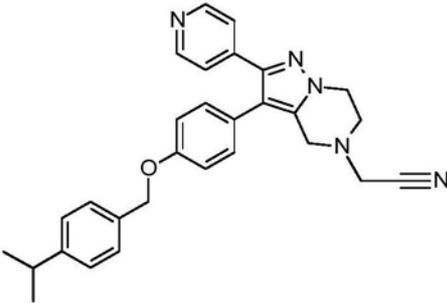
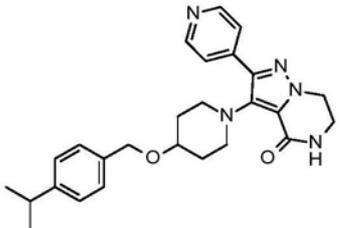
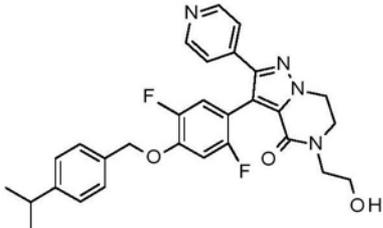
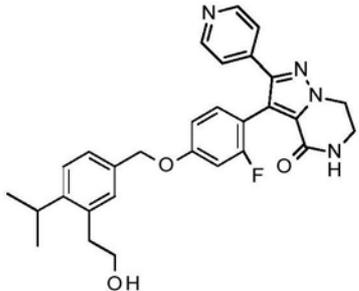
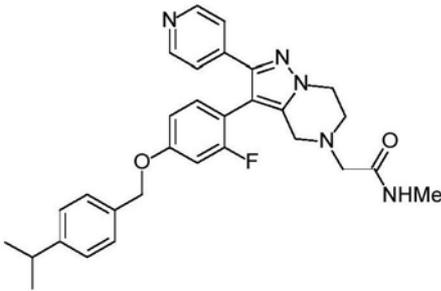
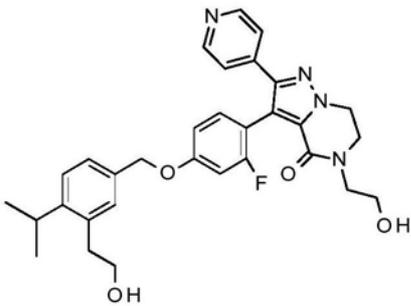
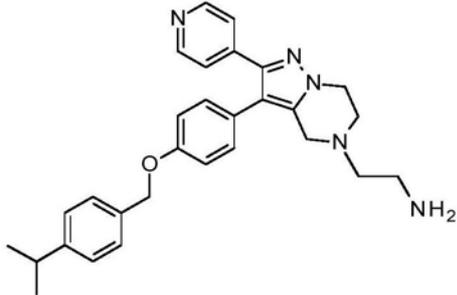
[2360]

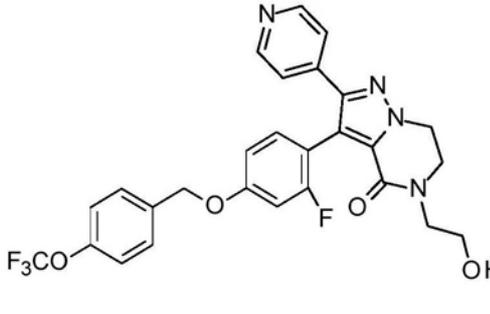
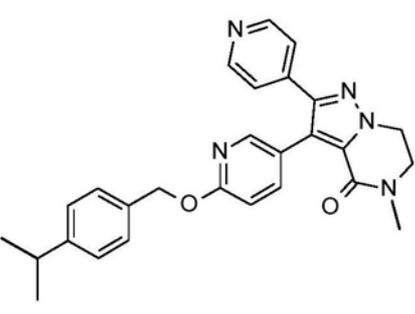
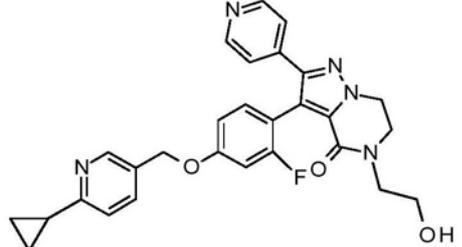
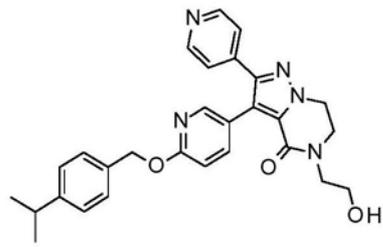
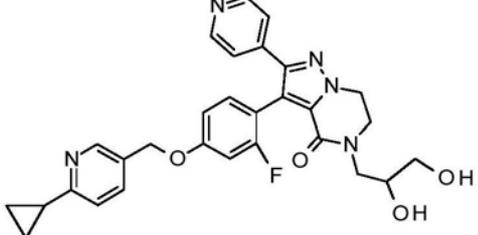
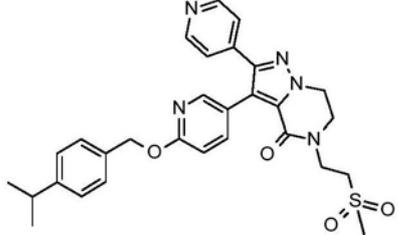
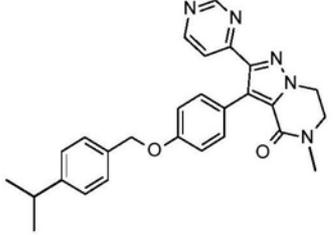
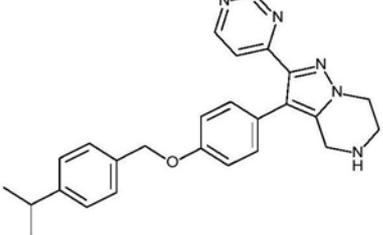
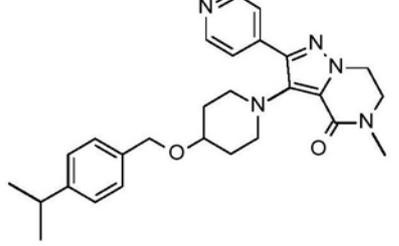
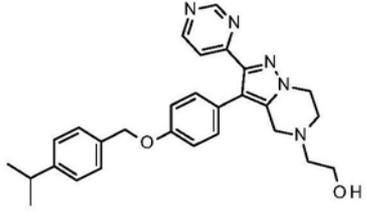
	
化合物 177; 方法 A176	化合物 182; 方法 A181
	
化合物 178; 方法 A177	化合物 183; 方法 A182
	
化合物 184; 方法 A183	化合物 189; 方法 A188
	
化合物 185; 方法 A184	化合物 190; 方法 A189
	
化合物 186; 方法 A185	化合物 191; 方法 A190

	
化合物 187; 方法 A186	化合物 192; 方法 A190
	
化合物 188; 方法 A187	化合物 193; 方法 A191
	
化合物 194; 方法 A192	化合物 199; 方法 A197
	
化合物 195; 方法 A193	化合物 200; 方法 A198
	
化合物 196; 方法 A194	化合物 201; 方法 A199

[2361]

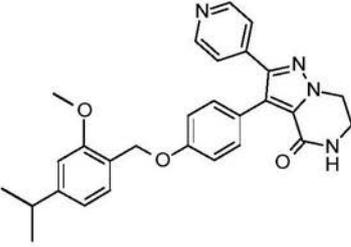
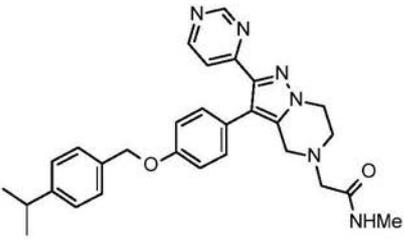
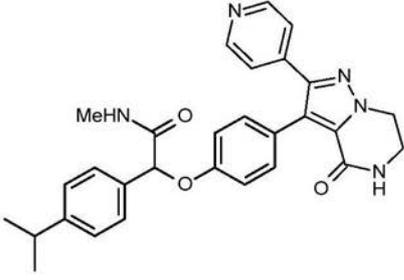
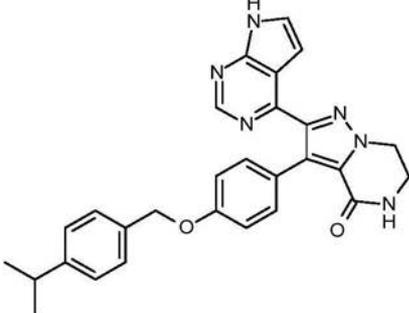
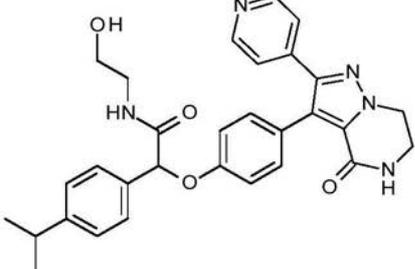
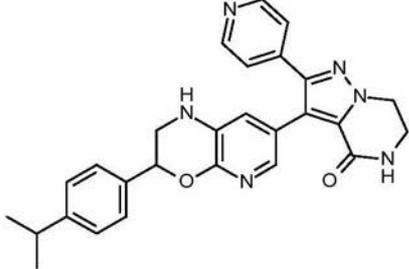
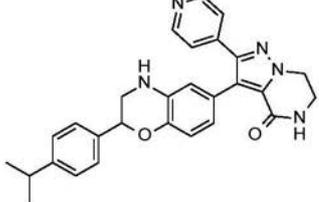
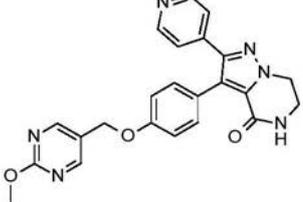
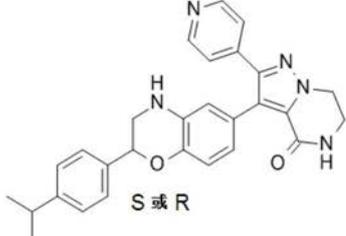
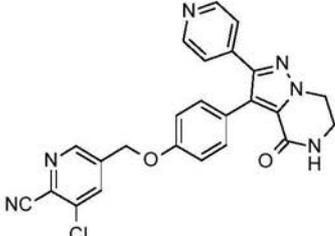
[2362]

