



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106478634 B

(45)授权公告日 2020.05.22

(21)申请号 201610369128.4

A61K 31/407(2006.01)

(22)申请日 2016.05.30

A61K 31/454(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/4155(2006.01)

申请公布号 CN 106478634 A

A61K 31/41(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

(43)申请公布日 2017.03.08

A61P 35/00(2006.01)

(66)本国优先权数据

A61P 31/12(2006.01)

201510557176.1 2015.09.01 CN

A61P 25/24(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(73)专利权人 尚华医药科技(江西)有限公司

A61P 27/12(2006.01)

地址 330096 江西省南昌市南昌高新技术  
产业开发区艾溪湖北路688号

A61P 37/06(2006.01)

(72)发明人 许祖盛 楼杨通 吴添智

(56)对比文件

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

CN 103547579 A,2014.01.29,

代理人 薛琦 王卫彬

CN 107312005 A,2017.11.03,

WO 2011/0566652 A,2011.05.12,

(51)Int.Cl.

审查员 刘辰

C07D 487/04(2006.01)

权利要求书9页 说明书64页

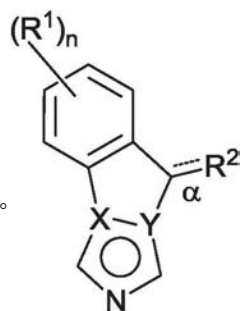
(54)发明名称

稠合咪唑化合物、其制备方法、药物组合物  
和用途

(57)摘要

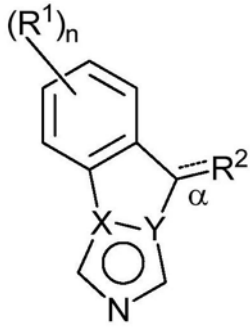
本发明公开了稠合咪唑化合物、其制备方法、  
药物组合物和用途。本发明提供了一种如式I  
所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐。  
本发明的稠合咪唑化合物是一种IDO和/或TDO抑  
制剂,可用于制备治疗癌症、病毒感染、抑郁症、  
神经变性病症、白内障、器官移植排斥和自身免

疫等疾病的药物。



I

1. 一种如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐，



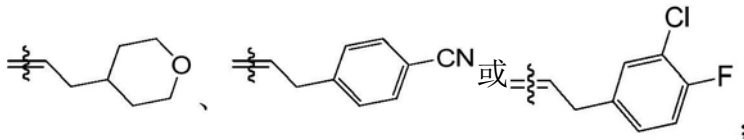
I

其中， $\alpha$ 键是一个单键或双键； $n$ 为0、1、2、3或4； $X$ 为C或N； $Y$ 为C或N；

$R^1$ 为卤素；

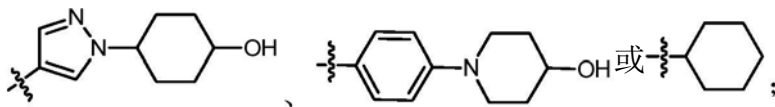
当 $\alpha$ 键是双键时， $R^2$ 为 $-C_2$ 烷基- $R^{3b}$ ；

当 $\alpha$ 键是双键， $R^2$ 为 $-C_2$ 烷基- $R^{3b}$ 时，所述的 $-C_2$ 烷基- $R^{3b}$ 为 、



当 $\alpha$ 键是单键时， $R^2$ 为 $R^{3d}$ 、、 $-C_1$ 烷基- $R^{3b}$ 、 $-C_2$ 烷基- $R^{3b}$ 、 $-C_3$ 烷基- $R^{3b}$ 、 $-C_2$ 卤代烷基- $R^{3b}$ 、 $-C(R^4)(R^5)(R^6)$ 、 $R^6$ 或 $-C_{2-4}$ 烷基- $R^{3c}$ ，

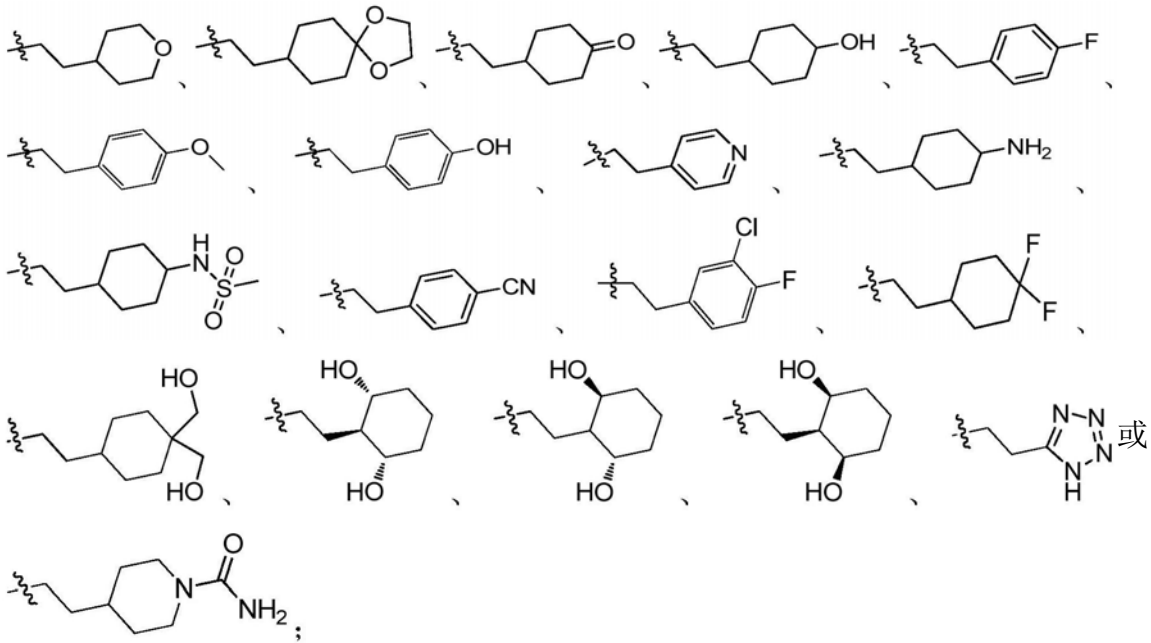
当 $R^2$ 为 $R^{3d}$ 时，所述的 $R^{3d}$ 为 、



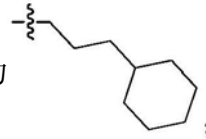
当 $R^2$ 为 时，所述的 为 ；

当 $\alpha$ 键是单键， $R^2$ 为 $-C_1$ 烷基- $R^{3b}$ 时，所述的“ $-C_1$ 烷基- $R^{3b}$ ”为 ；

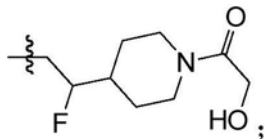
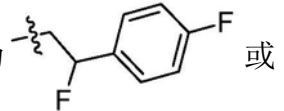
当 $\alpha$ 键是单键， $R^2$ 为 $-C_2$ 烷基- $R^{3b}$ 时，所述的 $-C_2$ 烷基- $R^{3b}$ 为 、



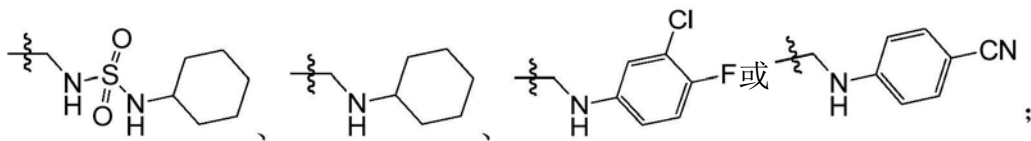
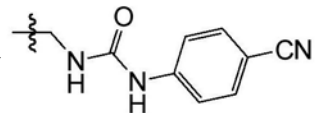
当 $\alpha$ 键是单键,  $R^2$ 为-C<sub>3</sub>烷基- $R^{3b}$ 时, 所述的-C<sub>3</sub>烷基- $R^{3b}$ 为



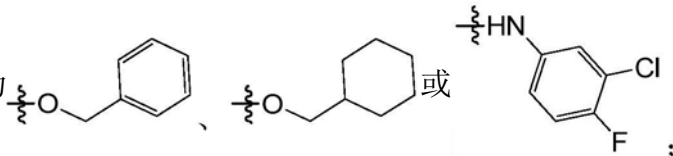
当 $R^2$ 为-C<sub>2</sub>卤代烷基- $R^{3b}$ 时, 所述的-C<sub>2</sub>卤代烷基- $R^{3b}$ 为



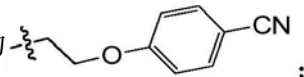
当 $R^2$ 为-C( $R^4$ )( $R^5$ )( $R^6$ )时, 所述的-C( $R^4$ )( $R^5$ )( $R^6$ )为



当 $R^2$ 为 $R^6$ 时, 所述的 $R^6$ 为

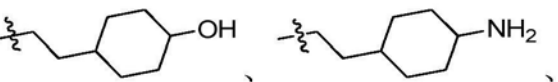


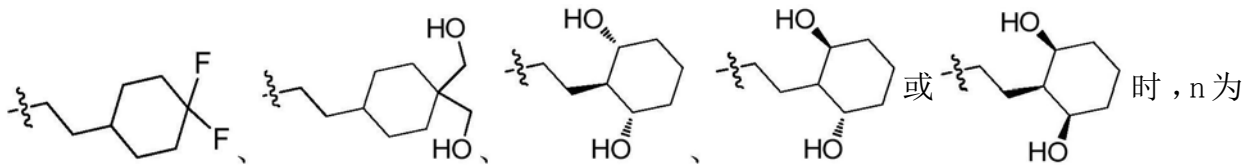
当 $R^2$ 为-C<sub>2-4</sub>烷基- $R^{3c}$ 时, 所述的-C<sub>2-4</sub>烷基- $R^{3c}$ 为



前提是:

当 $\alpha$ 键是单键, X为C, Y为N,  $R^2$ 为





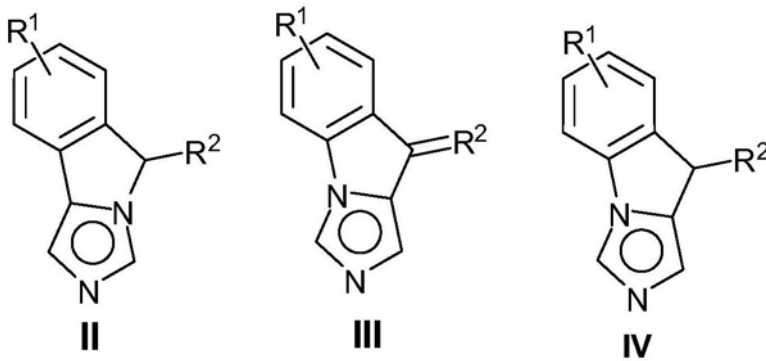
0;

当 $\alpha$ 键是单键时,  $R^2$ 为 时,  $n$ 为0或1。

2. 如权利要求1所述的如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于:

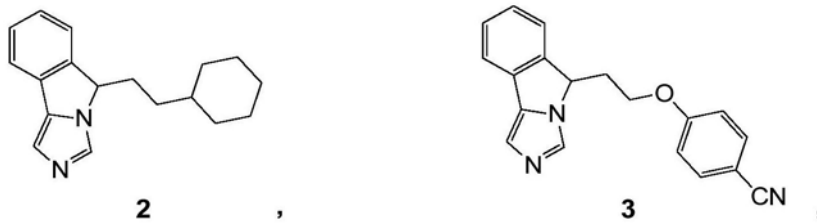
当所述的 $R^1$ 为卤素时, 所述的卤素为氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

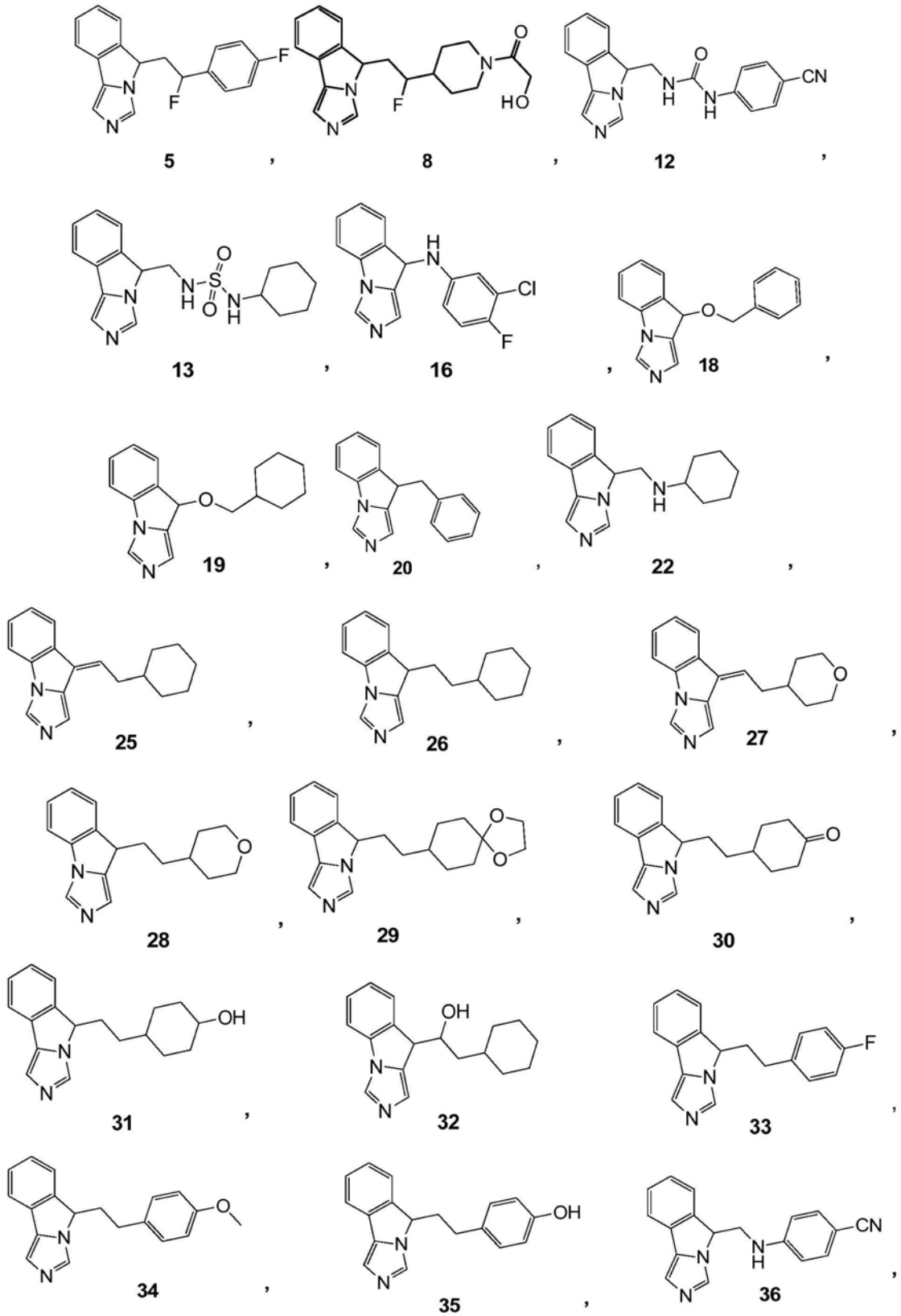
3. 如权利要求1所述的如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述的如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐为如式II、III或IV所示的化合物:

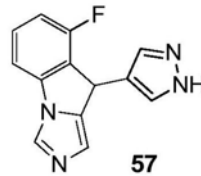
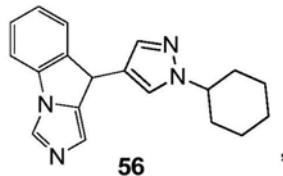
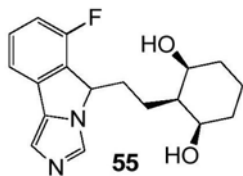
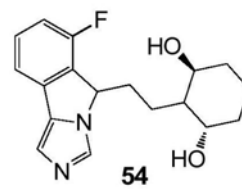
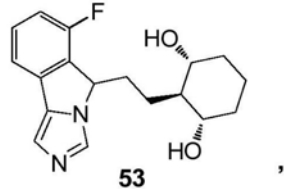
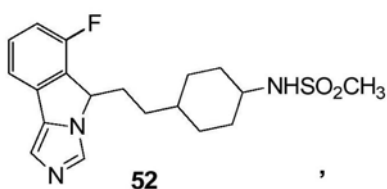
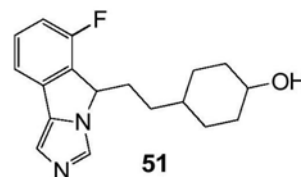
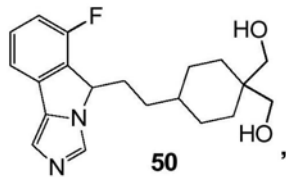
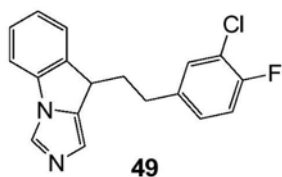
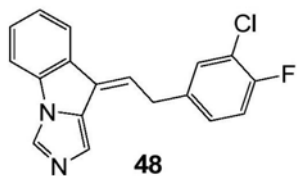
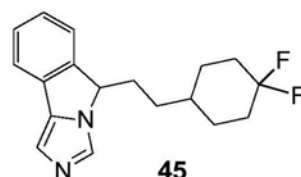
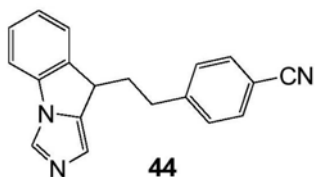
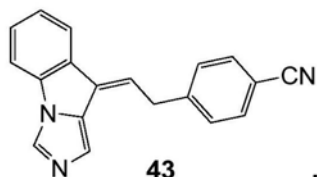
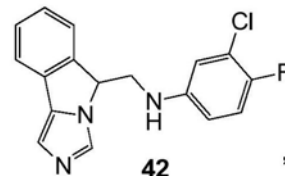
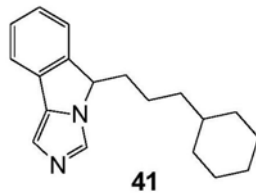
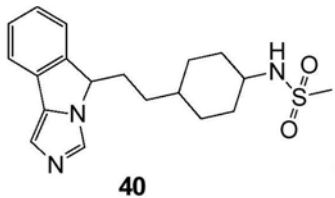
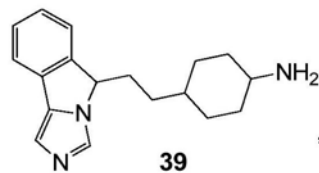
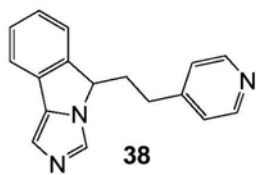
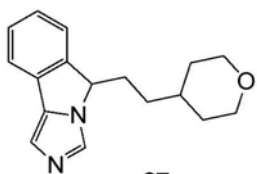


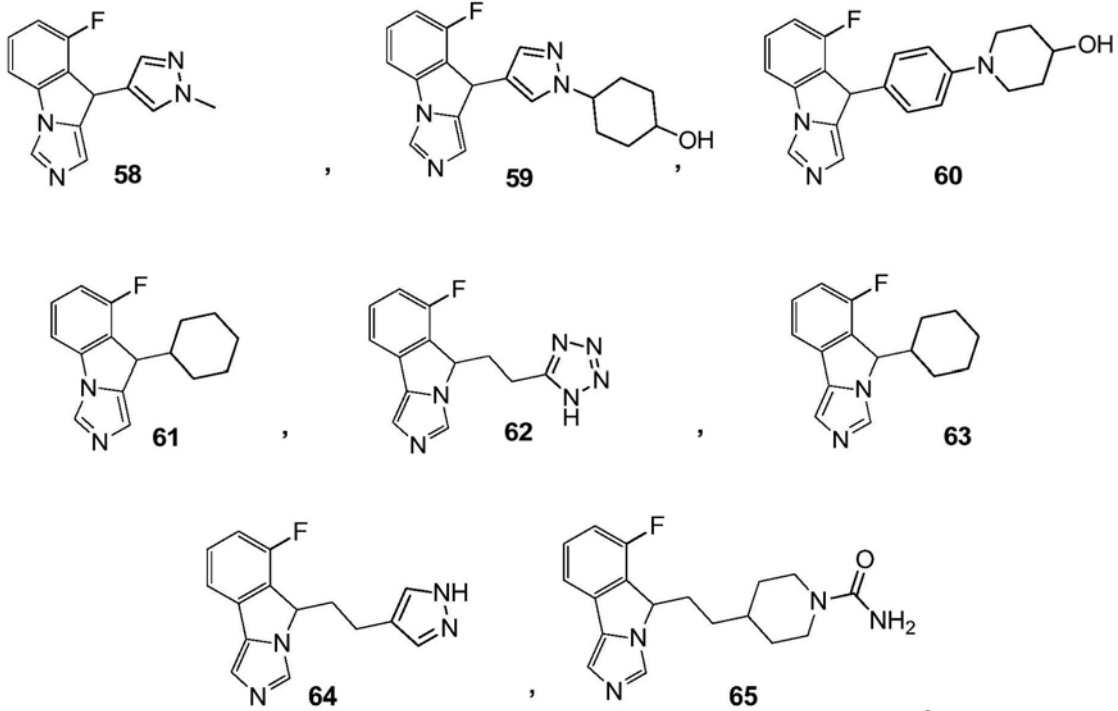
其中,  $R^1$ 的定义如权利要求1或2所述;  $R^2$ 的定义如权利要求1所述。

4. 如权利要求3所述的如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述的如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐为如下任一化合物:



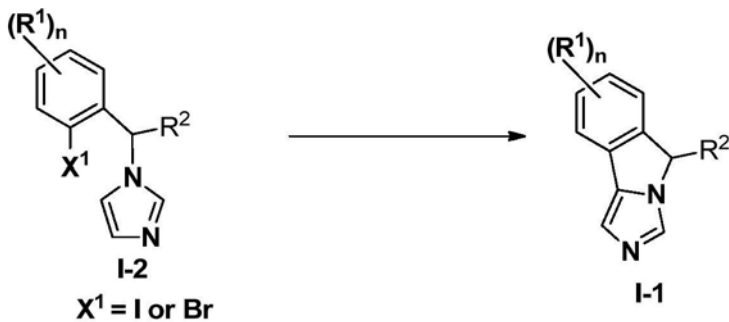




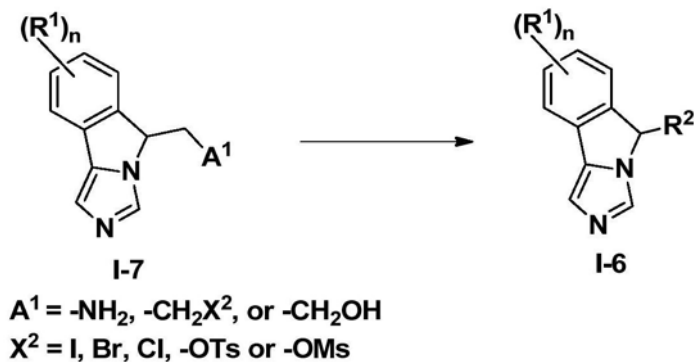


5. 如权利要求1~4任一项所述的如式I所示的稠合咪唑化合物的制备方法,其特征在于:其为如下任一方法:

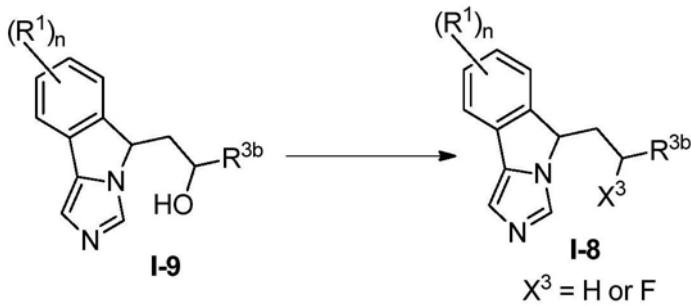
方法1包括以下步骤:将化合物I-2进行合环反应得到化合物I-1即可;



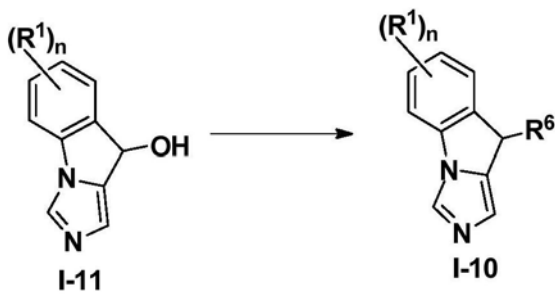
方法2包括以下步骤:将化合物I-7与羧基化合物,氨基化合物,羟基化合物,酮,醛,异氰酸酯,含离去基团 $X^2$ 的烷烃或环烷烃,芳基卤代物、杂芳基卤代物、氨基磺酰氯或者芳基硼酸化合物进行反应得到化合物I-6即可;



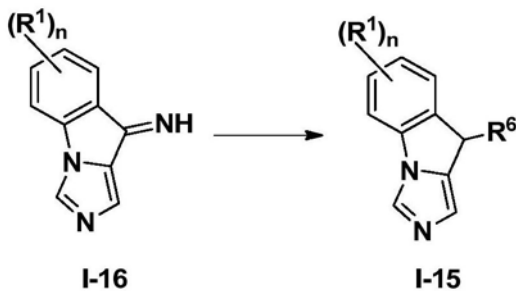
方法3包括以下步骤:在有机溶剂中,将化合物I-9与氟化试剂进行亲核取代反应或者将化合物I-9中的羟基转换成离去基团后再经氢化还原得到化合物I-8即可;



方法4包括以下步骤:在有机溶剂中,将化合物I-11与异氰酸酯进行缩合反应或者将化合物I-11中的羟基转换成离去基团后再与羟基化合物或氨基化合物进行亲核取代反应得到化合物I-10即可;



方法5包括以下步骤:在有机溶剂中,将化合物I-16与异氰酸酯进行缩合反应后,再经还原反应,得到化合物I-15即可;

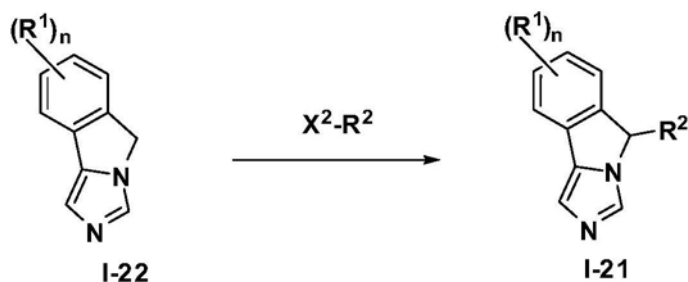


方法6包括以下步骤:有机溶剂中,催化剂存在的条件下,将化合物I-19或者化合物I-20与氢气进行还原反应,得到化合物I-18-1或者化合物I-18-2即可;



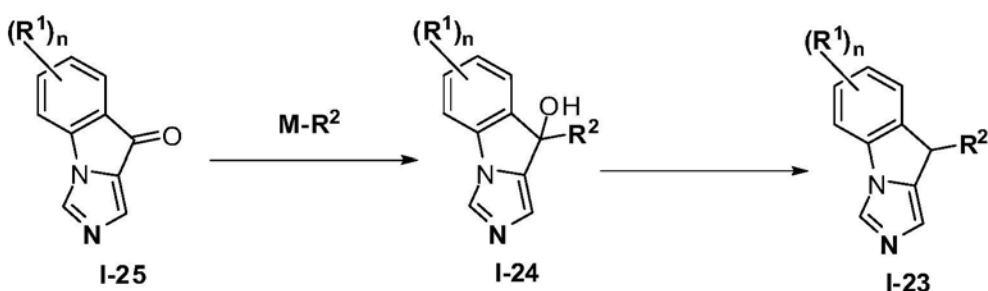


方法7包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物I-22在有机锂化合物的作用下和 $X^2-R^2$ 进行亲核取代反应,得到化合物I-21即可;



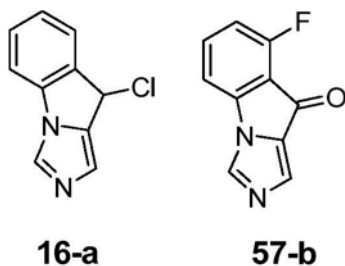
$X^2 = \text{I, Br, Cl, -OTs or -OMs}$

方法8包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物I-25与锂试剂或镁试剂 $M-R^2$ 进行亲核取代反应,得到化合物I-24,再将化合物I-24进行还原反应,得到化合物I-23即可; $M-R^2$ 中的M为Li或Mg;



其中, $R^1$ 的定义如权利要求1~4任一项所述; $R^2$ 和 $R^6$ 的定义如权利要求1~4任一项所述; $n$ 的定义如权利要求1所述; $R^{3a}$ 和 $R^{3b}$ 的定义如权利要求1~4任一项所述; $X^1$ 为碘或溴; $X^2$ 为氯、溴、碘、-OTs或-OMs; $X^3$ 为氢或氟; $A^1$ 为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

6. 中间体化合物16-a或57-b,其结构式如下:



7. 如权利要求1~4任一项所述的如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐在制备吡啶胺2,3-双加氧酶和/或色氨酸2,3-双加氧酶抑制剂或者制备用于治疗 and/或预防与2,3-双加氧酶和/或色氨酸2,3-双加氧酶介导的免疫抑制有关的疾病的药物中的应用。

8. 如权利要求7所述的应用,其特征在于:所述的“与吡啶胺2,3-双加氧酶和/或色氨酸2,3-双加氧酶介导的免疫抑制有关的疾病”包括:癌症、病毒感染、抑郁症、神经变性病症、白内障、器官移植排斥和自身免疫疾病中的一种或多种。

9. 如权利要求8所述的应用,其特征在于:

所述的癌症包括结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头或颈癌、骨癌、皮肤癌、直肠癌、肝癌、结肠癌、食道癌、甲状腺癌、膀胱癌、淋巴

瘤、白血病和黑色素瘤。

10. 一种药物组合物,其包含治疗有效剂量的如权利要求1~4任一项所述的如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐中的一种或多种,以及药学上可接受的载体。

11. 如权利要求10所述的药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物还包含其他治疗剂,所述的其他治疗剂选自肿瘤化疗药物、肿瘤免疫治疗药物、促细胞凋亡剂、细胞周期信号传导抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。

12. 如权利要求11所述的药物组合物,其特征在于;所述的肿瘤免疫治疗药物选自抗肿瘤疫苗、溶瘤病毒、免疫刺激性抗体、细胞因子、嵌合抗原受体的T细胞疗法、小分子免疫调节剂、肿瘤微环境调节剂和抗血管生成剂。

13. 如权利要求12所述的药物组合物,其特征在于,所述的免疫刺激性抗体为抗CTLA4、抗PD1、抗PDL-1、抗OX40、抗41BB、抗CD27、抗CD40、抗LAG3、抗TIM3和抗GITR中的一种或多种。