	
化合物 197; 方法 A195	化合物 210a 方法 A207
	
化合物 198; 方法 A196	化合物 203; 方法 A200
	
化合物 204; 方法 A201	化合物 209; 方法 A206
	
化合物 205; 方法 A202	富马酸盐 (0.79 eq.富马酸) 化合物 210; 方法 A207

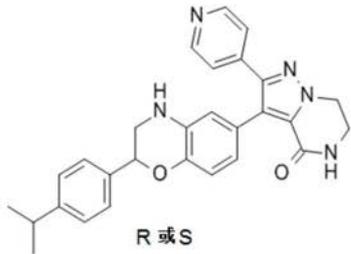
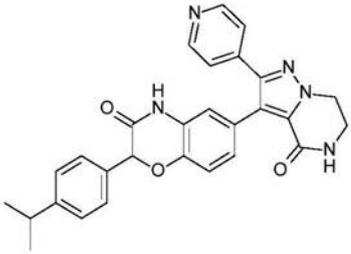
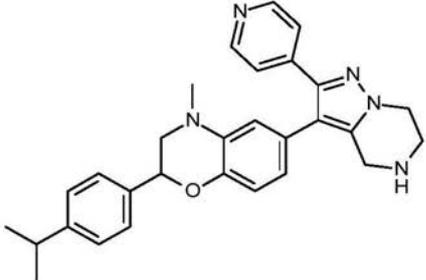
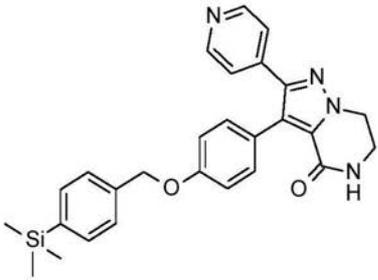
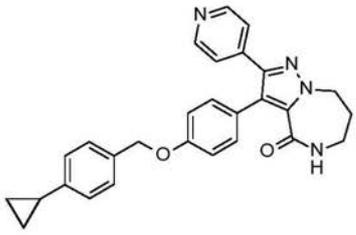
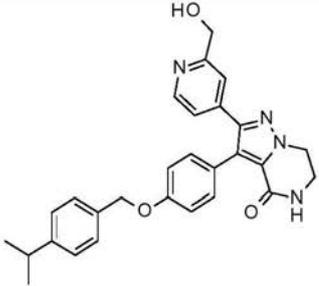
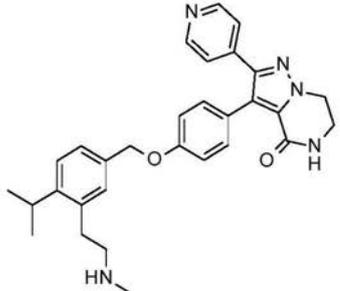
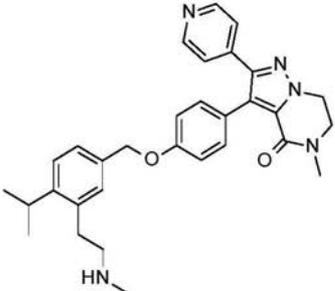
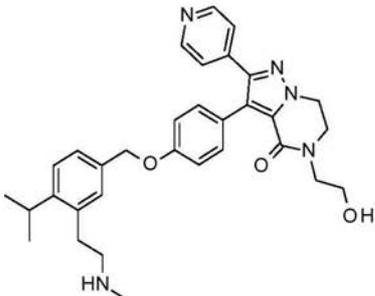
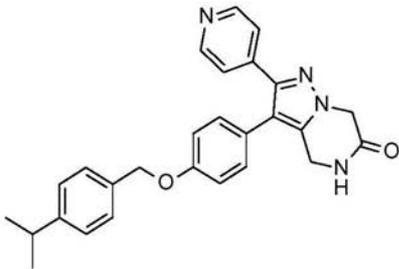
	
化合物 206; 方法 A203	化合物 211; 方法 A208
	
化合物 207; 方法 A204	化合物 212; 方法 A209
	
化合物 208; 方法 A205	化合物 213; 方法 A210
	
化合物 214; 方法 A211	化合物 219; 方法 A216
	
化合物 215; 方法 A212	化合物 220; 方法 A217

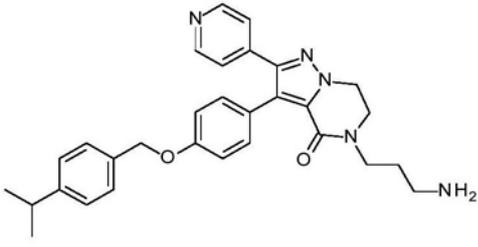
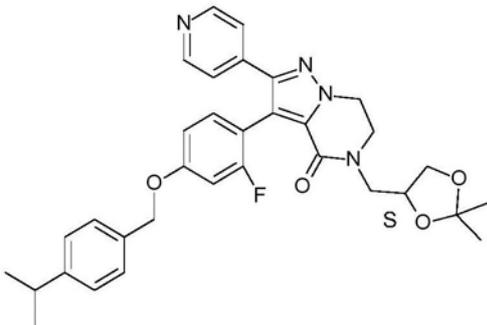
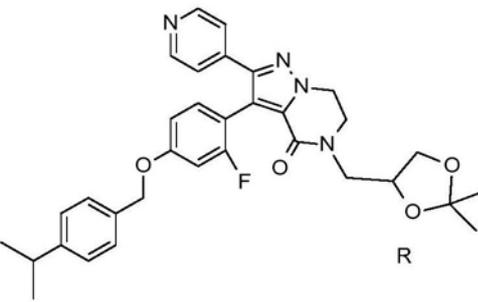
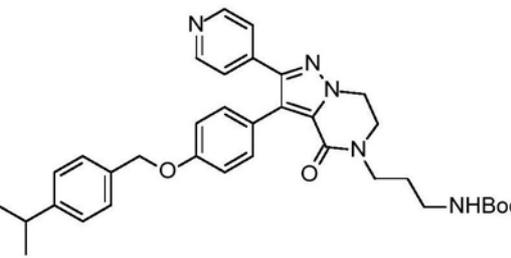
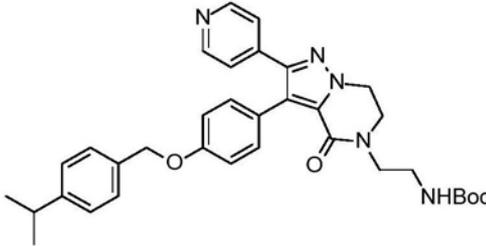
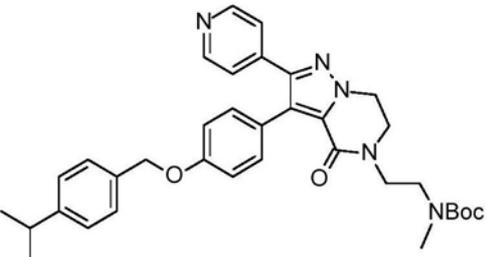
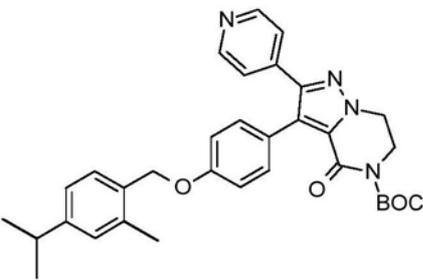
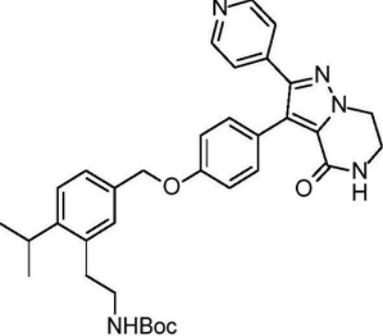
[2363]