14. 如权利要求12所述的药物组合物,其特征在于,所述的嵌合抗原受体的T细胞疗法为CAR-T。

## 稠合咪唑化合物、其制备方法、药物组合物和用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及稠合咪唑化合物、其制备方法、药物组合物和用途。

### 背景技术

[0002] 吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase 1,IDO)和色氨酸2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase,TDO)是两种分解色氨酸的重要酶(Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.2007,104,473-478;Expert Opin.Ther.Targets(2015)19(5):605-615)。由于色氨酸是细胞维持活化和增殖必需氨基酸,同时也是构成蛋白质必不可少的重要成分,对维持细胞正常功能非常关键。如IDO和/或TDO活性表达异常增高,会导致细胞微环境中色氨酸缺失,从而使某些局部重要功能细胞处于一种“色氨酸饥饿”状态,失去正常功能,进而导致癌症、病毒感染、抑郁症、神经变性病症、白内障、器官移植排斥和自身免疫等多种与色氨酸缺失密切相关的疾病的发生。因此,寻找基于IDO和/或TDO靶点的高效抑制剂已成为近年来药物开发的研究热点(Drug Discovery Today,Volume 20,Number 5,609-617(2015);Expert Opin.Ther.Targets(2015)19(5):605-615)。

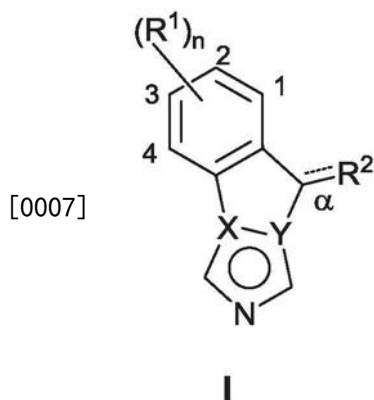
[0003] 现有技术已公开了一些作为IDO和/或TDO抑制剂的化合物,例如:W02010005958,W02012142237,W02014159248,W02011045341,W02014186035,W02015031295,W02014150646,W02015150097等。

[0004] 现阶段还没有IDO和/或TDO抑制剂上市使用,本领域还需进一步研发高效的IDO和/或TDO抑制剂类药物,用于治疗癌症、病毒感染、抑郁症、神经变性病症、白内障、器官移植排斥和自身免疫等疾病。

### 发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是为了开发比现有技术中IDO和/或TDO抑制剂类药物疗效、药代性质更好,安全性更高的化合物而提供了一种稠合咪唑化合物、其制备方法、药物组合物和用途。本发明的稠合咪唑化合物是一种IDO和/或TDO抑制剂,可用于制备治疗癌症、病毒感染、抑郁症、神经变性病症、白内障、器官移植排斥和自身免疫等疾病的药物。

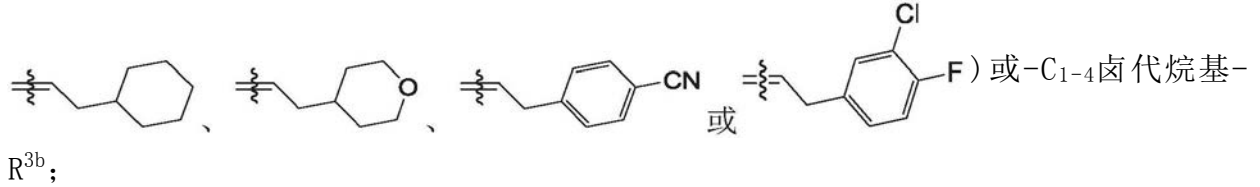
[0006] 本发明提供了一种如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐,



[0008] 其中, $\alpha$ 键(====)是一个单键或双键;n为0、1、2、3或4;X为C或N;Y为C或N;

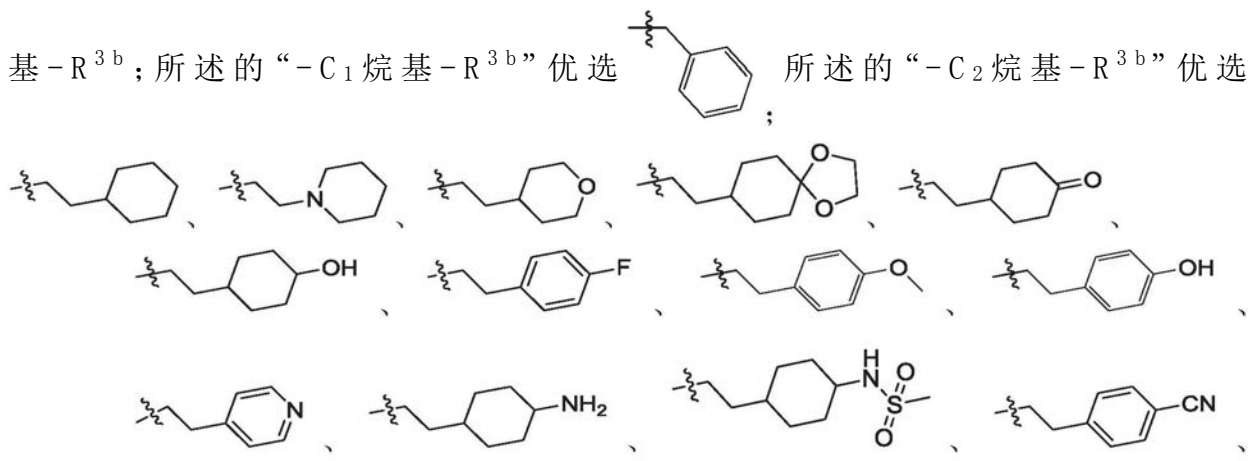
[0009]  $R^1$ 为卤素(例如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子)、氰基、硝基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 或 $-N(R)C(O)N(R)_2$ ;

[0010] 当 $\alpha$ 键是双键时, $R^2$ 为 $-C_{1-4}$ 烷基- $R^{3b}$ (优选 $-C_2$ 烷基- $R^{3b}$ ,所述的“ $-C_2$ 烷基- $R^{3b}$ ”优选



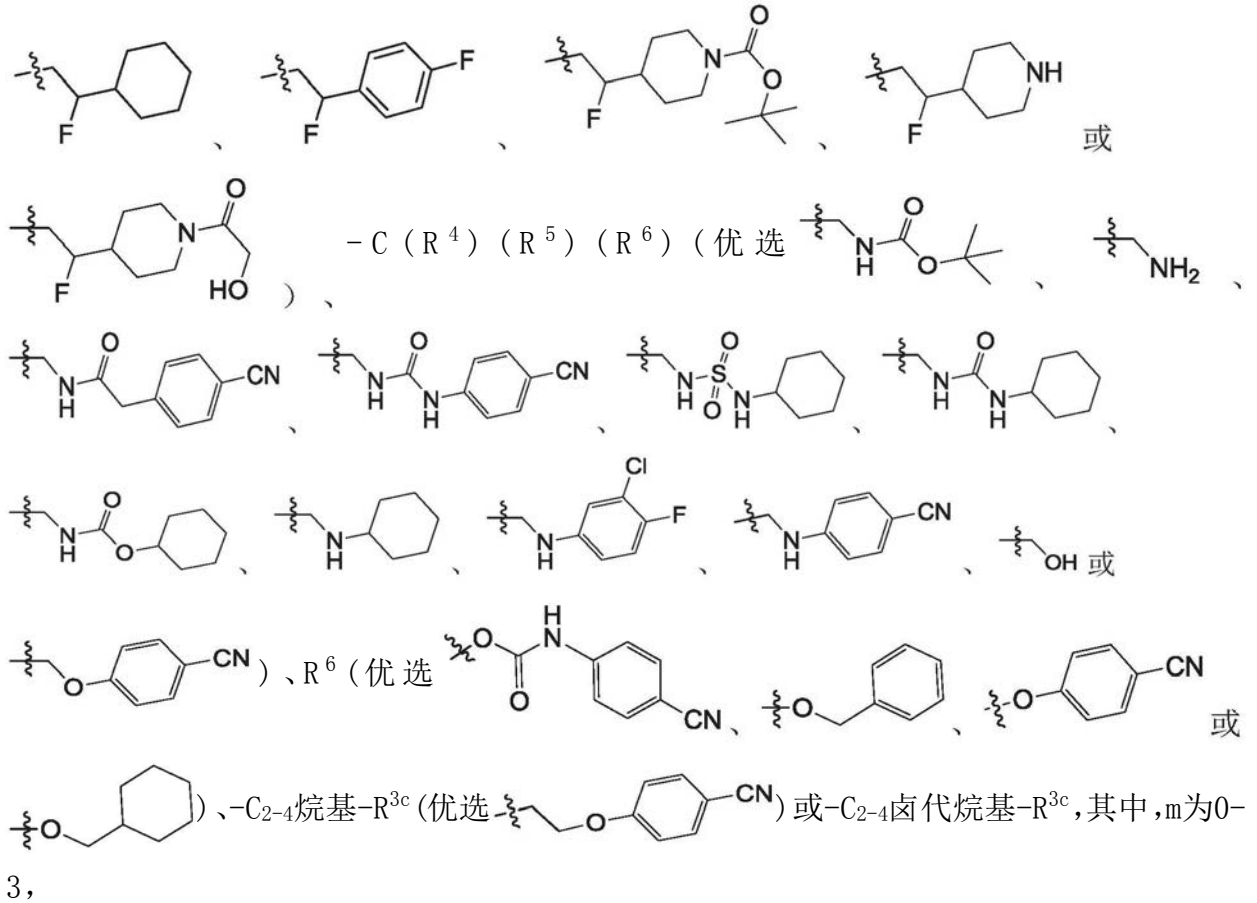
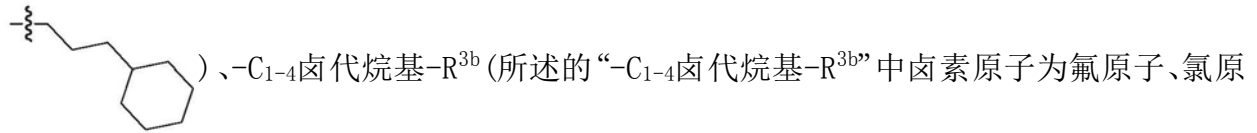
[0011] 当 $\alpha$ 键是单键时, $R^2$ 为 $R^{3d}$ (优选

或  $R^m$ (优选 )、 $-C_{1-4}$ 烷基- $R^{3b}$ (所述的“ $-C_{1-4}$ 烷基- $R^{3b}$ ”优选 $-C_1$ 烷基- $R^{3b}$ 、 $-C_2$ 烷基- $R^{3b}$ 或 $-C_3$ 烷基- $R^{3b}$ ;所述的“ $-C_1$ 烷基- $R^{3b}$ ”优选 ;所述的“ $-C_2$ 烷基- $R^{3b}$ ”优选

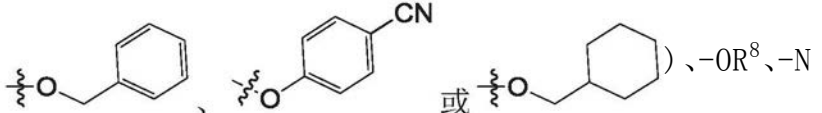



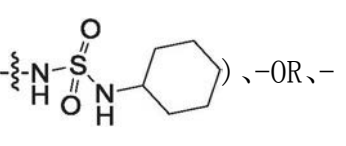
[0012]

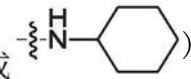
所述的“ $-C_3$ 烷基- $R^{3b}$ ”优选

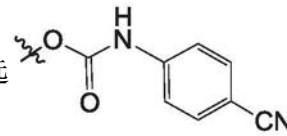


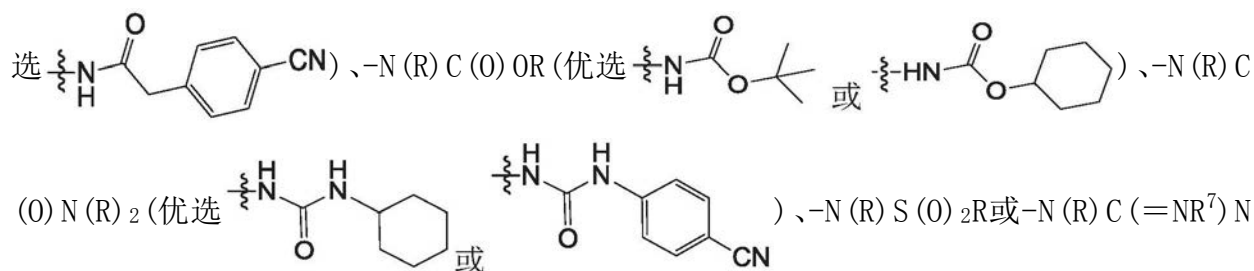
[0013] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地为氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-8</sub>烯基或C<sub>2-8</sub>炔基;

[0014] R<sup>6</sup>为-OR<sup>3a</sup>(优选羟基、)、-OR<sup>8</sup>、-N

(R<sup>3a</sup>) (R<sup>7</sup>) (优选  )、-N (R<sup>8</sup>) (R<sup>7</sup>) (优选  )、-OR、-

N (R)<sub>2</sub> (优选  )、-SR、-S (O) R、-S (O) OR、-S (O) N (R)<sub>2</sub>、-S (O)<sub>2</sub>R、-S (O)<sub>2</sub>OR、-

S (O)<sub>2</sub>N (R)<sub>2</sub>、-OC (O) R、-OC (O) OR、-OC (O) N (R)<sub>2</sub> (优选  )、-N (R) C (O) R (优

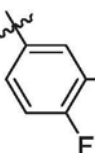


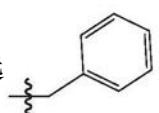
(R)<sub>2</sub>, 其中,

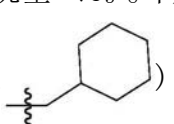
[0015] R<sup>8</sup>为氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-R<sup>9</sup>、 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-C(O)NHR^{3a}$ 、 $-S(O)_2R^{3a}$ 、 $-C(O)(CH_2)_rCOOR$ 、 $-C(O)(CH_2)_r(NR)COOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)_2OR^{3a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{3a})_2$ 、 $-CH_2-OP(O)_2(OR)_2$  或  $-P(O)(OR^{3a})_2$ , r为1-4, 其中,

[0016] R<sup>9</sup>为氰基、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$  或  $-N(R)C(O)N(R)_2$ ;

[0017] 每个R<sup>3a</sup>独立为氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、芳基(优选C<sub>5-10</sub>芳基, 所述的“C<sub>5-10</sub>芳基”优选苯基; 当所述的R<sup>3a</sup>为进一步被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代的苯基且R<sup>31</sup>为卤素时, 所述的进一

步被1~4个卤素基团所取代的苯基优选 、杂芳基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烯基、3-10

元杂环基、芳基C<sub>1-6</sub>烷基- (优选芳基C<sub>1-4</sub>烷基-, 所述的“芳基C<sub>1-4</sub>烷基-”优选 )、杂

芳基C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>3-8</sub>环烷基C<sub>1-6</sub>烷基- (优选C<sub>3-8</sub>环烷基C<sub>1-4</sub>烷基-, 所述的“C<sub>3-8</sub>环烷基C<sub>1-4</sub>烷基-”优选 )、C<sub>3-8</sub>环烯基C<sub>1-6</sub>烷基-、(3-10元杂环基)C<sub>1-6</sub>烷基-或(杂芳基)(3-10元

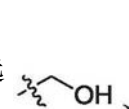
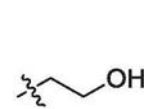
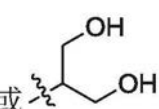
杂环基)-,