[2364]

	
化合物 216; 方法 A213	化合物 221; 方法 A218
	
化合物 217; 方法 A214	化合物 222; 方法 A219
	
化合物 218; 方法 A215	化合物 223; 方法 A220
	
化合物 226; 方法 A221	化合物 229; 方法 A224
	
化合物 224; 方法 A221	化合物 230; 方法 A225

[2365]

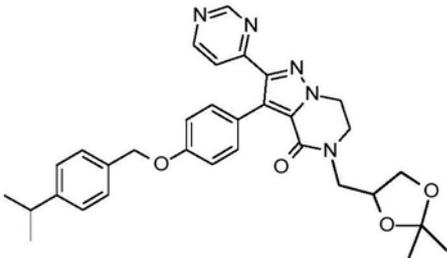
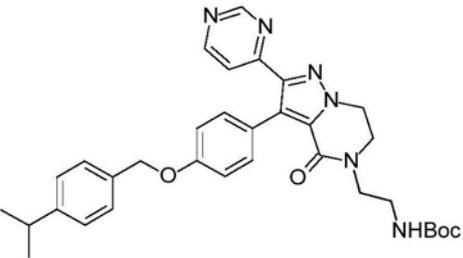
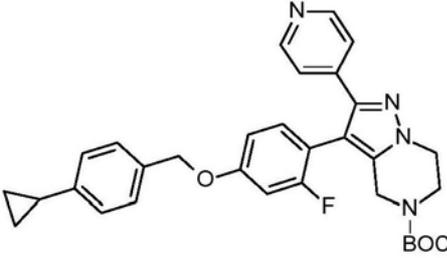
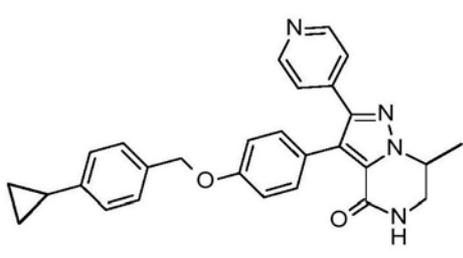
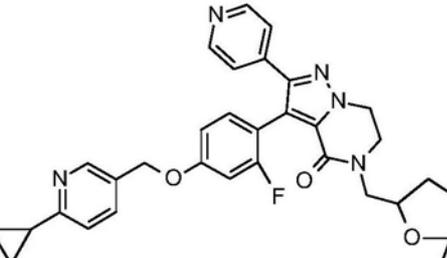
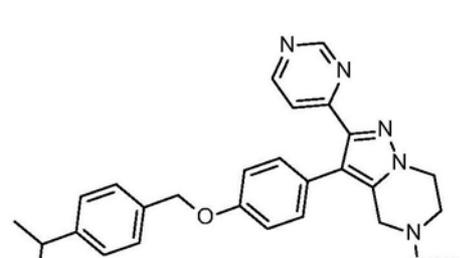
 <p>R 或 S</p>	
化合物 225; 方法 A221	化合物 231; 方法 A226
	
化合物 227; 方法 A222	化合物 232; 方法 A227
	
化合物 228; 方法 A223	化合物 233; 方法 A228
	
化合物 234; 方法 A229	化合物 236; 方法 A231
	

<p>化合物 235; 方法 A230</p>  <p>HCl 盐 (.2 HCl .1.78 H<sub>2</sub>O)</p>	<p>化合物 237; 方法 A232</p> 
<p>化合物 59a 方法 A61</p> 	<p>化合物 22a 方法 A27</p> 
<p>化合物 23a 方法 A28</p> 	<p>化合物 58a 方法 A61</p> 
<p>化合物 238; 方法 A62</p>	<p>化合物 60a 方法 A63</p>
	
<p>化合物 78a 方法 A80</p>	<p>化合物 88a 方法 A89</p>

[2366]

化合物 95a 方法 A96	化合物 96a 方法 A97
化合物 98a 方法 A99	化合物 99a 方法 A100
化合物 101a 方法 A102	化合物 102a 方法 A103
化合物 140a 方法 A140	化合物 146a 方法 A145

[2367]

		
	化合物 161a 方法 A160	化合物 165a 方法 A164
[2368]		
	化合物 184a 方法 A183	化合物 197a 方法 A195
		
	化合物 208a 方法 A205	化合物 219a 方法 A216

[2369] 分析部分

[2370] LCMS (液相层析/质谱)

[2371] LCMS一般过程

[2372] 如相应方法中所指明使用LC泵、二极管阵列 (DAD) 或UV检测器和柱进行高效液相色谱 (HPLC) 测量。若需要, 包括其他检测器 (参见下文的方法表格)。

[2373] 使流自柱通入配置有大气压离子源的质谱仪 (MS)。以下在技术人员知识内: 设定调谐参数 (例如扫描范围、采样时间……) 以获得允许鉴别出化合物的标称单同位素分子量 (MW) 的离子。利用适宜软件进行数据获取。

[2374] 通过其实验保留时间 ( $R_t$ ) 和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定, 那么所报道的分子离子对应于  $[M+H]^+$  (质子化的分子) 和/或  $[M-H]^-$  (去质子的分子)。在该化合物不是直接可电离的情况下, 指定加合物类型 (即  $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$  等)。对于具有多种同位素模式的分子 (Br、Cl 等) 来说, 报道的值是针对最低同位素质量获得的值。获得的所有结果具有与使用的方法通常相关的实验不确定性。

[2375] 在下文中, “SQD” 意思是单四极检测器, “RT” 室温, “BEH” 桥连的乙基硅氧烷/二氧化硅杂合体, “HSS” 高强度二氧化硅, “DAD” 二极管阵列检测器。

[2376] 表2: LCM方法代码 (以 mL/min 来表示流量; 以  $^{\circ}C$  表示柱温度 (T); 以分钟表示运行

时间)。

[2377]

LCMS 方法	仪器	柱	流动相	梯度	流量	运行 时间
					柱 T	
(1)	沃特斯: Acquity UPLC <sup>®</sup> - DAD 和 Quattro Micro <sup>™</sup>	沃特斯: BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COON H <sub>4</sub> 7 mM/5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	84.2% A 持续 0.49 分钟, 2.18 分钟后至 10.5% A, 保持 1.94 分钟, 0.73 分钟后回到 84.2% A, 保持 0.73 分钟。	0.343 ----- 40	6.2
(2)	沃特斯: Acquity UPLC <sup>®</sup> H 级别 - DAD 和 SQD 2	沃特斯: BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COON H <sub>4</sub> 7 mM/5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	84.2% A 持续 0.49 min, 1.81 min 后至 10.5% A, 保持 2.31 min, 0.73 min 后回到 84.2% A, 保持 0.73 min	0.343 ----- - 40	6.1
(3)	安捷伦: 1100/1200 -DAD 和	安捷伦: Eclipse <sup>®</sup> C18 (5	A: CF <sub>3</sub> COOH 0.1%于水	98% A 持续 3 分钟, 12 分钟 后至 100% B,	1 ----- -	28

	MSD	$\mu\text{m}$ , 4.6 x 150mm)	中, B: CH <sub>3</sub> CN	保持 5 分钟, 2 分钟后回到 98% A, 保持 6 分钟。	RT	
[2378]	(4) 沃特斯: Acquity UPLC <sup>®</sup> H 级别 - DAD 和 SQD 2	马歇雷内格尔 (Macherey Nagel): Nucleoshe II <sup>®</sup> RP18 (2.7 $\mu\text{m}$ , 3 x 50 mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7 mM/5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	95% A 持续 0.25 min, 0.75 min 后至 5% A, 保持 1.9 min, 0.3 min 后回到 95% A, 保持 0.3 min。	0.6 ----- 40	3.5
	(5) 沃特斯: Alliance <sup>®</sup> -DAD 和 ZQ <sup>TM</sup>	沃特斯: XBridge <sup>T</sup> C18 (3.5 $\mu\text{m}$ , 4.6 x 100 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7 mM, B: CH <sub>3</sub> CN	80% A 持续 0.5 min, 4.5 min 后至 10% A, 保持 4 min, 1.5 min 后回到 80% A, 保持 1.5 min。	0.8 ----- 30	12
	(6) 沃特斯: Acquity UPLC <sup>®</sup> H 级别 - DAD 和 SQD 2	赛默飞世尔科技 (Thermo Scientific <sup>T</sup> M): Accucore <sup>®</sup> RP MS C18 (2.6 $\mu\text{m}$ , 3 x 50 mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7 mM/5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	95% A 持续 0.25 min, 0.75 min 后至 5% A, 保持 1.9 min, 0.3 min 后回到 95% A, 保持 0.3 min。	0.6 ----- 40	3.5

## [2379] 熔点

[2380] 对于许多化合物来说,用DSC 1STAR<sup>®</sup>System(梅特勒托利多 (Mettler Toledo))来测定熔点(m.p.)。使用10°C/分钟至350°C的温度梯度来测量熔点。通过峰值给出熔点。