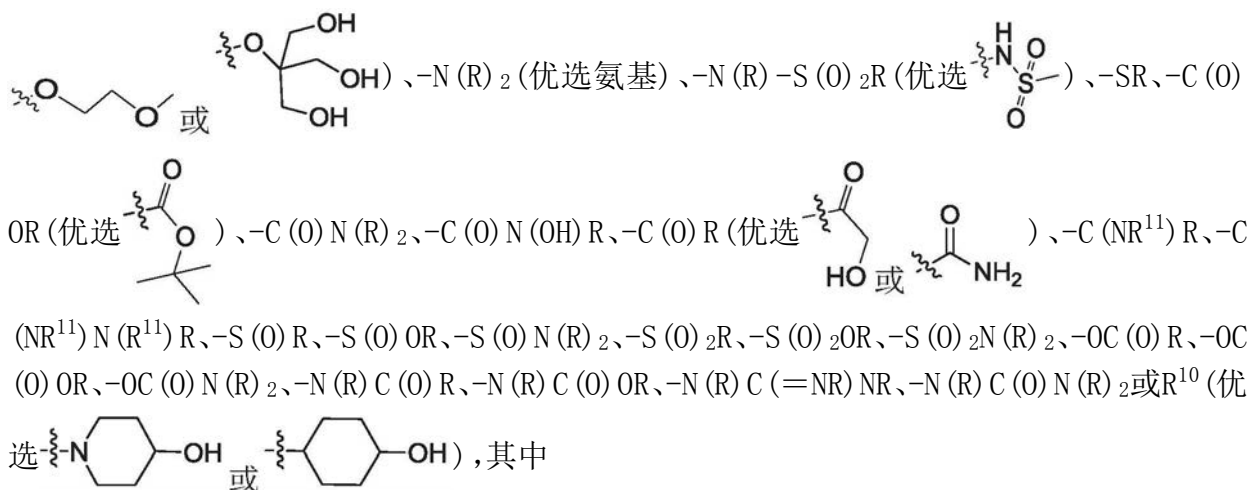
[0018] 其中, 所述的R<sup>3a</sup>中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烯基、3-10元杂环基、C<sub>3-8</sub>环烷基C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>3-8</sub>环烯基C<sub>1-6</sub>烷基-、(3-10元杂环基)C<sub>1-6</sub>烷基-或(杂芳基)(3-10元杂环基)-可以进一步被一个= R<sup>32</sup>基团所取代或者被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代, 当存在多个取代基时, 各取代基可以相同或不同;

[0019] 所述的R<sup>3a</sup>中所述的芳基、杂芳基、芳基C<sub>1-6</sub>烷基-或杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基-可以进一步被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代, 当存在多个取代基时各取代基可以相同或不同;

[0020] 其中,

[0021] 每个R<sup>31</sup>独立为卤素(优选氟原子、氯原子、溴原子或碘原子)、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-R<sup>33</sup>(优选C<sub>1-6</sub>烷基-OR, 所述的C<sub>1-6</sub>烷基-OR优选C<sub>1-4</sub>烷基-OR, 所述的

C<sub>1-4</sub>烷基-OR优选 、 或 )、-OR(优选甲氧基、羟基、



[0022] 每个 $\text{R}^{11}$ 独立为氢或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基(优选 $\text{C}_{1-4}$ 烷基,所述的“ $\text{C}_{1-4}$ 烷基”优选甲基);

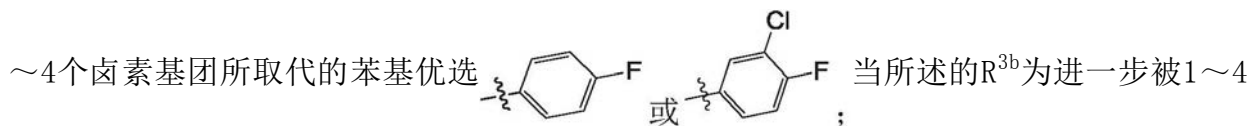
[0023]  $\text{R}^{33}$ 为氰基、 $\text{-OR}$ (优选羟基)、 $\text{-N(R)}_2$ 、 $\text{-SR}$ 、 $\text{-C(O)OR}$ 、 $\text{-C(O)N(R)}_2$ 、 $\text{-C(O)R}$ 、 $\text{-S(O)R}$ 、 $\text{-S}$   
 $(\text{O)OR}$ 、 $\text{-S(O)N(R)}_2$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{R}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{OR}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{N(R)}_2$ 、 $\text{-OC(O)R}$ 、 $\text{-OC(O)OR}$ 、 $\text{-OC(O)N(R)}_2$ 、 $\text{-N}$   
 $(\text{R)C(O)R}$ 、 $\text{-N(R)C(O)OR}$ 、 $\text{-N(R)C(=NR)NR}$ 或 $\text{-N(R)C(O)N(R)}_2$ ;

[0024]  $\text{=R}^{32}$ 为 $\text{=O}$ 、 $\text{=S}$ 、 $\text{=N(R)}$ 、 $\text{=N(OR)}$ 、 $\text{=C(R}^{34})_2$ 、 $\text{=}$ (螺环- $\text{C}_{3-8}$ 环烷基)或 $\text{=}$ (螺环-(3-  
 10元杂环基)),其中

[0025] 每个 $\text{R}^{34}$ 独立为氢、卤素、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{-C}_{1-6}$ 烷基- $\text{OR}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基或  
 3-10元杂环基;

[0026] 或两个 $\text{R}^{34}$ 与它们所连接的原子共同构成单环 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基或单环3-8元杂环基;

[0027]  $\text{R}^{3b}$ 为氢、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、芳基(优选 $\text{C}_{5-10}$ 芳基,所述的“ $\text{C}_{5-10}$ 芳基”优选苯  
 基;当所述的 $\text{R}^{3b}$ 为进一步被1~4个 $\text{R}^{31}$ 基团所取代的苯基且 $\text{R}^{31}$ 为卤素时,所述的进一步被1



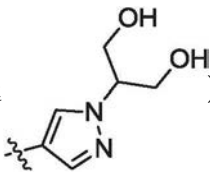
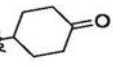
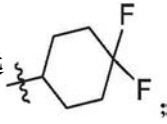
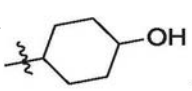
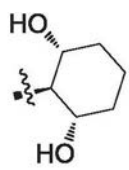
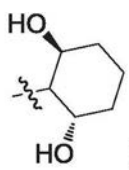
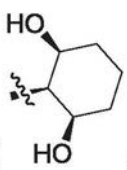
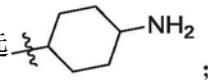
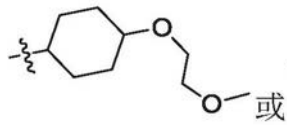
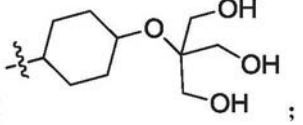
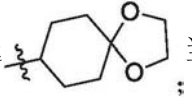
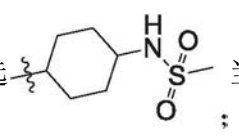
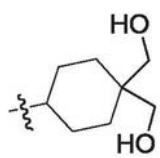
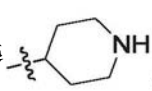
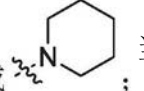
个 $\text{R}^{31}$ 基团所取代的苯基且 $\text{R}^{31}$ 为氰基时,所述的进一步被1~4个氰基基团所取代的苯基优  
 选 ;

当所述的 $\text{R}^{3b}$ 为进一步被1~4个 $\text{R}^{31}$ 基团所取代的苯基且 $\text{R}^{31}$ 为 $\text{-OR}$ 时,所述的  
 进一步被1~4个 $\text{-OR}$ 基团所取代的苯基优选 或 、杂芳基(优选杂原  
 子为氮原子、杂原子数为1-4个的 $\text{C}_{3-8}$ 杂芳基,所述的“杂原子为氮原子、杂原子数为1-4个的  
 $\text{C}_{3-8}$ 杂芳基”优选吡啶基、吡唑基或四氮唑基,所述的吡啶基优选 ,

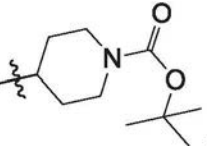
所述的吡唑基优选 ;

所述的四氮唑基优选 ;

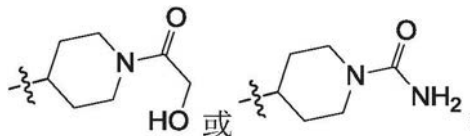
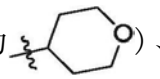
当所述的 $\text{R}^{3b}$ 为进一步被1~4个 $\text{R}^{31}$ 基团所取代的  
 吡唑基且 $\text{R}^{31}$ 为 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{R}^{33}$ 时,所述的进一步被1~4个 $\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{R}^{33}$ 基团所取代的吡唑基优

选  )、C<sub>3-8</sub>环烷基(优选C<sub>4-6</sub>环烷基,所述的“C<sub>4-6</sub>环烷基”优选环己基;当所述的R<sup>3b</sup>为进一步被一个=O基团所取代的环己基且=O基团为=O时,所述的进一步被一个=O基团所取代的环己基优选  ;当所述的R<sup>3b</sup>为进一步被1~4个-R<sup>31</sup>基团所取代的环己基且-R<sup>31</sup>为卤素时,所述的进一步被1~4个卤素基团所取代的环己基优选  ;当所述的R<sup>3b</sup>为进一步被1~4个-R<sup>31</sup>基团所取代的环己基且R<sup>31</sup>为羟基时,所述的进一步被1~4个羟基基团所取代的环己基优选  、  、  或  ;当所述的R<sup>3b</sup>为进一步被1~4个-R<sup>31</sup>基团所取代的环己基且R<sup>31</sup>为-N(R)<sub>2</sub>时,所述的进一步被1~4个-N(R)<sub>2</sub>基团所取代的环己基优选  ;当所述的R<sup>3b</sup>为进一步被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代的环己基且R<sup>31</sup>为-OR时,所述的进一步被1~4个-OR基团所取代的环己基优选  或  ;当所述的R<sup>3b</sup>为进一步被1个=O基团所取代的环己基且=O基团为(螺环-(3-10元杂环基))基团所取代的环己基优选  ;当所述的R<sup>3b</sup>为进一步被1~4个-R<sup>31</sup>基团所取代的环己基且R<sup>31</sup>为-N(R)S(O)<sub>2</sub>R时,所述的进一步被1~4个-N(R)S(O)<sub>2</sub>R基团所取代的环己基优选  ;当所述的R<sup>3b</sup>为进一步被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代的环己基且R<sup>31</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基-R<sup>33</sup>,R<sup>33</sup>为-OR时,所述的进一步被1~4个C<sub>1-6</sub>烷基-R<sup>33</sup>基团所取代的环己基优选  )、C<sub>3-8</sub>环烯基、3-10元杂环基(优选杂原子为氧原子或氮原子、杂原子数为1-3个的4-8元杂环基,所述的“杂原子为氧原子或氮原子、杂原子数为1-3个的4-8元杂环基”优选哌啶基或吡喃基;当所述的R<sup>3b</sup>为哌啶基时,所述的哌啶基优选  或  ;当所述的R<sup>3b</sup>为进一步被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代的哌啶基且R<sup>31</sup>为-C(O)OR时,所述的进一步被1~4



个-C(O)OR基团所取代的哌啶基优选  当所述的R<sup>3b</sup>为进一步被1~4个R<sup>31</sup>基团

所取代的哌啶基且R<sup>31</sup>为-C(O)R时,所述的进一步被1~4个-C(O)R基团所取代的哌啶基优选


 当所述的R<sup>3b</sup>为吡喃基时,所述的吡喃基为 、芳

基C<sub>1-6</sub>烷基-、杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>3-8</sub>环烷基C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>3-8</sub>环烯基C<sub>1-6</sub>烷基-、(3-10元杂环基)C<sub>1-6</sub>烷基-或(杂芳基)(3-10元杂环基)-,

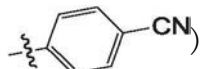
[0028] 其中,

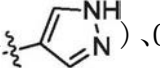
[0029] 所述的R<sup>3b</sup>中所述的C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烯基、3-10元杂环基和(杂芳基)(3-10元杂环基)-可以进一步被一个= R<sup>32</sup>基团所取代或者被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代,当存在多个取代基时各取代基相同或不同;

[0030] 所述的R<sup>3b</sup>中所述的芳基和杂芳基可以进一步被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代,当存在多个取代基时各取代基相同或不同;

[0031] R<sup>3c</sup>为-OR<sup>3d</sup> (优选 ) 或-N(R<sup>3d</sup>)(R<sup>7</sup>), 其中

[0032] R<sup>3d</sup>为芳基 (优选C<sub>5-10</sub>芳基, 所述的“C<sub>5-10</sub>芳基”优选苯基; 当所述的R<sup>3d</sup>为进一步被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代的苯基且R<sup>31</sup>为氰基时, 所述的进一步被1~4个氰基所取代的苯基优选

)、杂芳基 (优选杂原子为氮原子、杂原子数为1-4个的C<sub>3-8</sub>杂芳基, 所述的“杂原子为氮原子、杂原子数为1-4个的C<sub>3-8</sub>杂芳基”优选吡唑基, 所述的吡唑基优选

)、C<sub>3-8</sub>

环烷基 (优选C<sub>4-6</sub>环烷基, 所述的“C<sub>4-6</sub>环烷基”优选环己基)、C<sub>3-8</sub>环烯基、3-10元杂环基或(杂芳基)(3-10元杂环基)-,

[0033] 其中

[0034] 所述的R<sup>3d</sup>中所述的C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烯基、3-10元杂环基或(杂芳基)(3-10元杂环基)-可以进一步被一个= R<sup>32</sup>基团所取代或者被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代,当存在多个取代基时各取代基可以相同或不同;

[0035] 所述的R<sup>3d</sup>中所述的芳基或杂芳基可以进一步被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代,当存在多个取代基时各取代基可以相同或不同;


[0036] R<sup>7</sup>为氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

[0037] 当Y为N时, R<sup>2</sup>不为R<sup>6</sup>;

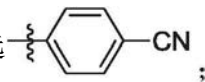
[0038] 当X为N时, R<sup>2</sup>不为吡啶-4-基甲基;

[0039] 每个R独立为氢或R<sup>10</sup>, 当存在多个R时, R可以相同或不同; 其中

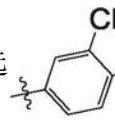
[0040] R<sup>10</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基 (优选C<sub>1-4</sub>烷基, 所述的“C<sub>1-4</sub>烷基”优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基; 当所述的R<sup>10</sup>为进一步被1~4个-OR<sup>11</sup>基团所取代的C<sub>1-4</sub>烷基且-OR<sup>11</sup>为

羟基时, 所述的被1~4个羟基所取代的C<sub>1-4</sub>烷基优选 )、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、

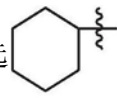
C<sub>5-10</sub>芳基(优选苯基,当所述的R<sup>10</sup>为进一步被1~4个氰基基团所取代的苯基时,所述的被1~4个氰基基团所取代的苯基优选



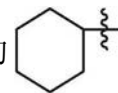
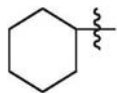
当所述的R<sup>10</sup>为进一步被1~4个卤素基团所取代的苯基时,所述的被1~4个卤素基团所取代的苯基优选



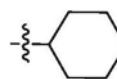
杂芳基、C<sub>3-8</sub>环烷基(优选C<sub>3-6</sub>环烷基,所述的“C<sub>3-6</sub>环烷基”优选



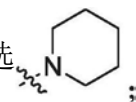
当所述的R<sup>10</sup>为进一步被1~4个-OR<sup>11</sup>基团所取代的



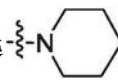
优选



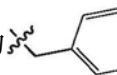
C<sub>3-8</sub>环烯基、3-10元杂环基(优选杂原子为氧原子或氮原子、杂原子数为1-3个的4-8元杂环基,所述的“杂原子为氧原子或氮原子、杂原子数为1-3个的4-8元杂环基”优选哌啶基;所述的哌啶基优选



当所述的R<sup>10</sup>为进一步被1~4个-OR<sup>11</sup>基团所取代的哌啶基时,所述的被1~4个-OR<sup>11</sup>基团所取代的哌啶基优选



芳基C<sub>1-6</sub>烷基-(优选芳基C<sub>1-4</sub>烷基-;当所述的R<sup>10</sup>为进一步被1~4个氰基基团所取代的芳基C<sub>1-4</sub>烷基-时,所述的进一步被1~4个氰基基团所取代的芳基C<sub>1-4</sub>烷基-为



杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>3-8</sub>环烷基C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>3-8</sub>环烯基C<sub>1-6</sub>烷基-或(3-10元杂环基)C<sub>1-6</sub>烷基-

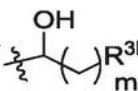
[0041] 所述的R<sup>10</sup>可以进一步被1~4个下述基团所取代:卤素(例如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子)、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-OR<sup>11</sup>(优选羟基或甲氧基)、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>11</sup>、-C(O)OR<sup>11</sup>、-C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O)OR<sup>11</sup>、-S(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>11</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)R<sup>11</sup>、-OC(O)OR<sup>11</sup>、-OC(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(O)OR<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>和-C(O)-(3-10元杂环基);

[0042] 当α键是单键,X为C,Y为N,R<sup>2</sup>为-C<sub>1-4</sub>卤代烷基-R<sup>3b</sup>时,R<sup>3b</sup>不为C<sub>3-8</sub>环烷基;

[0043] 当α键是单键,X为C,Y为N,R<sup>2</sup>为-C<sub>1-4</sub>烷基-R<sup>3b</sup>,R<sup>3b</sup>为C<sub>3-8</sub>环烷基,R<sup>3b</sup>进一步被1个R<sup>31</sup>基团所取代时,n为0,R<sup>31</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基-R<sup>33</sup>、-OR、-N(R)<sub>2</sub>或-N(R)-S(O)<sub>2</sub>R,R<sup>33</sup>为-OR,当R<sup>3b</sup>进一步被2-4个R<sup>31</sup>基团所取代时,n为0,R<sup>31</sup>为2-4个卤素、2-4个C<sub>1-6</sub>烷基-R<sup>33</sup>或2-4个-OR;

[0044] 当α键是单键,X为C,Y为N,R<sup>2</sup>为-C<sub>1-4</sub>烷基-R<sup>3b</sup>,R<sup>3b</sup>为3-10元杂环基,R<sup>3b</sup>进一步被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代时,R<sup>31</sup>不为卤素;

[0045] 当α键是单键时,R<sup>2</sup>为

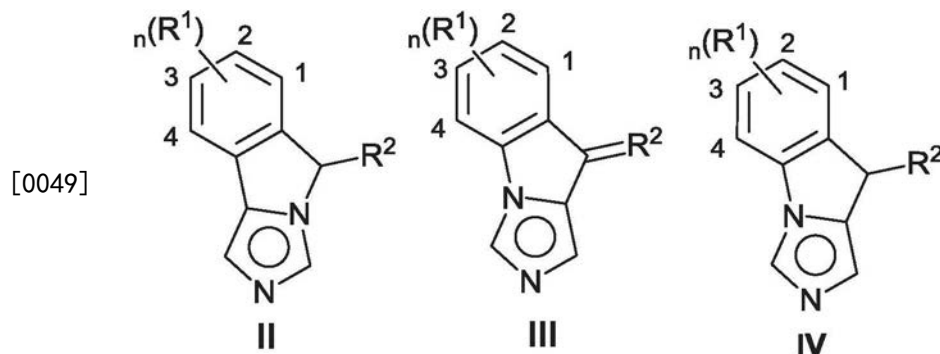


当n为0或1,当n为1时,R<sup>1</sup>为卤素。  
[0046] 在本发明一优选实施方式中,当α键是单键,X为C,Y为N,R<sup>2</sup>为-C<sub>1-4</sub>卤代烷基-R<sup>3b</sup>时,R<sup>3b</sup>为芳基或3-10元杂环基,R<sup>3b</sup>中,所述的芳基或所述的3-10元杂环基还可进一步被1~4个R<sup>31</sup>基团所取代,R<sup>31</sup>为卤素、-C(O)OR或-COR。-C(O)OR和-COR中,R优选R<sup>10</sup>,R<sup>10</sup>优选C<sub>1-6</sub>烷基;R<sup>10</sup>还可进一步被1-4个-OR<sup>11</sup>所取代。

[0047] 在本发明一优选实施方式中,当α键是单键,X为C,Y为N,R<sup>2</sup>为-C<sub>1-4</sub>烷基-R<sup>3b</sup>,R<sup>3b</sup>为3-

10元杂环基,  $R^{3b}$ 进一步被1~4个 $R^{31}$ 基团所取代时,  $R^1$ 为卤素,  $R^{31}$ 为-C(O)R。

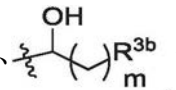
[0048] 本发明中, 所述的如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐优选如式II、III或IV所示的化合物:



[0050] 其中,  $R^1$ 和 $R^2$ 和 $n$ 的定义同上所述。

[0051] 在本发明优选实施方式中,  $R^1$ 为卤素(优选F)或-OR( $R$ 优选氢;-OR优选羟基),  $n$ 为0或1, 当 $n$ 为1时,  $R^1$ 优选位于苯环1位。

[0052] 在本发明优选实施方式中, 当 $\alpha$ 键是双键时,  $R^2$ 为-C<sub>1-4</sub>烷基- $R^{3b}$ ,  $R^{3b}$ 为芳基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-10元杂环基;  $R^{3b}$ 中, 所述的芳基和所述的杂芳基还可以进一步被1~4个 $R^{31}$ 基团所取代,  $R^{31}$ 为卤素或氰基。

[0053] 在本发明优选实施方式中, 当 $\alpha$ 键是单键时,  $R^2$ 为 $R^{3d}$ 、-C<sub>1-4</sub>烷基- $R^{3b}$ 、-

C<sub>1-4</sub>卤代烷基- $R^{3b}$ 、-C( $R^4$ )( $R^5$ )( $R^6$ )或-C<sub>2-4</sub>烷基- $R^{3c}$ ; 其中,

[0054]  $R^{3d}$ 为芳基、杂芳基或C<sub>3-8</sub>环烷基; 所述的 $R^{3d}$ 中所述的芳基或杂芳基可以进一步被1~4个 $R^{31}$ 基团所取代;  $R^{31}$ 为C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基- $R^{33}$ 或 $R^{10}$ ,  $R^{10}$ 为C<sub>3-8</sub>环烷基或3-10元杂环基; 所述的 $R^{10}$ 可以进一步被1~4个-OR<sup>11</sup>( $R^{11}$ 优选氢,-OR<sup>11</sup>优选羟基)所取代;

[0055]  $R^{3b}$ 为芳基、杂芳基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-10元杂环基; 所述的 $R^{3b}$ 中所述的C<sub>3-8</sub>环烷基和3-10元杂环基可以进一步被一个= $R^{32}$ 基团所取代或者被1~4个 $R^{31}$ 基团所取代, 当存在多个取代基时各取代基相同或不同; 所述的 $R^{3b}$ 中所述的芳基和杂芳基可以进一步被1~4个 $R^{31}$ 基团所取代, 当存在多个取代基时各取代基相同或不同; = $R^{32}$ 为=O或=(螺环-(3-10元杂环基));  $R^{31}$ 为卤素、氰基、-OR、-N(R)<sub>2</sub>(优选氨基)、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-C(O)OR或-C(O)R,  $R$ 独立地为氢或 $R^{10}$ ,  $R^{10}$ 为C<sub>1-6</sub>烷基; 所述的 $R^{10}$ 可以进一步被1~4个-OR<sup>11</sup>(优选羟基或甲氧基)基团所取代; 当存在多个 $R$ 时(例如2-4个),  $R$ 可以相同或不同;

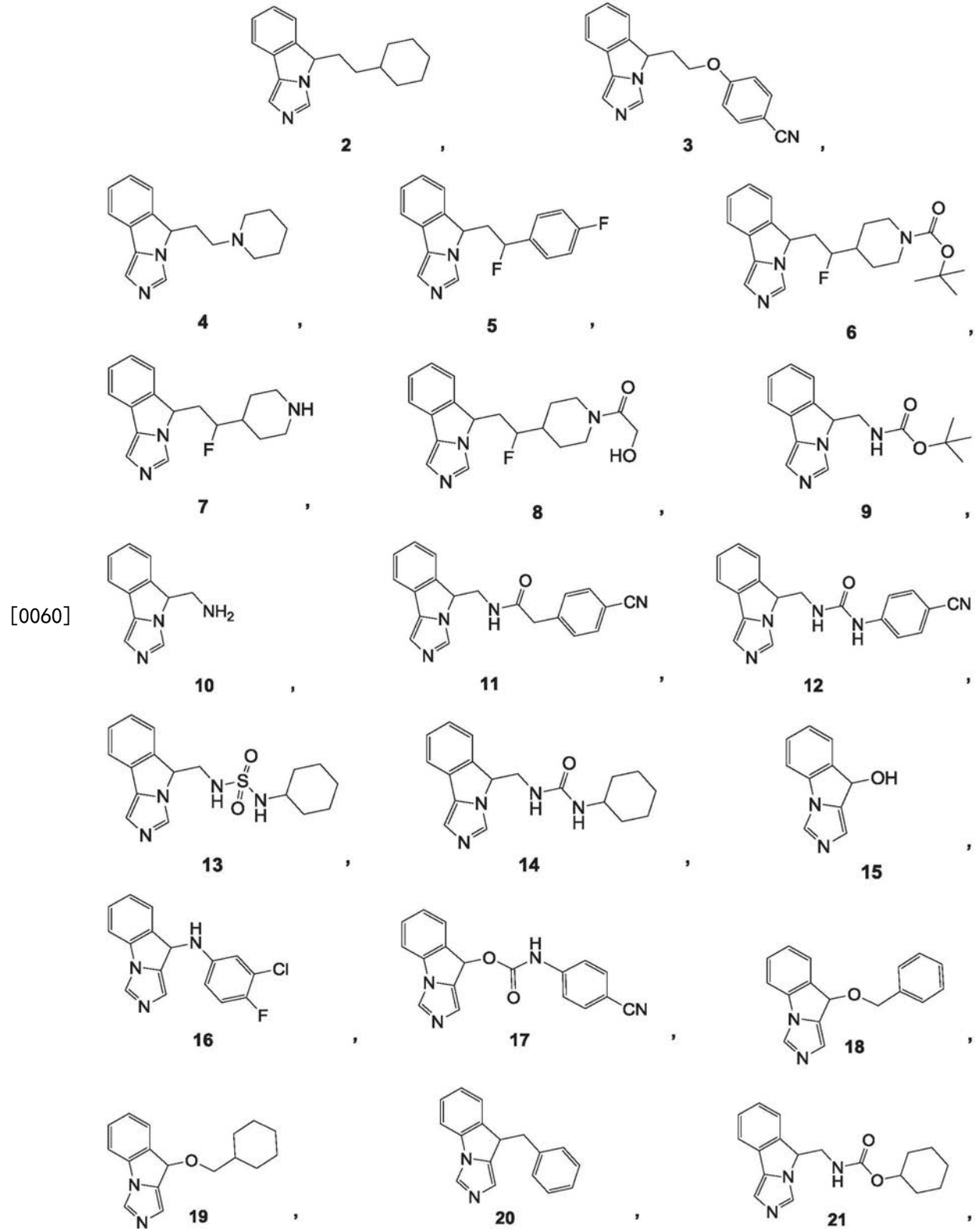
[0056] -C( $R^4$ )( $R^5$ )( $R^6$ )中,  $R^4$ 和 $R^5$ 独立地为氢;  $R^6$ 为-OR<sup>3a</sup>、-N( $R^{3a}$ )( $R^7$ )、-N( $R^8$ )( $R^7$ )、-N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>或-N(R)S(O)<sub>2</sub>R;  $R^{3a}$ 为氢或芳基; 所述的 $R^{3a}$ 中所述的芳基可以进一步被1~4个 $R^{31}$ 基团所取代,  $R^{31}$ 为卤素或氰基; 当存在多个取代基时各取代基可以相同或不同;  $R^7$ 为氢;  $R^8$ 为-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{3a}$ )<sub>2</sub>,  $R^8$ 中的 $R^{3a}$ 独立地为氢或C<sub>3-8</sub>环烷基;  $R$ 独立地为氢或 $R^{10}$ ;  $R^{10}$ 为C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>3-8</sub>环烷基、芳基C<sub>1-6</sub>烷基-或C<sub>3-8</sub>环烷基C<sub>1-6</sub>烷基-; 所述的 $R^{10}$ 可以进一步被1~4个卤素(优选F或Cl)基团所取代; 当存在多个 $R$ 时(例如两个),  $R$ 可以相同或不同;

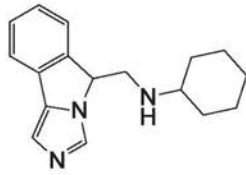
[0057]  $R^6$ 为-OR<sup>3a</sup>或-OC(O)N(R)<sub>2</sub>;  $R^{3a}$ 为芳基、芳基C<sub>1-6</sub>烷基-或C<sub>3-8</sub>环烷基C<sub>1-6</sub>烷基-;  $R^{3a}$ 中, 所述的芳基可以进一步被1~4个 $R^{31}$ 基团所取代,  $R^{31}$ 为氰基;  $R$ 独立地为氢或 $R^{10}$ ;  $R^{10}$ 为C<sub>5-10</sub>芳

基;所述的 $R^{10}$ 可以进一步被1~4个氰基基团所取代;当存在多个R时(例如两个),R可以相同或不同;

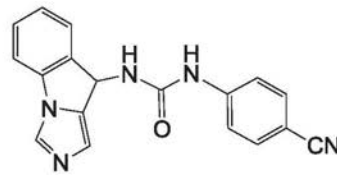
[0058]  $R^{3c}$ 为 $-OR^{3d}$ , $R^{3d}$ 为芳基;所述的 $R^{3d}$ 中所述的芳基可以进一步被1~4个 $R^{31}$ 基团所取代,所述的 $R^{31}$ 为氰基。

[0059] 本发明中,所述的如式I所示的稠合咪唑化合物进一步优选如下任一化合物:

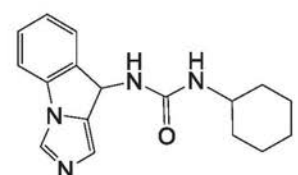




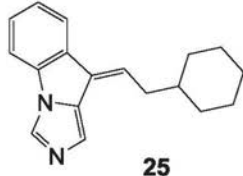
22



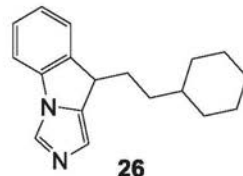
23



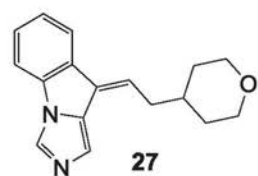
24



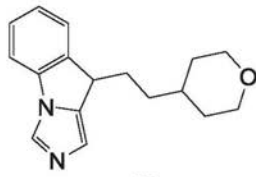
25



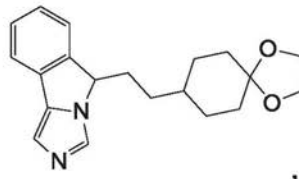
26



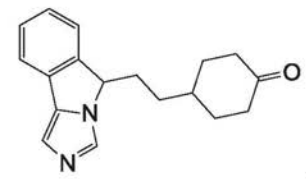
27



28

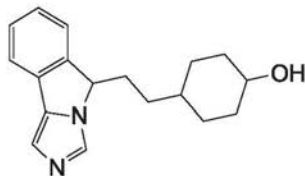


29

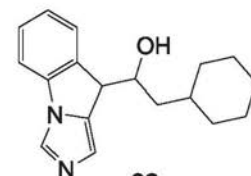


30

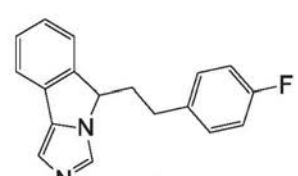
[0061]