[2381] 在试验部分('exp')报告了化合物1、151、158、172、203和 204的熔点。

[2382] 分析测量的结果示于表3中。

[2383] 表3:保留时间(R<sub>t</sub>)以min计,[M+H]<sup>+</sup>峰(质子化分子),LCMS 方法和m.p.(熔点以°C计)(n.d.意指未确定)。

[2384]

化合物编号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS方法	m.p. (°C)
1	3.01	439	1	exp
2	2.96	483	1	181
3	2.43	438	1	276
4	2.87	437	1	262
5	3.04	463	1	239
6	3.04	457	1	271
7	2.83	454	1	267
8	2.89	470	1	135
9	2.34	455	1	290
10	2.63	464	1	280
11	2.56	483	1	195
12	2.73	440	1	84
13	2.8	455	1	n.d.
14	3.03	475	1	226/ 231
15	3.11	475	1	n.d.
16	3.04	475	1	214
17	3.1	475	1	235
18	3.02	457	1	241
19	2.96	501	1	172
20	2.98	519	1	138
21	2.97	501	1	141
22	2.84	531	1	188
23	2.84	531	1	192
24	3.13	473	1	267
25	3.13	473	1	251
26	2.91	464	1	235
27	2.94	464	1	268
28	2.89	508	1	185
29	3.21	467	1	260
30	3.14	511	1	170

化合物编号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS方法	m.p. (°C)
31	3.1	497	1	n.d.
32	2.93	469	1	187
33	3.1	483	1	151
34	3	469	1	276
35	2.91	499	1	192
36	2.85	543	1	176
37	3.18	497	1	206
38	3.05	497	1	144
39	3.05	497	1	144
40	3.44	553	1	113
41	2.82	513	1	191
42	3.44	553	1	114
43	2.82	513	1	190
44	2.85	513	1	192
45	3.29	555	1	148
46	3.59	497	2	177
47	3.09	497	1	177
48	3.22	453	1	155
49	3.47	481	1	168
50	3.32	497	1	167
51	3.18	511	1	211
52	3.08	545	1	219
53	2.98	527	1	121
54	3.23	523	1	204
55	3.4	523	1	165
56	2.93	538	1	n.d.
57	3.18	492	1	158
58	2.69	496	1	n.d.
59	3.28	482	2	n.d.
60	2.78	496	1	n.d.
61	3	510	1	n.d.

[2385]

化合物编号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS方法	m.p. (°C)
62	3.36	564	1	n.d.
63	2.95	510	1	161
64	3.06	524	1	199
65	3.12	538	1	159
66	2.97	497	2	n.d.
67	2.94	487	1	179
68	3.18	603	1	90
69	3.34	539	1	n.d.
70	3.64	539	1	147
71	2.95	440	1	199
72	2.62	470	1	231
73	2.97	458	1	207
74	2.98	458	1	275
75	2.7	441	1	126
76	2.81	441	1	225
77	3.08	456	1	n.d.
78	3.13	453	1	247
79	2.62	499	1	236
80	3.1	469	1	232
81	2.4	484	1	93
82	2.72	497	1	n.d.
83	2.51	527	1	176
84	3.02	497	1	208
85	2.81	464	1	240
86	2.15	468	1	n.d.
87	2.75	508	1	160
88	2.83	482	2	181
89	2.65	499	1	n.d.
90	3.03	513	1	209
91	2.37	513	1	199/ 220
92	2.96	501	1	132
93	2.99	501	1	183
94	2.95	519	1	194
95	2.81	549	1	227
96	2.82	549	1	228
97	3.02	519	1	147

化合物编号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS方法	m.p. (°C)
98	2.88	549	1	184
99	2.88	549	1	183
100	3.01	519	1	172
101	2.87	549	1	192
102	2.88	549	1	191
103	2.32	441	1	235
104	2.7	485	1	190
105	2.74	411	1	259
106	3.18	453	1	229
107	3.12	497	1	163
108	3.21	453	1	233
109	3.15	497	1	155
110	3.01	439	1	268
111	2.85	465	1	165
112	2.55	427	1	260
113	2.56	427	1	242
114	2.84	455	1	252
115	2.25	499	1	193
116	2.91	481	1	260
117	2.81	525	1	134
118	2.67	463	1	250
119	2.85	465	1	280
120	9.52	465	3	293
121	2.04	468	1	233
122	2.59	508	1	199
123	2.53	462	1	260
124	2.43	422	1	238
125	2.43	469	1	280
126	2.91	483	1	212
127	2.19	455	1	259
128	2.24	499	1	n.d.
129	2.78	481	1	194
130	2.57	397	1	260
131	2.54	455	1	222
132	2.71	526	1	186/ 194
133	1.83	426	1	154/

[2386]

化合物编号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS方法	m.p. (°C)
				238
134	2.89	495	1	196
135	2.89	495	1	197
136	2.81	499	1	183
137	2.84	499	1	185
138	2.59	452	1	175
139	2.34	482	1	97
140	2.24	512	1	n.d.
141	2.57	456	1	257
142	2.69	421	1	245
143	3.11	453	1	217
144	3.03	497	1	148
145	3.03	497	1	148/ 162
146	2.54	469	1	228/ 238
147	2.23	468	1	178
148	2.86	451	1	259
149	2.74	484	1	179
150	2.91	498	1	n.d.
151	3.09	457	1	实例
152	3.14	475	1	262
153	3.09	464	1	225
154	3.2	473	1	207
155	2.89	478	1	266
156	2.84	522	1	219
157	2.46	428	1	264
158	2.95	440	1	exp
159	2.87	484	1	160
160	3.35	482	1	166
161	2.74	514	1	209
162	2.84	528	1	n.d.
163	3.14	524	1	164/ 180
164	2.84	511	1	97/157
165	2.63	483	1	154
166	2.79	438	1	268

化合物编号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS方法	m.p. (°C)
167	2.71	482	1	170
168	2.28	439	1	254
169	2.24	483	1	143
170	2.61	455	1	227
171	3.19	449	1	152
172	2.93	423	1	exp
173	3.1	425	1	194
174	3.05	496	1	185
175	2.85	526	1	189
176	3.6	469	2	150
177	3.14	510	1	95
178	3.26	524	1	188
179	3.29	536	1	n.d.
180	3.09	497	1	n.d.
181	3.14	510	1	n.d.
182	2.8	496	1	n.d.
183	2.66	478	1	173
184	2.92	441	1	195/ 339
185	3.47	439	1	120
186	2.43	424	1	195
187	3.61	487	2	n.d.
188	2.58	413	1	192/ 342
189	2.98	451	1	249
190	3.06	437	1	166/ 177
191	3.28	483	1	148
192	3.28	483	1	151
193	2.91	469	1	254
194	2.86	482	1	230
195	2.99	526	1	193
196	2.99	483	1	n.d.
197	3.09	437	1	153
198	3.09	446	1	n.d.
199	3.12	465	1	262
200	3.06	509	1	118/

[2387]

化合物编号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS方法	m.p. (°C)
				203
201	3	467	1	290
203	2.97	519	1	exp
204	2.59	501	1	exp
205	2.54	545	1	151
206	2.83	543	1	140
207	2.37	500	1	n.d.
208	2.27	530	1	116/ 126
209	3.03	514	1	175/ 159
210	2.76	468	1	197
210a	8.30	464	5	n.d.
211	3.12	454	1	57
212	2.85	484	1	138/ 161
213	2.95	546	1	200
214	3.11	454	1	160
215	3.38	460	1	140
216	3.01	469	1	200
217	2.47	496	1	n.d.
218	2.36	526	1	n.d.
219	3.02	426	1	150
220	3.01	470	1	n.d.
221	2.98	497	1	n.d.
222	2.78	479	1	238
223	2.55	467	1	n.d.
224	2.91	466	1	n.d.
225	2.91	466	1	n.d.
226	2.87	466	1	252
227	3.1	480	1	291
228	2.91	451	1	235
229	2.07	429	1	248

化合物编号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS方法	m.p. (°C)
230	2.48	457	1	277
231	2.58	480	1	291
232	3.25	469	1	n.d.
233	2.77	469	1	232
234	2.23	496	1	166/ 200
235	2.21	540	1	n.d.
236	2.36	510	1	n.d.
237	3.01	439	1	281
238	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
9a	2.54	455	1	254
22a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
23a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
58a	1.91	596	4	n.d.
59a	3.28	482	2	n.d.
60a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
78a	1.95	553	6	n.d.
88a	1.74	582	4	n.d.
95a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
96a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
98a	1.92	589	4	n.d.
99a	1.92	589	4	n.d.
101a	1.92	589	4	n.d.
102a	1.91	589	4	n.d.
140a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
146a	2.86	497	1	n.d.
161a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
165a	1.8	583	4	n.d.
184a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
197a	6.38	451	5	n.d.
208a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
219a	1.93	526	6	n.d.