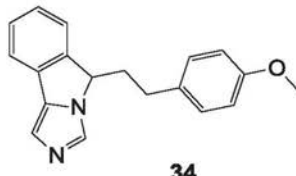
31



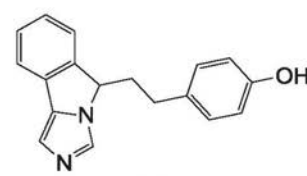
32



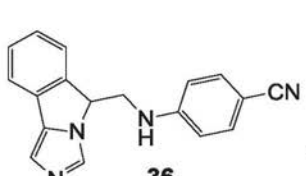
33



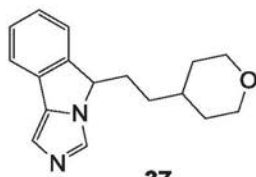
34



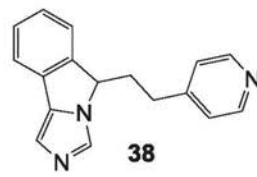
35



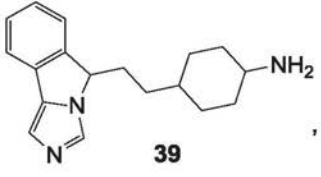
36



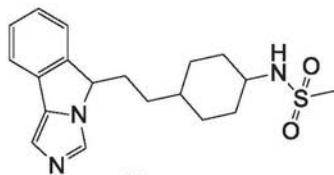
37



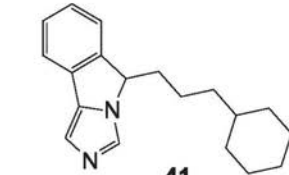
38



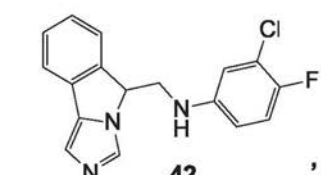
39



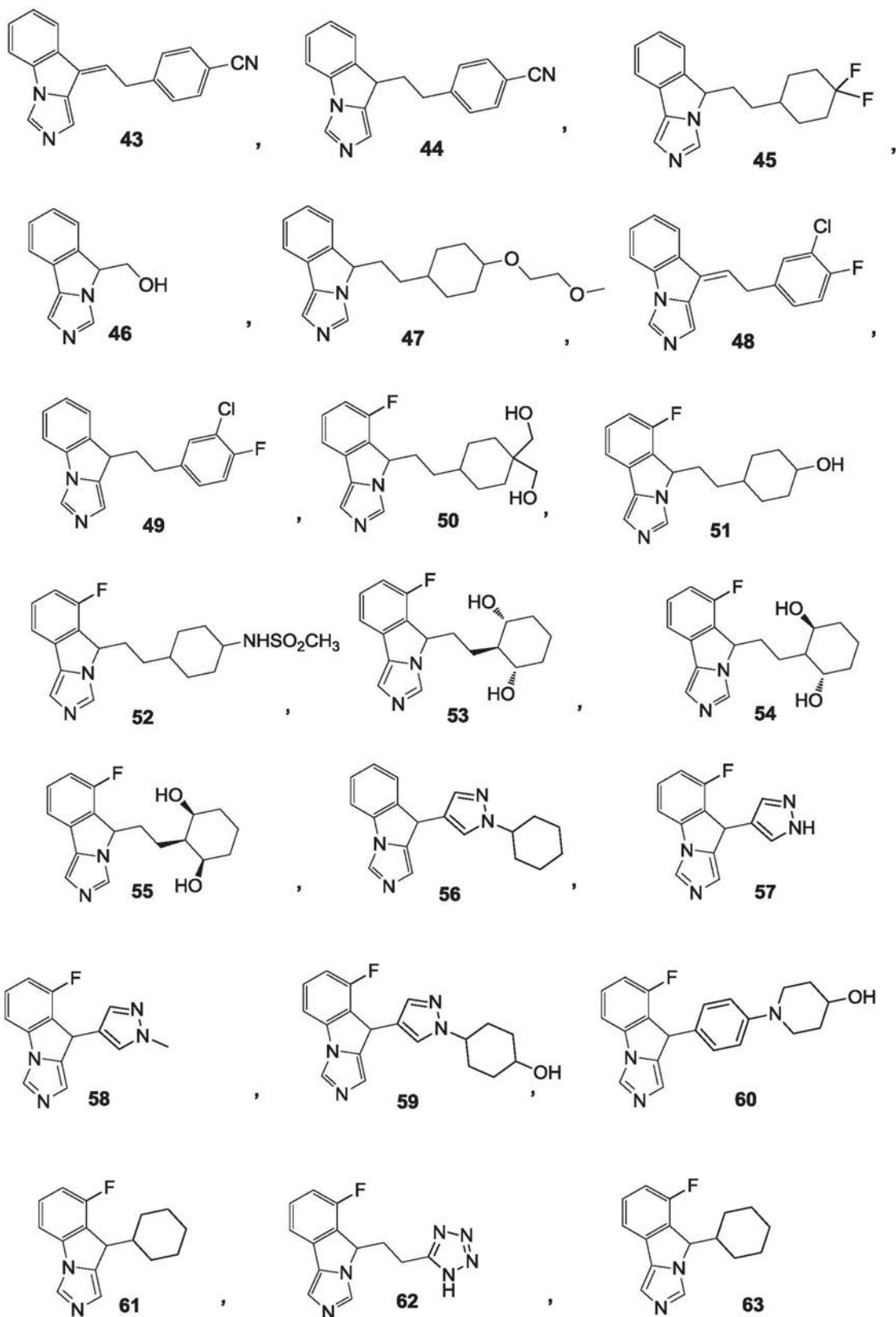
40

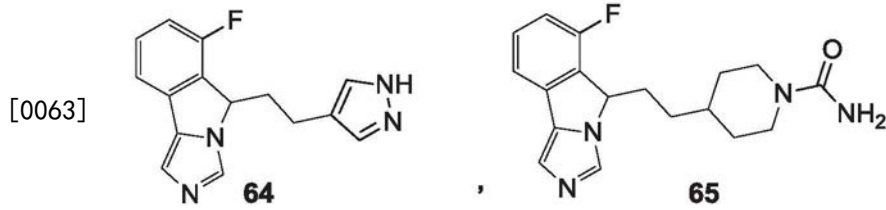


41



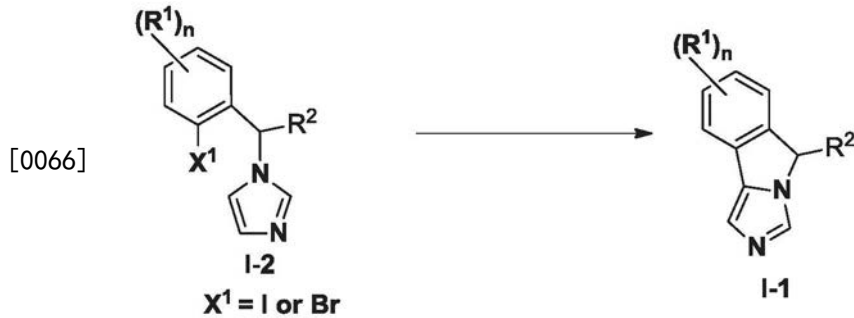
42






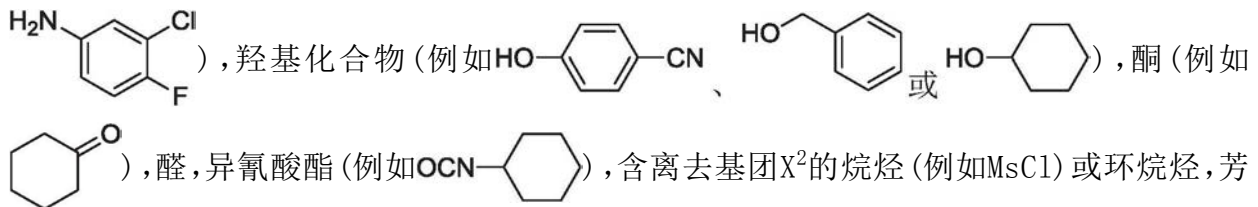
[0064] 本发明还提供了所述的如式I所示的稠合咪唑化合物的制备方法,其为如下任一方法:

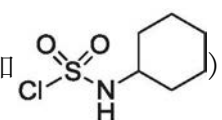
[0065] 方法1包括以下步骤:将化合物I-2进行合环反应得到化合物I-1即可;

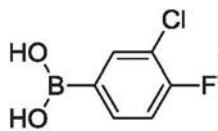


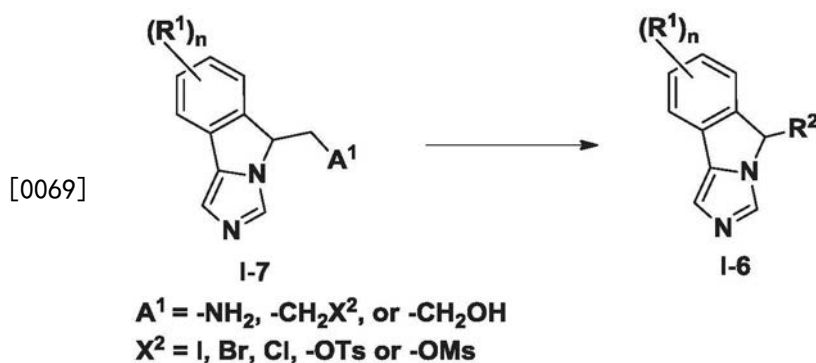
[0067] 化合物I-1的制备方法可以为本领域中该类合环反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选N,N-二甲基甲酰胺。所述的合环反应的温度优选 $0^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ 。所述的合环反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,合环反应的时间优选1小时 $\sim$ 24小时。

[0068] 方法2包括以下步骤:将化合物I-7与羧基化合物,氨基化合物(例如)、



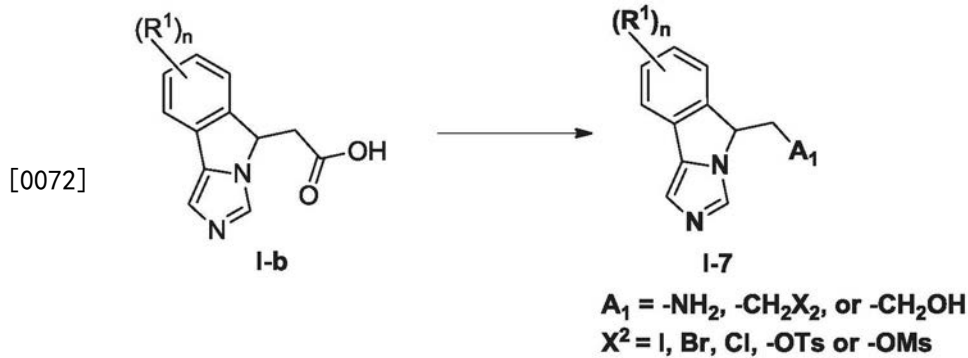
基卤代物、杂芳基卤代物、氨基磺酰氯(例如)或者芳基硼酸化合物(例如

)进行反应得到化合物I-6即可;



[0070] 制备化合物I-6的反应可以为本领域中该类反应的常规方法。

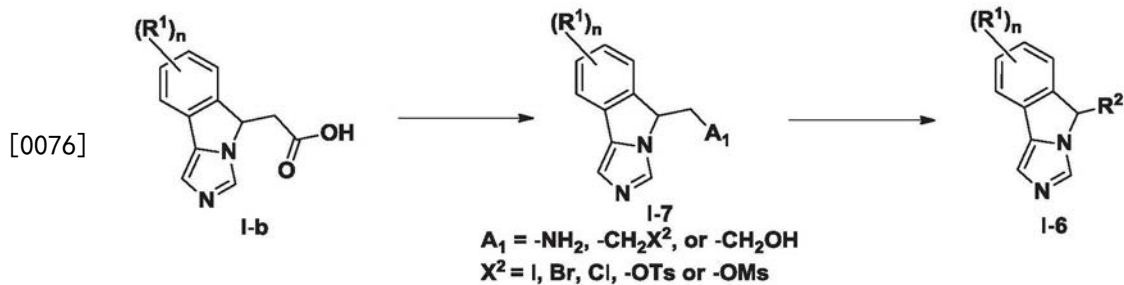
[0071] 方法2还可以进一步包括以下步骤:将化合物I-b中的羧基进行官能团转换反应得到化合物I-7即可;



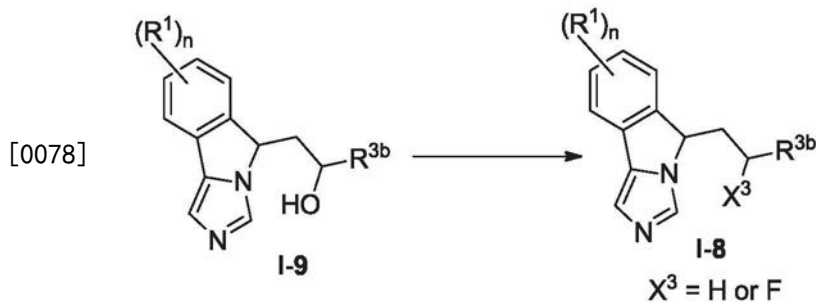
[0073] 制备化合物I-7的反应可以为本领域中该类反应的常规方法。

[0074] 本发明中,所述的化合物I-b的合成可以参考文献:W02012142237。

[0075] 本发明中,所述的方法2优选采用以下合成路线:

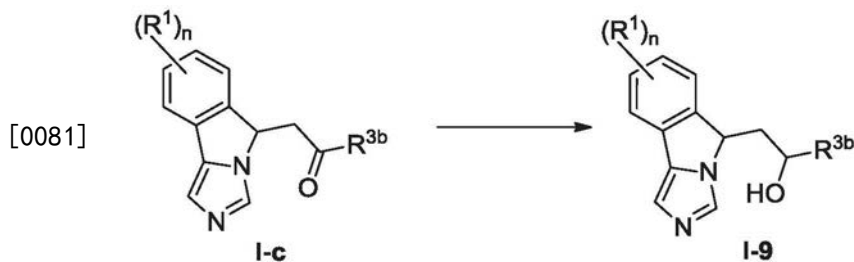


[0077] 方法3包括以下步骤:在有机溶剂中,将化合物I-9与氟化试剂进行亲核取代反应或者将化合物I-9中的羟基转换成离去基团(例如Cl或者OMs)后再经氢化还原得到化合物I-8即可;



[0079] 方法3可以为本领域中该类亲核取代反应的常规方法。

[0080] 方法3还可以进一步包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物I-c与还原剂进行还原反应,得到所述的化合物I-9即可;