[2388] NMR

[2389] 使用以下仪器进行NMR试验:Bruker Avance 500光谱仪(配备具有z梯度的反向三重共振(<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>15</sup>N TXI)探头,并且针对质子在500Mhz下工作以及针对碳在125MHz下工作),或Bruker 400 光谱仪(配备具有z梯度的反向共振(<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C、SEI)探头,并且在针对质子在

400MHz下工作)。

[2390] 表4:<sup>1</sup>H NMR结果

[2391]

化合物编号	<sup>1</sup> H NMR 结果
1	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.22 (br. s., 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 4H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.61 - 3.70 (m, 2H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
2	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 4H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.80 (br. s., 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.59 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 2H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
3	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 8.22 (br. s., 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 2H), 2.07 - 2.17 (m, 1H), 0.89 - 1.00 (m, 4H)
4	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.23 (br. s., 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.62 - 3.68 (m, 2H), 1.89 - 1.97 (m, 1H), 0.92 - 0.98 (m, 2H), 0.65 - 0.70 (m, 2H)
5	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.37 - 8.55 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 0.87 - 1.03 (m, 6H), 0.63 - 0.72 (m, 2H)
6	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.49 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.28 (br. s., 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 4H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 2.2, 11.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.45 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.62 - 3.70 (m, 2H), 2.91 (spt, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)

[2392]

化合物 编号	<sup>1</sup> H NMR 结果
7	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.18 (br. s., 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 1.4, 5.4 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.38 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.60 - 3.66 (m, 2H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)
10	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 8.24 (br. s., 1H), 7.51 - 7.59 (m, 4H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.62 - 3.68 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)
18	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.48 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.28 (br. s., 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 1.7, 12.4 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.63 - 3.68 (m, 2H), 2.91 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
19	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.48 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.80 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.52 - 3.58 (m, 2H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 2.91 (spt, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)
20	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.49 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 4H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 2.2, 11.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.81 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.91 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.52 - 3.58 (m, 2H), 3.45 - 3.50 (m, 2H), 2.91 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
21	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.24-8.61 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 2.2, 11.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (q, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 2.91 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)

[2393]

化合物 编号	<sup>1</sup> H NMR 结果
28	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.49 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.82 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.61 (m, 2H), 3.91 - 3.96 (m, 2H), 3.55 (q, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 2.91 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
32	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.47 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.23 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.32 (m, 4H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.39 - 4.47 (m, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 5H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
44	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 4H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.89 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.58 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.84 - 4.01 (m, 2H), 3.66 - 3.75 (m, 1H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 4.0, 13.7 Hz, 1H), 3.21 - 3.40 (m, 3H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
46	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 4H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.82 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.98 (m, 3H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 4.3, 13.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, <i>J</i> = 7.6, 13.5 Hz, 1H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)
47	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 4H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.82 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.80 - 3.98 (m, 3H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 4.1, 13.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, <i>J</i> = 7.6, 13.6 Hz, 1H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)
49	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 4H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.68 (spt, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.51 (m, 2H), 3.68 - 3.79 (m, 2H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)
51	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 4H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.46 - 4.54 (m, 2H), 3.94 - 4.03 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 1.09 (s, 6H)

[2394]

化合物编号	<sup>1</sup> H NMR 结果
53	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.59 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.62 (m, 4H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 3.41 - 3.45 (m, 2H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
54	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.47 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.47- 4.55 (m, 4H), 4.17 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
63	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.47 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 7.87 - 7.99 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 4H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.47 - 4.59 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.83 - 3.93 (m, 2H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.59 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
70	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.51 - 4.58 (m, 2H), 4.20 - 4.25 (m, 2H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
71	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.32 (br. s., 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.45 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.70 (m, 2H), 2.89 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
84	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 8.24 (br. s., 1H), 7.24 - 7.32 (m, 5H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.62 - 6.68 (m, 2H), 3.49 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.88 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
111	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.09 - 5.17 (m, 3H), 4.79 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.45 - 3.59 (m, 4H), 2.12 (s, 3H)

[2395]

化合物编号	<sup>1</sup> H NMR 结果
112	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.47 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 8.23 (br. s., 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.92 - 7.02 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61 - 3.69 (m, 2H)
116	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 8.23 (br. s., 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 2H)
138	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.50 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.50 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.07 - 2.16 (m, 1H), 0.89 - 0.99 (m, 4H)
158	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.26 (br. s., 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.45 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.62 - 3.69 (m, 2H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
159	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.80 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.91 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.44 - 3.62 (m, 4H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)
171	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.45 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 4H), 7.07 - 7.16 (m, 4H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 0.91 - 0.99 (m, 2H), 0.63 - 0.76 (m, 6H)
172	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.45 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 4H), 7.07 - 7.16 (m, 4H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.12 - 3.19 (m, 2H), 2.59 - 2.67 (m, 1H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 0.91 - 0.99 (m, 2H), 0.63 - 0.71 (m, 2H)

[2396]

化合物编号	<sup>1</sup> H NMR 结果
174	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.86 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.26 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.90 (spt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.58 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
183	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.63 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.37 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 2.7 (br.s, 1H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 0.91 - 1.00 (m, 2H), 0.63 - 0.72 (m, 2H)
200	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.48 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 4H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.08 - 5.15 (m, 1H), 4.79 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.53 - 3.59 (m, 2H), 3.47 - 3.52 (m, 2H), 2.86 - 3.00 (m, 2H), 2.61 - 2.72 (m, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 1.94 - 2.09 (m, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H)
22a	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.49 (d, <i>J</i> = 5.56 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.08 Hz, 2H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.80-6.98 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (br. s., 2H), 4.19-4.32 (m, 1H), 3.90-4.25 (m, 3H), 3.55-3.69 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> = 7.07 Hz, 6H)
238	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 6.06 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.08 Hz, 2H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2H), 6.84-6.93 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.50 (t, <i>J</i> = 6.06 Hz, 2H), 3.78-3.92 (m, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> = 5.81 Hz, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> = 6.06 Hz, 2H), 2.90 (td, <i>J</i> = 6.69, 13.89 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.69 Hz, 6H)
60a	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.34-8.52 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5.67 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.44-4.54 (m, 2H), 3.83-3.90 (m., 2H), 3.53-3.59 (m., 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 2.84-2.95 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.94 Hz, 6H)

[2397]

化合物编号	<sup>1</sup> H NMR 结果
95a	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.43-8.52 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> =9.09 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.44-4.54 (m, 2H), 4.21-4.33 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 3H), 3.42-3.70 (m, 3H), 2.85-3.02 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 6H)
96a	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.43-8.51 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 6.95-7.04 (m, 2H), 5.01-5.12 (m, 2H), 4.41-4.54 (m, 2H), 4.20-4.32 (m, 1H), 3.87-4.03 (m, 3H), 3.57-3.69 (m, 2H), 3.43-3.55 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 1.32-1.38 (m, 3H), 1.24-1.28 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 6H)
161a	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.01 (d, <i>J</i> =1.52 Hz, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> =5.56 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> =1.52, 5.56 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =9.09 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> =9.09 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.43-4.55 (m, 2H), 4.20-4.32 (m, 1H), 3.86-4.02 (m, 3H), 3.42-3.70 (m, 3H), 2.85-2.95 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 6H)
184a	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.47 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> =8.59 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 2H), 7.03 (dd, <i>J</i> =2.27, 11.87 Hz, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> =2.27, 8.59 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> =5.31 Hz, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.87-1.00 (m, 2H), 0.61-0.72 (m, 2H)

[2398] 药理

[2399] A) 体外测试

[2400] Ros1酶法测定

[2401] 将化合物点涂到白色的384孔Proxiplate加板(铂金爱默尔(Perkin Elmer))上, 将5μl的酶混合物(0.5μg/ml Ros1酶、50mM Tris-HCl pH 7.5、1mM EGTA、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.01%Tween-20)和5μl的底物混合物(6μg/ml IRS-Tide[美国肽公司(American Peptide Company)]、20μM ATP、13.33μCi/ml ATP(腺苷5'-三磷酸)P<sup>33</sup>、50mM Tris-HCl pH 7.5、1mM EGTA(乙二醇-双(2-氨基乙醚)-N,N',N'-四乙酸)、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.01%Tween-20)添加至该板上。在室温下培养120分钟后,添加包含2mg/ml偶合链霉亲和素的聚苯乙烯成像珠(安玛西亚公司(Amersham Biosciences))的10μl的停止反应缓冲液(5mM EDTA、50μM ATP、0.1%BSA(牛血清白蛋白)、0.1%Triton X-100、50mM Tris-HCl pH 7.5、1mM EGTA、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.01%Tween-20)并在室温下培养15分钟。将板以1500 rpm离心3分钟并在LEAD探索者成像系统(seeker imaging system)(美国通用电气公司(GE))上检测信号。

[2402] 在本测定中,确定不同化合物浓度(范围从10μM至0.3nM)的抑制作用并用其来计算IC<sub>50</sub>(M)和pIC<sub>50</sub>(-logIC<sub>50</sub>)的值。

[2403] Ba/F3-Ros1细胞增殖测定

[2404] 使用包含三种不同版本的Ros1的Ba/F3细胞进行该测定:野生型蛋白质、在看家残基处有突变的蛋白质(L2026M)、以及具有在来自对克唑替尼(Xalkori®)治疗抗性的病人的肿瘤中鉴定的突变的蛋白质(G2032R)。将化合物溶解在100%DMSO(二甲亚砜)中并喷洒进聚苯乙烯、组织培养处理过的384孔板。将50 $\mu$ l体积的包含20000Ba/F3-Ros1细胞的细胞培养基(酚红自由RPMI-1640、10%FBS(胎牛血清)、2mM L-Glutamine)添加至每孔并将板置于37°C和5%CO<sub>2</sub>的培养箱中。24h后,将10 $\mu$ l的阿尔玛蓝溶液(0.5mM K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>、0.5mM K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>、0.15mM刃天青和100mM磷酸盐缓冲液)添加到这些孔中,在RFU's(相对荧光单位)(ex.540nm.,em.590 nm.)在荧光读板机上被测量之前,将这些孔中的溶液在37°C和5%CO<sub>2</sub>下孵育4小时。

[2405] 在本测定中,确定不同化合物浓度(范围从10 $\mu$ M至0.3nM)的抑制作用并用其来计算IC<sub>50</sub>(M)和pIC<sub>50</sub>(-logIC<sub>50</sub>)的值。

[2406] 作为计数筛选,在10ng/ml鼠IL-3存在下针对野生型蛋白质进行相同试验。

[2407] HCC78细胞增殖测定

[2408] 将在180 $\mu$ l的细胞培养基(RPMI-1640、10%FBS、2mM L-谷氨酰胺、10mM HEPES、1mM丙酮酸钠、4.5g/L葡萄糖、1.5g/L碳酸氢钠、25 $\mu$ g/ml庆大霉素)中的大约1000HCC78非小细胞肺癌细胞接种于96孔聚苯乙烯、组织培养处理过的板的每孔中并在37°C和5%CO<sub>2</sub>下培养。24h后,将化合物稀释于细胞培养基中,从该培养基中取20 $\mu$ l添加至包含细胞的孔中并在37°C和5%CO<sub>2</sub>下培养4天。在PBS(磷酸盐缓冲盐水)中制备5mg/ml的四唑染料MTT的溶液并将25 $\mu$ l添加至每孔中。2小时后,在538nm处的吸光度被确定前去除该培养基并用125 $\mu$ l的4/1DMSO/甘氨酸缓冲液(0.1M甘氨酸,0.1M NaCl,pH 10.5)取代。

[2409] 在本测定中,确定不同化合物浓度(范围从10 $\mu$ M至30nM)的抑制作用并用其来计算EC<sub>50</sub>(M)和pEC<sub>50</sub>(-logEC<sub>50</sub>)的值。

[2410] 在HCC78细胞中的pROS1免疫荧光测定

[2411] 将在180 $\mu$ l的细胞培养基(RPMI-1640、10%FBS、2mM L-谷氨酰胺、10mM HEPES、1mM丙酮酸钠、4.5g/L葡萄糖、1.5g/L碳酸氢钠、25 $\mu$ g/ml庆大霉素(Gentamycin)中的大约20000HCC78非小细胞肺癌细胞接种于96孔聚苯乙烯、多-D-赖氨酸包衣的板的每孔中并在37°C和5%CO<sub>2</sub>下培养。24h后,将化合物稀释于细胞培养基中,从该培养基中取20 $\mu$ l添加至包含细胞的孔中并在37°C和5%CO<sub>2</sub>下培养4小时。去除该培养基并通过添加在TBS(tris缓冲盐溶液)(50mM Tris.HCl,pH 7.4,150mM NaCl)中的100 $\mu$ l的5%甲醛来固定这些细胞,并在室温下培养15分钟。去除该甲醛并在室温下用甲醇取代10min,之后用包含1%Triton X-100的TBS洗涤这些细胞三遍并在室温下培养于Odyssey(Li Cor)封闭液中1h。然后在室温下将这些细胞与针对Ros pY2274(cst-3078)的在封闭液中稀释1/200的第一兔抗体一起孵育24小时。用包含1%Triton X-100的TBS洗涤这些细胞三遍,并在室温下和与在封闭液中的荧光染料Alexafluor 680 轭合的第二抗兔抗体孵育1小时。在用荧光成像仪在700nm处测量 RFUs(相对荧光单位)之前,用包含1%Triton X-100的TBS洗涤这些细胞三遍并静置至干。

[2412] 使用稀释1/1000的总Ros1抗体(sc-6347)(而非Ros1pY2274 抗体)和作为第二抗体的与IRDye800cw轭合的抗山羊抗体进行相同的实验。在800nm处测量RFUs。来自总Ros1检

测的信号用来标准化Ros1pY2274值。

[2413] 在本测定中,确定不同化合物浓度(范围从10 $\mu$ M至3nM)的抑制作用并用其来计算IC<sub>50</sub>(M)和pIC<sub>50</sub>(-logIC<sub>50</sub>)的值。

[2414] 上述体外测量的结果示于表5中。

[2415]

化合物	ROS1 pIC50	BaF3-RO S1-IL3 pIC50	BaF3-RO S1+IL3 pIC50	Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) pIC50	Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) pIC50	HCC-78 PROL pEC50	HCC78- pRos1 pIC50
化合物 112	6.8	6.8	< 5		5.8	6.0	6.5
化合物 1	7.6	7.6	< 5	7.3	7.0	6.9	7.6
化合物 3	7.1	7.3	< 5	7.0		6.1	7.1
化合物 4	7.4	7.6	< 5	7.4	6.8	6.7	7.1
化合物 172	6.2	6.4	< 5	6.3	5.2	5.4	6.5
化合物 188	5.4	5.5	< 5				
化合物 228	6.4	6.3	< 5			5.7	6.3
化合物 48	7.5	7.1	< 5			6.4	7.2
化合物 32	8.2	8.0	< 5	8.0	7.3	7.3	7.8
化合物 189	7.5	7.1	< 5			6.7	7.4
化合物 5	7.6	7.6	< 5	7.5		6.5	7.3
化合物 138	7.0	6.9	< 5	6.8	6.0	6.3	6.5
化合物 185	6.9	6.3	< 5			6.1	6.8
化合物 71	7.6	7.7	< 5	7.6	7.0	7.0	7.4
化合物 119	6.7	7.2	< 5	6.9		6.4	6.5
化合物 197	6.1	5.8	< 5				
化合物 190	6.2	6.1	< 5				
化合物 171	6.4	6.2	< 5		6.0	5.8	6.3
化合物 116	6.9	7.3	< 5	7.3	6.6	6.6	6.8
化合物 173	6.4	6.1	< 5			5.8	6.5
化合物 157	6.0	6.1	< 5				

[2416]

化合物	ROS1 pIC50	BaF3-RO S1-IL3 pIC50	BaF3-RO S1+IL3 pIC50	Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) pIC50	Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) pIC50	HCC-78 PROL pEC50	HCC78- pRos1 pIC50
化合物 143	6.0	6.4	5.3	6.0			
化合物 229	< 5	< 5	< 5				
化合物 114	6.3	6.4	< 5				
化合物 6	8.0	7.9	< 5	7.7	7.4	7.2	7.8
化合物 183	6.7	6.0	< 5		5.6	5.8	6.4
化合物 103	5.9	6.0	< 5			5.7	5.4
化合物 7	7.4	7.4	< 5	7.4	6.8	6.6	7.0
化合物 8	8.2	7.9	< 5	7.8		7.4	7.6
化合物 158	7.3	7.4	< 5	7.4	6.5	6.5	6.9
化合物 181	6.1	5.7	5.3			5.7	5.9
化合物 9	6.2	6.4	< 5	6.2		5.7	5.6
化合物 120	6.6	6.6	< 5				
化合物 124	5.7	5.7	< 5				
化合物 33	8.0	7.7	< 5	7.4		> 7.5	7.9
化合物 142	6.9	6.9	< 5	6.4		6.4	6.9
化合物 182	5.9	5.7	5.3				
化合物 149	8.1	7.6	< 5	7.4		> 7.5	7.9
化合物 150	8.1	7.6	< 5	7.4		7.4	8.0
化合物 110	6.9	6.9	< 5				
化合物 113	6.1	6.0	< 5				
化合物 211	7.5	7.3	< 5	7.3			
化合物 49	7.4	7.3	< 5	7.2	6.9	7.0	7.5
化合物 10	7.1	7.1	< 5	6.9	6.6	6.8	7.6
化合物 2	7.7	7.6	< 5	7.4	7.1	6.9	7.6
化合物 12	6.5	6.5	< 5	6.7		6.1	6.3
化合物 151	7.5	7.4	< 5	7.1		7.2	7.7
化合物 130	5.5	5.8	< 5				
化合物 198	6.6	6.6	< 5				
化合物 174	6.7	6.8	< 5	6.8	6.4	6.1	6.6
化合物 54	7.1	7.3	< 5	7.2	6.6	7.1	7.7
化合物 214	7.5	7.4	< 5	7.3		7.0	7.5