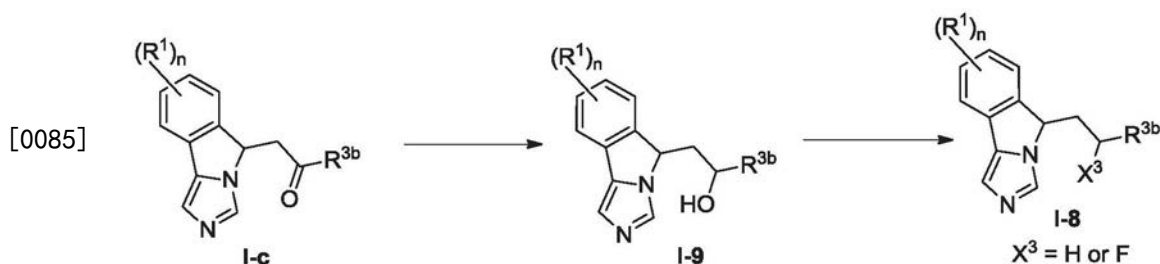


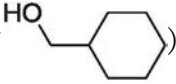


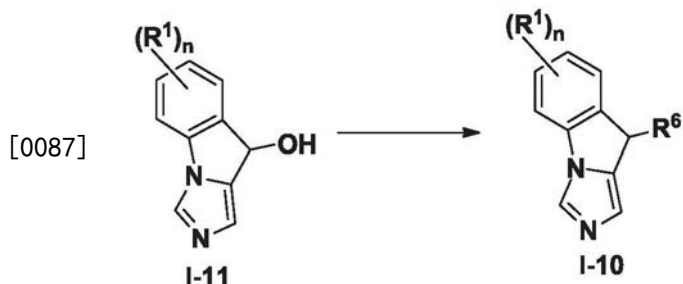
[0082] 制备化合物I-9的方法可以为本领域中该类还原反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选醚类溶剂或醇类溶剂;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的醇类溶剂优选甲醇和/或乙醇。所述的还原剂优选硼氢化钠、硼氢化钾、硼氢化锂和硼氢化锌中的一种或多种。所述的还原反应的温度优选 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选 $-5^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ 。所述的还原反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,还原反应的时间优选1小时~24小时,进一步优选1小时~5小时。

[0083] 本发明中,所述的化合物I-c的合成可以参照文献:W02012142237。

[0084] 方法3优选采用以下合成路线:

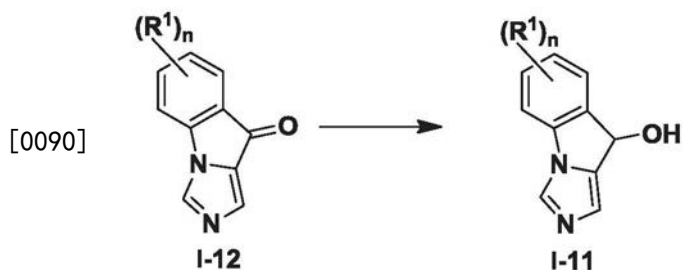


[0086] 方法4包括以下步骤:在有机溶剂中,将化合物I-11与异氰酸酯进行缩合反应或者将化合物I-11中的羟基转换成离去基团(例如Cl)后再与羟基化合物(例如 ) 或氨基化合物进行亲核取代反应得到化合物I-10即可;



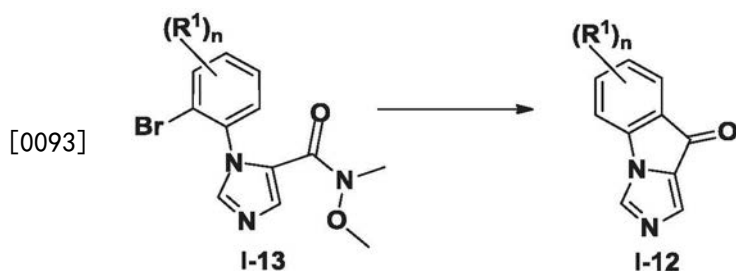
[0088] 制备化合物I-10的反应可以为本领域中该类反应的常规方法。

[0089] 方法4还可以进一步包括以下步骤:在有机溶剂中,将化合物I-12与还原剂进行还原反应,得到所述的化合物I-11即可;



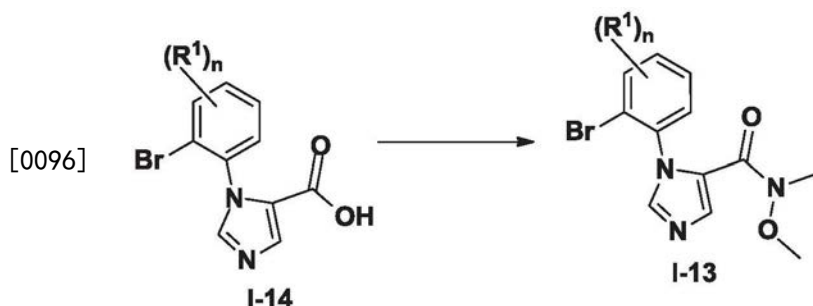
[0091] 制备化合物I-11的方法可以为本领域中该类还原反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选醚类溶剂或醇类溶剂;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的醇类溶剂优选甲醇和/或乙醇。所述的还原剂优选硼氢化钠、硼氢化钾、硼氢化锂和硼氢化锌中的一种或多种。所述的还原反应的温度优选 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选 $-5^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ 。所述的还原反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,还原反应的时间优选1小时~24小时,进一步优选1小时~5小时。

[0092] 方法4还可以进一步包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物I-13与烷基锂试剂进行反应,得到所述的化合物I-12即可;



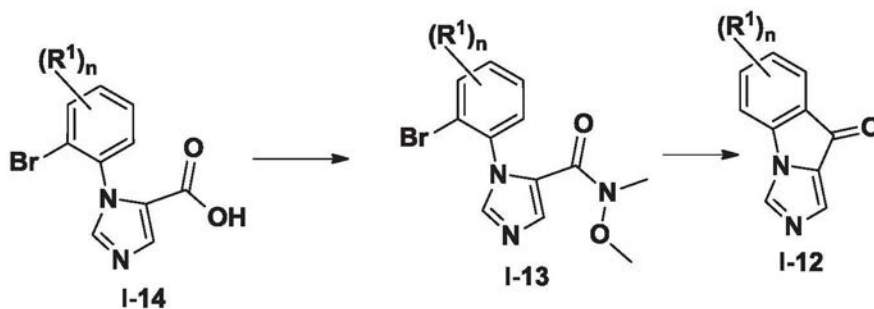
[0094] 制备化合物I-12的方法可以为本领域中该类反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选醚类溶剂;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃。所述的碱优选有机碱;所述的烷基锂试剂优选正丁基锂。所述的缩合反应的温度优选 $-80^{\circ}\text{C}$ ~ $10^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选 $-78^{\circ}\text{C}$ ~ $-50^{\circ}\text{C}$ 。所述的缩合反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,缩合反应的时间优选1小时~24小时,进一步优选1小时~5小时。

[0095] 方法4还可以进一步包括以下步骤:有机溶剂中,催化剂和缩合剂存在的条件下,将化合物I-14与N-甲氧基-甲胺进行缩合反应,得到所述的化合物I-13即可;

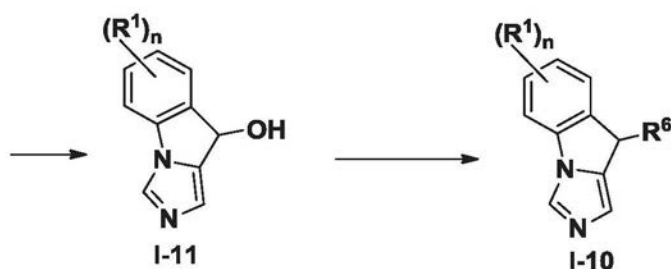


[0097] 制备化合物I-13的方法可以为本领域中该类缩合反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选卤代烃类溶剂;所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂;所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。所述的催化剂优选1-羟基苯并三唑(HOBT);所述的缩合剂优选1-乙基-3-(3-二甲基丙胺)碳二亚胺(EDCI)。所述的缩合反应的温度优选 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选 $0^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ 。所述的缩合反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,缩合反应的时间优选1小时~24小时,进一步优选8小时~15小时。

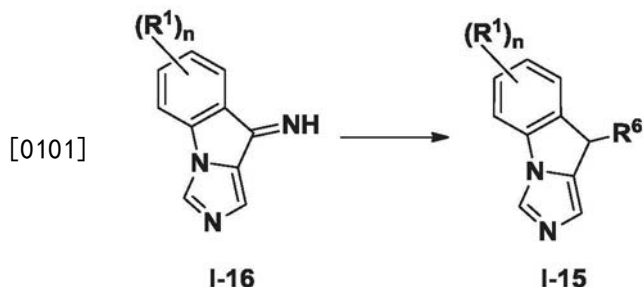
[0098] 本发明中,所述的方法4优选采用以下合成路线:



[0099]



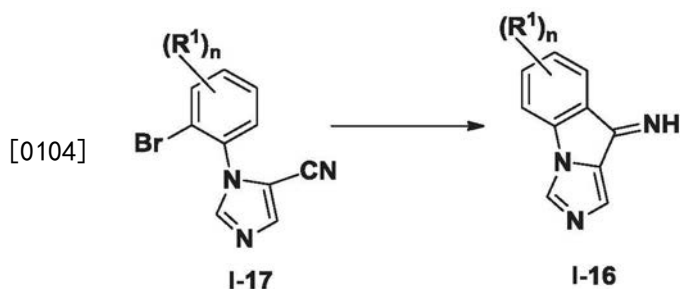
[0100] 方法5包括以下步骤：在有机溶剂中，将化合物I-16与异氰酸酯（例如 或 ）进行缩合反应后，再经还原反应，得到化合物I-15即可；



[0101]

[0102] 制备化合物I-15的反应可以为本领域中该类反应的常规方法。

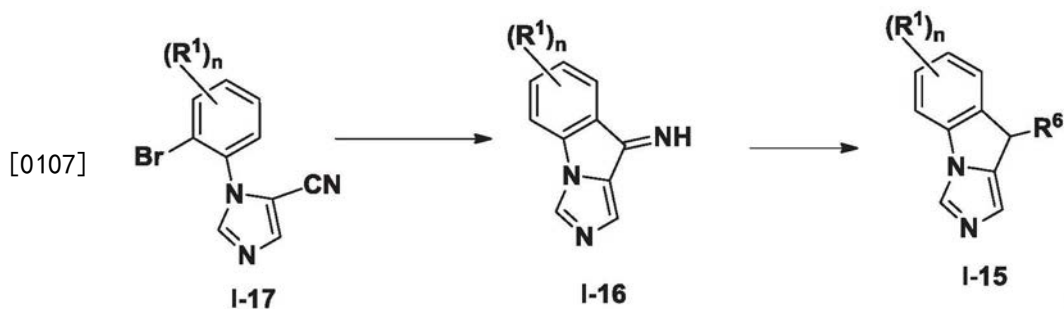
[0103] 方法5还可以进一步包括以下步骤：有机溶剂中，将化合物I-17进行烷基锂试剂参与的分子内亲核加成反应，得到所述的化合物I-16即可；



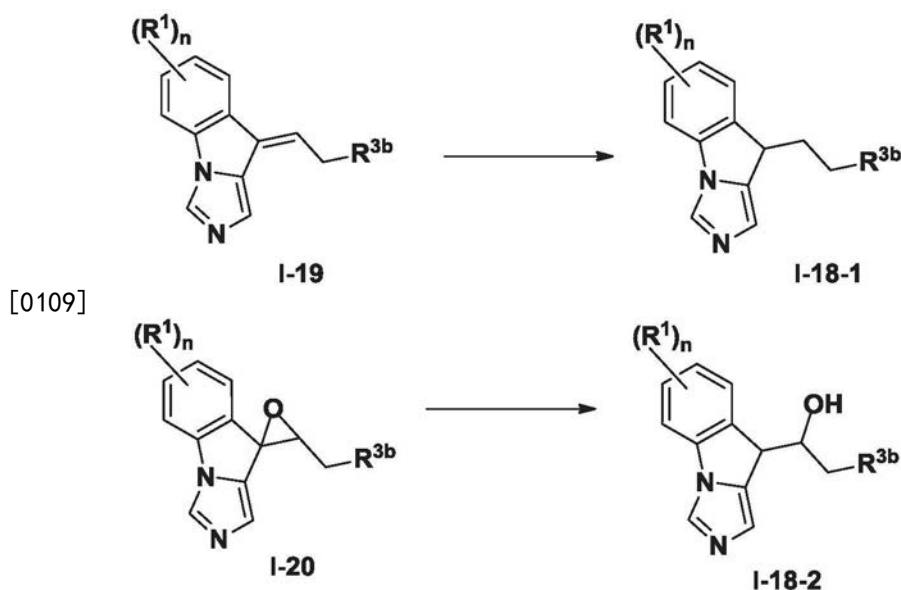
[0104]

[0105] 制备化合物I-16的方法可以为本领域中该类亲核加成反应的常规方法，本发明中特别优选以下反应方法和条件：所述的有机溶剂优选醚类溶剂；所述的醚类溶剂优选四氢呋喃。所述的烷基锂试剂优选正丁基锂。所述的亲核加成反应的温度优选 $-100^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ ，进一步优选 $-78^{\circ}\text{C}\sim -50^{\circ}\text{C}$ 。所述的亲核加成反应进程可以采用本领域中常规监测方法（例如TLC、HPLC或NMR）进行监测，亲核加成反应的时间优选1小时 $\sim$ 24小时，进一步优选1小时 $\sim$ 5小时。

[0106] 本发明中,所述的方法5优选采用以下合成路线:



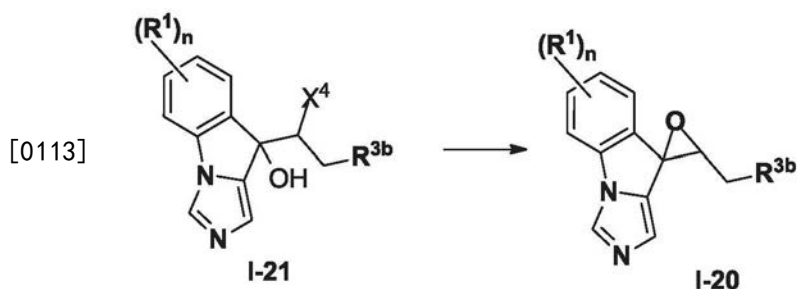
[0108] 方法6包括以下步骤:有机溶剂中,催化剂存在的条件下,将化合物I-19或者化合物I-20与氢气进行还原反应,得到化合物I-18-1或者化合物I-18-2即可;



[0110] 制备化合物I-18-1或者化合物I-18-2的方法可以为本领域中该类还原反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:当反应物为化合物I-19时,所述的有机溶剂优选醇类溶剂;所述的醇类溶剂优选乙醇。所述的催化剂优选氢氧化钡和氧化铂。所述的还原反应还可以在碱存在的条件下进行,所述的碱优选无机碱,所述的无机碱优选碳酸钾。所述的还原反应的温度优选 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选 $0^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ 。所述的还原反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,还原反应的时间优选1小时~72小时,进一步优选12小时~48小时。

[0111] 当反应物为化合物I-20时,所述的有机溶剂优选酯类溶剂;所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯。所述的催化剂优选钨碳。所述的钨碳可以为本领域中常规市售钨碳试剂,优选质量百分比为5%~95%的钨碳,所述的质量百分比是指钨的质量占钨碳试剂总质量的百分比。所述的还原反应的温度优选 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选 $0^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ 。所述的还原反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,还原反应的时间优选1小时~24小时,进一步优选8小时~16小时。

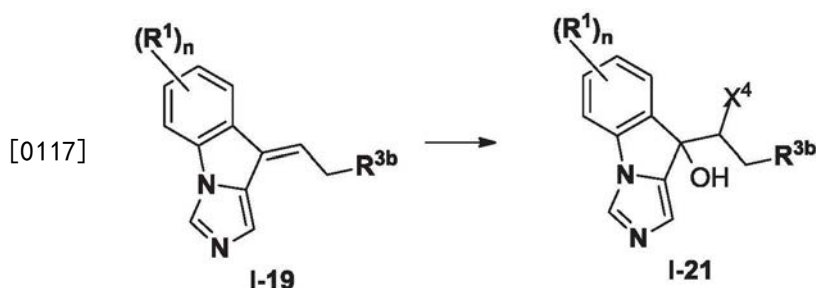
[0112] 方法6还可以进一步包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物I-21在碱存在的条件下进行缩合反应,得到所述的化合物I-20即可;