[2417]

化合物	ROS1 pIC50	BaF3-RO S1-IL3 pIC50	BaF3-RO S1+IL3 pIC50	Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) pIC50	Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) pIC50	HCC-78 PROL pEC50	HCC78- pRos1 pIC50
化合物 160	7.4	7.3	< 5	7.3		7.0	7.5
化合物 165	6.7	6.7	< 5	6.5		5.9	6.2
化合物 186	6.0	6.2	< 5				
化合物 210	7.2	6.3	5.2				
化合物 26	6.4	6.6	< 5	6.5		6.1	6.2
化合物 163	6.9	7.1	< 5	7.1		6.9	6.5
化合物 176	6.8	6.9	< 5	7.1		7.1	
化合物 18	8.0	7.7	< 5	7.7	7.3	7.4	
化合物 25	6.9	6.8	< 5	6.5		6.3	
化合物 59	7.2	6.4	5.3	~6.1		6.3	
化合物 59a	7.2	6.6	5.2				
化合物 104	5.9	6.1	< 5				
化合物 179	6.3	6.4	< 5				
化合物 50	7.3	7.1	< 5	7.2		6.8	
化合物 166	7.2	6.9	< 5				
化合物 105	6.9	7.0	< 5	6.6		6.8	
化合物 37	5.6	5.4	< 5				
化合物 121	5.0	6.3	< 5	5.9		6.0	
化合物 170	5.2	5.2	< 5				
化合物 9a	5.6	< 5	< 5				
化合物 122	6.9	6.9	< 5	7.1		7.2	
化合物 159	7.3	7.3	< 5	7.2	6.4	7.2	
化合物 15	7.4	7.5	< 5	7.5		7.3	
化合物 132	5.4	5.7	< 5				
化合物 154	7.0	6.9	< 5	7.1		6.5	
化合物 133	< 5	5.6	< 5				
化合物 21	8.0	7.8	< 5	7.6	7.4	7.4	
化合物 180	6.3	6.5	< 5				
化合物 131	6.2	6.2	< 5				
化合物 90	7.1	7.2	< 5	7.4		6.8	
化合物 13	7.7	7.5	< 5				

[2418]

化合物	ROS1 pIC50	BaF3-RO S1-IL3 pIC50	BaF3-RO S1+IL3 pIC50	Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) pIC50	Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) pIC50	HCC-78 PROL pEC50	HCC78- pRos1 pIC50
化合物 17	6.3	6.8	< 5				
化合物 34	6.5	6.6	< 5				
化合物 153	7.4	7.5	< 5	6.8		6.5	
化合物 63	7.0	7.1	< 5	7.3	6.7	6.4	
化合物 80	6.9	6.9	< 5				
化合物 118	6.8	7.1	< 5				
化合物 152	8.0	8.0	< 5	8.1		7.2	
化合物 11	8.0	7.7	< 5	7.8		7.5	
化合物 24	8.1	7.8	< 5	8.2		8.8	
化合物 84	7.6	7.7	< 5	7.2	7.0	7.5	
化合物 44	7.3	7.4	< 5	6.9	6.8	6.6	
化合物 230	< 5	5.2	< 5				
化合物 215	6.9	7.0	< 5	7.2		6.6	
化合物 187	7.1	7.2	< 5	6.4		7.0	
化合物 89	7.5	7.6	< 5	7.1		6.7	
化合物 52	7.3	7.6	< 5	6.9		6.6	
化合物 51	7.1	7.2	< 5	7.3	6.6	7.0	
化合物 193	7.1	7.3	< 5	6.3		6.7	
化合物 77	6.5	6.3	< 5	6.3		5.7	
化合物 53	7.4	7.4	< 5	6.9	7.0	7.0	
化合物 47	7.3	7.3	< 5	7.5	6.9	7.1	
化合物 46	7.3	7.5	< 5	7.1	6.9	7.0	
化合物 66	6.6	5.1	< 5				
化合物 88	7.9	7.1	< 5	6.8		7.1	
化合物 14	8.2	7.8	< 5	8.2		> 7.5	
化合物 184	7.0	7.3	< 5	6.6		6.6	
化合物 19	7.9	8.2	< 5	8.0	7.5	> 7.5	
化合物 194	7.1	6.6	5.2	6.2		6.3	
化合物 62	6.7	7.0	< 5	6.6		6.3	
化合物 123	7.4	7.4	< 5	7.1		6.4	
化合物 16	7.0	7.4	< 5	7.1		6.4	

[2419]

化合物	ROS1 pIC50	BaF3-RO S1-IL3 pIC50	BaF3-RO S1+IL3 pIC50	Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) pIC50	Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) pIC50	HCC-78 PROL pEC50	HCC78- pRos1 pIC50
化合物 203	8.4	8.2	< 5	8.0		8.0	
化合物 85	7.4	7.4	< 5	7.1		6.5	
化合物 61		6.3	< 5	5.9		6.2	
化合物 195	6.9	6.7	< 5	7.0		6.1	
化合物 191	6.8	6.9	< 5	7.0		6.3	
化合物 192	6.8	6.9	< 5	6.9		6.2	
化合物 60	7.2	6.6	5.4	6.2		6.2	
化合物 86	8.0	7.2	< 5	6.9		6.3	
化合物 39	7.1	7.3	< 5	7.0		6.8	
化合物 38	7.9	7.9	< 5	7.5		7.3	
化合物 106	7.6	7.5	< 5				
化合物 20	7.0	6.9	< 5	7.0		5.8	
化合物 125	6.5	6.7	< 5				
化合物 127	6.4	6.6	< 5				
化合物 57	7.6	7.7	< 5				
化合物 178	6.7	6.6	< 5				
化合物 141	6.2	6.4	< 5				
化合物 108	6.9	7.0	< 5				
化合物 43	7.3	7.4	< 5	7.3		6.9	
化合物 126	6.7	6.9	< 5	6.6		5.9	
化合物 55	6.9	7.0	< 5	6.8		6.1	
化合物 40	7.0	6.9	< 5	6.4		5.4	
化合物 42	6.4	6.7	< 5	6.3		5.9	
化合物 41	7.5	7.4	< 5	6.6		7.1	
化合物 23	7.9	7.7	< 5	7.2		7.2	
化合物 22	7.9	7.8	< 5	7.4		7.7	
化合物 91	7.5	7.3	< 5	6.6		7.2	
化合物 129	7.2	7.4	< 5	7.0		7.0	
化合物 87	7.4	7.3	< 5	7.2		6.7	
化合物 107	7.7	7.7	< 5	7.4		7.1	
化合物 109	7.0	7.1	< 5	7.2		6.4	

[2420]

化合物	ROS1 pIC50	BaF3-RO S1-IL3 pIC50	BaF3-RO S1+IL3 pIC50	Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) pIC50	Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) pIC50	HCC-78 PROL pEC50	HCC78- pRos1 pIC50
化合物 65	7.0	7.2	< 5	6.7		6.5	
化合物 136	7.2	7.1	< 5	6.6		6.5	
化合物 64	7.1	7.1	< 5	6.6		6.2	
化合物 81	7.2	7.3	< 5	6.5		6.8	
化合物 196	6.8	6.9	< 5	6.4		6.2	
化合物 175	7.0	6.9	5.3	6.8		6.4	
化合物 27	7.8	7.7	< 5	7.1		7.7	
化合物 137	6.9	6.8	< 5	6.4		6.4	
化合物 56	7.4	7.5	< 5	7.0		6.9	
化合物 139	6.9	6.8	< 5	6.0		7.0	
化合物 207	7.7	7.1	< 5	6.5		6.3	
化合物 94	7.0	7.0	< 5	6.6		6.4	
化合物 29	< 5	< 5	< 5	< 5		< 5	
化合物 95	6.8	6.8	< 5			6.4	
化合物 92	7.3	7.2	< 5	6.7		6.7	
化合物 155	7.5	7.8	< 5	7.5		7.1	
化合物 209	7.2	7.5	5.3	7.5		6.3	
化合物 30	< 5	< 5	< 5	< 5		< 5	
化合物 93	7.1	7.2	< 5	7.0		6.4	
化合物 161	7.3	7.1	< 5	6.7		6.5	
化合物 45	6.8	6.7	< 5	6.6		5.9	
化合物 68	6.5	6.7	5.6	6.5		5.6	
化合物 96	6.8	6.9	< 5	6.6		5.9	
化合物 177	6.7	6.9	< 5	6.6		6.4	
化合物 164	6.8	7.0	< 5	6.7		6.1	
化合物 208	7.2	6.8	< 5	6.3		6.4	
化合物 167	6.9	7.2	< 5	6.2		6.3	
化合物 98	6.6	6.8	< 5	6.6		6.5	
化合物 35	5.3	5.7	< 5	5.8		< 5	
化合物 111	6.9	7.1	< 5	6.7	6.6	6.2	
化合物 36	5.3	5.8	< 5	5.7		< 5	

[2421]

化合物	ROS1 pIC50	BaF3-RO S1-IL3 pIC50	BaF3-RO S1+IL3 pIC50	Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) pIC50	Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) pIC50	HCC-78 PROL pEC50	HCC78- pRos1 pIC50
化合物 97	6.8	6.9	< 5	6.3	< 5	5.5	
化合物 99	6.3	6.6	< 5	6.0		5.7	
化合物 140	6.6	6.4	< 5	5.8		5.7	
化合物 148	5.2	5.5	< 5	5.9		5.8	
化合物 144	5.9	6.3	< 5	5.7		5.0	
化合物 145	5.5	5.8	< 5	5.1		< 5.5	
化合物 79	7.6	7.8	< 5	7.3		5.6	
化合物 205	8.1	7.8	< 5	7.5			
化合物 100	6.7	6.9	< 5	6.3			
化合物 101	6.4	6.7	< 5	6.4			
化合物 102	6.1	6.7	< 5	6.4			
化合物 213	7.0	7.0	< 5	6.4			
化合物 212	7.4	7.3	< 5	6.8			
化合物 204	8.2	7.9	< 5	7.8			
化合物 169	6.0	6.2	< 5	5.6			
化合物 168	6.4	6.5	< 5	6.2			
化合物 70	5.5	6.4	< 5	6.1			
化合物 83	7.7	7.6	< 5	7.2			
化合物 82	8.0	7.6	< 5	7.3			
化合物 75	7.9	7.9	< 5	7.5		7.2	
化合物 117	6.9	7.0	< 5	6.9		6.6	
化合物 31	5.8	6.3	< 5	5.9		5.2	
化合物 162	7.1	7.2	< 5	7.1		6.4	
化合物 28	7.8	7.8	< 5	7.7	7.3	7.2	
化合物 206	7.4	7.5	< 5	~7.4		7.0	
化合物 199	6.7	7.1	< 5	7.5		5.9	
化合物 74	7.8	8.1	< 5	7.5		7.9	
化合物 73	7.8	7.9	< 5	7.4		6.9	
化合物 146	5.7	6.2	< 5	7.6		5.4	
化合物 200	6.9	7.3	< 5	6.3	6.6	6.5	
化合物 147	5.4	5.4	5.4	6.7		5.4	

[2422]

化合物	ROS1 pIC50	BaF3-RO S1-IL3 pIC50	BaF3-RO S1+IL3 pIC50	Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) pIC50	Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) pIC50	HCC-78 PROL pEC50	HCC78- pRos1 pIC50
化合物 115	5.9	6.3	< 5	< 5		5.8	
化合物 69	7.2	7.4	< 5	< 5		6.7	
化合物 76	6.6	6.8	< 5	7.0		6.1	
化合物 72	7.2	7.2	< 5	6.0		6.6	
化合物 201	7.6	7.8	< 5	7.4		7.4	
化合物 156	7.2	8.0	< 5	7.0		7.7	
化合物 58	7.7	7.3	5.2	7.0		6.0	
化合物 134	7.1	7.3	< 5	7.0		6.7	
化合物 135	6.8	7.3	< 5	7.0		6.5	
化合物 128	5.9	6.6	< 5	6.2		6.0	
化合物 226	6.2	7.1	< 5	6.8		6.3	
化合物 67	7.6	7.9	< 5	7.1			
化合物 231	6.1	6.4	< 5	5.7			
化合物 232	5.7	6.7	< 5	6.5		5.6	
化合物 233	6.1	6.5	< 5	5.9		5.6	
化合物 234	7.7	7.1	< 5	6.7		6.9	
化合物 78	6.6	7.1	< 5	6.9		6.1	
化合物 235	7.6	6.7	< 5	6.5		6.5	
化合物 236	7.8	7.6	5.4	7.4		6.9	
化合物 216	7.2	7.3	< 5	6.9		6.2	
化合物 217	6.4	6.3	< 5	6.0		5.5	
化合物 223	6.4	6.5	< 5				
化合物 219	5.9	6.0	< 5				
化合物 224	6.4	6.7	< 5				
化合物 225	6.5	6.7	< 5				
化合物 218	6.7	6.3	< 5				
化合物 222	6.7	7.0	< 5				
化合物 220	6.3	6.5	< 5				
化合物 227	6.1	6.3	< 5				
化合物 221	6.3	6.5	< 5				
化合物 237	6.1	6.8	< 5				

[2423] B) 体内测试

[2424] 患Ba/F3-Ros1肿瘤的小鼠中的疗效研究

[2425] 将大约 $2 \times 10^6$ 个包含野生型、L2026M或G2032R突变Ros1的 Ba/F3细胞接种到NMRI裸鼠的腹股沟区。当产生的肿瘤的体积达到 250至 $350 \text{mm}^3$ 时,随机地将小鼠分配到不同的处理组(每组8至12 只小鼠)。将配制在20%环糊精中的化合物以各种剂量持续十天每天一次(QD)或两次(BID)灌胃给小鼠。通过使用下述常见公式:肿瘤体积( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$ ,在处理前的第1天并且然后在该研究的持续时间里每周两次用卡尺测量以确定肿瘤体积;其中‘a’代表肿瘤长度,并且‘b’代表肿瘤宽度。基于在最后相对肿瘤体积方面的改变,在该研究结束的时候,计算处理/对照(T/C)比值。

[2426]

肿瘤模型	化合物	剂量 (mg/kg)	给药频率	T/C (%)	每组小鼠 数量
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 1	1.56	QD	88	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 1	3.125	QD	75	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 1	6.25	QD	35	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 1	12.5	QD	12	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 1	25	QD	-27	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 1	6.25	BID	50	8
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 1	12.5	BID	20	8
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 1	25	BID	-13	8
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	12.5	QD	61	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	25	QD	46	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	50	QD	20	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	3.125	BID	91	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	6.25	BID	67	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	12.5	BID	47	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	25	BID	5	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	50	BID	-15	12
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	12.5	BID	51	8
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	25	BID	41	8

[2427]

肿瘤模型	化合物	剂量 (mg/kg)	给药频率	T/C (%)	每组小鼠 数量
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	50	BID	32	8
Ba/F3-Ros1 野生型	化合物 2	100	BID	-22	8
Ba/F3-Ros1 L2026M	化合物 1	25	QD	42	8
Ba/F3-Ros1 L2026M	化合物 1	25	BID	-11	8
Ba/F3-Ros1 L2026M	化合物 1	6.25	BID	94	8
Ba/F3-Ros1 L2026M	化合物 1	12.5	BID	23	8
Ba/F3-Ros1 L2026M	化合物 1	25	BID	24	8
Ba/F3-Ros1 L2026M	化合物 2	12.5	BID	82	8
Ba/F3-Ros1 L2026M	化合物 2	25	BID	50	8
Ba/F3-Ros1 L2026M	化合物 2	50	BID	28	8
Ba/F3-Ros1 L2026M	化合物 2	100	BID	-32	8
Ba/F3-Ros1 G2032R	化合物 1	6.25	BID	79	8
Ba/F3-Ros1 G2032R	化合物 1	12.5	BID	43	8
Ba/F3-Ros1 G2032R	化合物 1	25	BID	7	8
Ba/F3-Ros1 G2032R	化合物 2	12.5	BID	89	8
Ba/F3-Ros1 G2032R	化合物 2	25	BID	55	8
Ba/F3-Ros1 G2032R	化合物 2	50	BID	18	8
Ba/F3-Ros1 G2032R	化合物 2	100	BID	-16	8

[2428] 组合物实例

[2429] 如遍及这些实例中所用的“活性成分”(a. i.) 涉及具有化学式(I) 的化合物, 包括其任何互变异构体或立体异构形式、或N-氧化物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物; 具体涉及这些示例性化合物中的任何一种。

[2430] 用于本发明的配制品的配方的典型实例如下:

[2431] 1. 片剂

活性成分                    5 至 50 mg

磷酸二钙-                    20 mg

[2432]

乳糖                            30 mg

滑石粉                        10 mg

硬脂酸镁                    5 mg

[2433]

马铃薯淀粉                补足到 200 mg

[2434] 2. 悬浮液

[2435] 制备一种用于经口给予的水性悬浮液, 以使得每毫升含有1到5 mg活性成分、50mg

羧甲基纤维素钠、1mg苯甲酸钠、500mg山梨糖醇以及水(加到1ml)。

[2436] 3.注射剂

[2437] 通过在0.9%NaCl溶液中或在按体积计10%丙二醇的水溶液中搅拌1.5%(重量/体积)的活性成分来制备一种肠胃外组合物。

[2438] 4.软膏剂

活性成分 5 至 1000 mg

硬脂醇 3 g

[2439] 羊毛脂 5 g

白凡士林 15 g

水 补足到 100 g

[2440] 在此实例中,可以将活性成分替代为相同量的根据本发明的任何化合物,特别是相同量的任何示例性化合物。