[0114]  $X^4$ 为Br或I。

[0115] 制备化合物I-20的方法可以为本领域中该类缩合反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选醚类溶剂;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃。所述的碱优选无机碱;所述的无机碱优选叔丁醇钾。所述的缩合反应的温度优选 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $0^{\circ}\text{C}$ 。所述的缩合反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,缩合反应的时间优选1小时~24小时,进一步优选1小时~5小时。

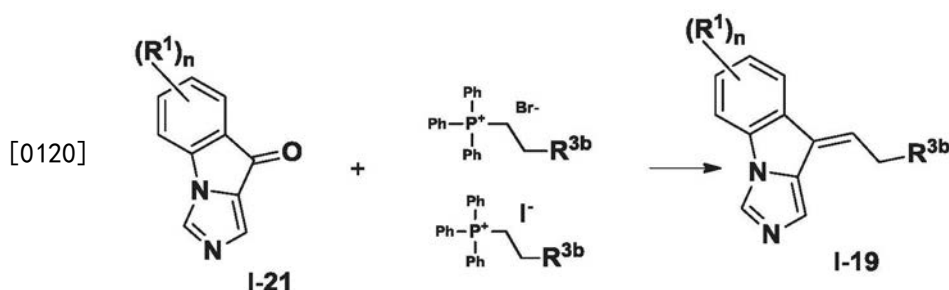
[0116] 方法6还可以进一步包括以下步骤:溶剂中,将化合物I-19在水和卤化试剂存在的条件下进行加成反应,得到所述的化合物I-21即可;



[0118] 制备化合物I-21的方法可以为本领域中该类加成反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:所述的溶剂优选醚类溶剂;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃。所述的卤化试剂优选N-溴代丁二酰亚胺(NBS)。所述的加成反应的温度优选 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选 $0^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ 。所述的加成反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,加成反应的时间优选1小时~24小时,进一步优选1小时~5小时。

[0119] 方法6还可以进一步包括以下步骤:有机溶剂中,碱存在的条件下,将化合物I-21

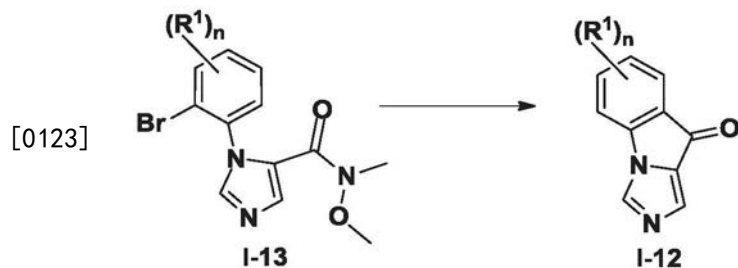
与  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Br}^-$  或  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{I}^-$  进行魏梯烯反应得到所述的化合物I-19即可;



[0121] 制备化合物I-19的方法可以为本领域中该类魏梯烯反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选醚类溶剂;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃。所述的碱优选有机碱,所述的有机碱优选正丁基锂。所述的魏梯烯反应的温度优选 $-100$

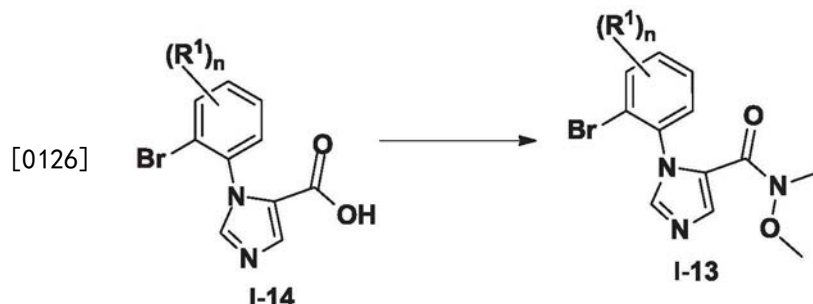
℃~100℃,进一步优选-78℃~40℃。所述的魏梯烯反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,魏梯烯反应的时间优选1小时~72小时,进一步优选8小时~16小时。

[0122] 方法6还可以进一步包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物13进行烷基锂试剂参与的分子内亲核加成反应,得到所述的化合物I-12即可;



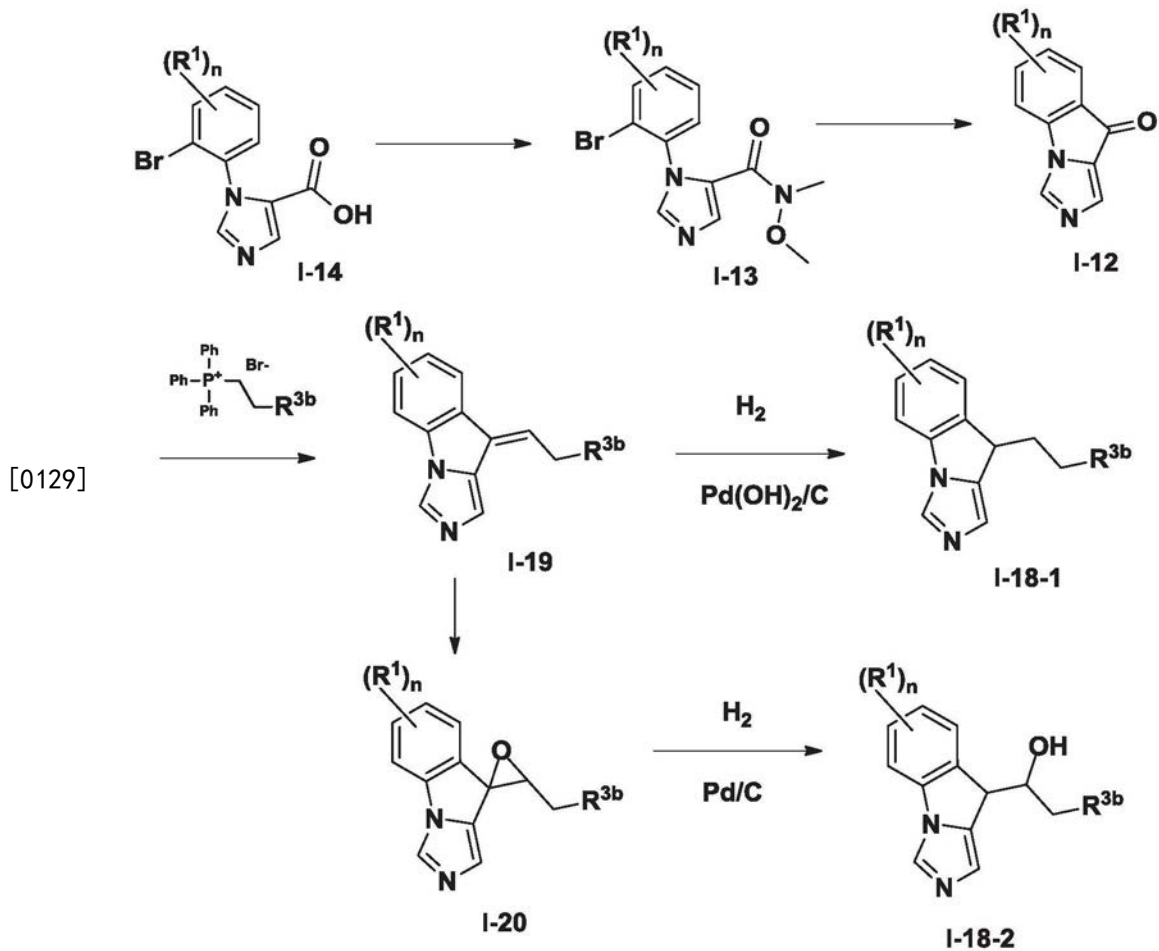
[0124] 制备化合物I-12的方法可以为本领域中该类亲核加成反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选醚类溶剂;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃。所述的烷基锂试剂优选正丁基锂。所述的亲核加成反应的温度优选-80℃~10℃,进一步优选-78℃~-50℃。所述的亲核加成反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,亲核加成反应的时间优选1小时~24小时,进一步优选1小时~5小时。

[0125] 方法6还可以进一步包括以下步骤:有机溶剂中,催化剂和缩合剂存在的条件下,将化合物I-14与N-甲氧基-甲胺进行缩合反应,得到所述的化合物I-13即可;

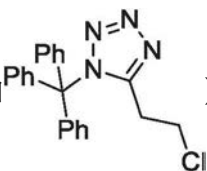


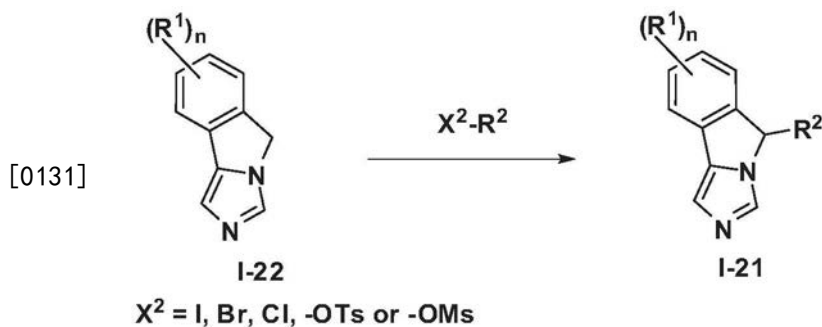
[0127] 制备化合物I-13的方法可以为本领域中该类缩合反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选卤代烃类溶剂;所述的卤代烃类溶剂优选氯代烃类溶剂;所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。所述的催化剂优选1-羟基苯并三唑(HOBT);所述的缩合剂优选1-乙基-3-(3-二甲基丙胺)碳二亚胺(EDCI)。所述的缩合反应的温度优选-10℃~100℃,进一步优选0℃~40℃。所述的缩合反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,缩合反应的时间优选1小时~24小时,进一步优选8小时~15小时。

[0128] 本发明中,所述的方法6优选采用以下合成路线:



[0130] 方法7包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物I-22在有机锂化合物的作用下和X<sup>2</sup>-R<sup>2</sup>

(例如 ) 进行亲核取代反应,得到化合物I-21即可;

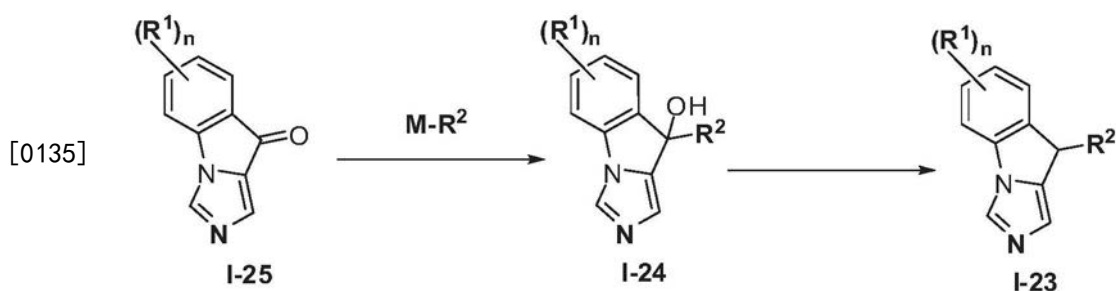


[0132] 制备化合物I-21的方法可以为本领域中该类亲核取代反应的常规方法,本发明中特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选醚类溶剂和/或烷烃类溶剂;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的烷烃类溶剂优选正己烷。所述的有机溶剂的用量可不作具体限定,只要不影响反应进行即可。所述的有机锂化合物优选正丁基锂。所述的正丁基锂优选以正丁基锂的己烷(正己烷)溶液的形式使用。所述的化合物I-22与有机锂化合物的用量可不作具体限定,只要不影响反应进行即可,二者摩尔比优选1:1。所述的化合物I-22与化合

物 $X^2-R^2$ 的用量关系可不作具体限定,只要不影响反应的进行即可,二者摩尔比优选1:1。所述的亲核取代反应的温度优选 $-78^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选 $-78^{\circ}\text{C}$ 。所述的亲核取代反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,亲核取代反应的时间优选1小时 $\sim$ 24小时,进一步优选1小时 $\sim$ 5小时。

[0133] 在本发明一优选实施方式中,所述的I-21的制备方法包括下列步骤:将化合物I-22、有机锂化合物和有机溶剂的混合溶液,于 $-78^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 搅拌30分钟-1小时,然后与化合物 $X^2-R^2$ 进行所述的亲核取代反应,即可。

[0134] 方法8包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物I-25与锂试剂或镁试剂 $M-R^2$ (M为Li或Mg)进行亲核取代反应,得到化合物I-24,再将化合物I-24进行还原反应,得到化合物I-23即可;



[0136] 制备化合物I-23的方法可以为本领域中该类亲核取代反应和还原反应的常规方法。

[0137] 本发明中所述的亲核取代反应特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选醚类溶剂;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃。所述的有机溶剂的用量可不作具体限定,只要不影响反应进行即可。所述的化合物I-25与 $M-R^2$ 的用量可不作具体限定,只要不影响反应进行即可,二者摩尔比优选1:2-1:4。所述的亲核取代反应的温度优选 $-5^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ ,进一步优选 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。所述的亲核取代反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,亲核取代反应的时间优选1小时 $\sim$ 10小时,进一步优选1小时 $\sim$ 5小时。

[0138] 在本发明一优选实施方式中,制备化合物I-23的方法中,所述的亲核取代反应在氮气保护下进行。

[0139] 在本发明一优选实施方式中,制备化合物I-23的方法中,所述的亲核取代反应包括下列步骤:氮气保护下,将化合物I-25和有机溶剂的混合溶液与 $M-R^2$ 混合,进行所述的亲核取代反应,即可;所述的混合的温度优选 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$ 。

[0140] 本发明中所述的还原反应特别优选以下反应方法和条件:所述的有机溶剂优选芳烃类溶剂;所述的芳烃类溶剂优选甲苯。所述的有机溶剂的用量可不作具体限定,只要不影响反应进行即可。所述的化合物I-24与还原剂(例如一水合甲基苯磺酸)的用量可不作具体限定,只要不影响反应进行即可,二者摩尔比优选1:1-1:2。所述的还原取代反应的温度优选常压下溶剂回流温度(例如 $110\sim 115^{\circ}\text{C}$ )。所述的还原反应进程可以采用本领域中常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,还原取代反应的时间优选1小时 $\sim$ 5小时,进一步优选1小时 $\sim$ 2小时。

[0141] 上述各制备方法中, $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 或 $R^6$ 的定义同前所述。 $X^1$ 为碘或溴; $X^2$ 为氯、溴、碘、对甲苯磺酰氧基(-OTs)或甲磺酰氧基(-OMs); $X^3$ 为氢或氟; $X^4$ 为Br或I; $A^1$ 为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

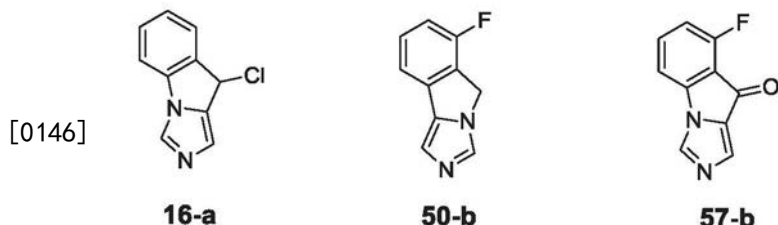


[0142] 本发明中所述各条反应路线中涉及的化学反应所采用的条件和步骤均可参照本领域常规的此类反应的条件和步骤进行,具体可参照文献: Eur. J. Org. Chem. 2014, 5469-5475; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> ED., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) 及其后续的版本。此外,上述方法所得的化合物还可以参照上述文献的相关方法,进一步通过对外周位置进行修饰而获得本发明的其它目标化合物。

[0143] 按照上述方法制备得到的至少一种稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐可以通过柱层析、高效液相色谱、结晶或其它适当的条件进行纯化。所述柱层析、高效液相色谱和结晶等纯化方法的条件和步骤均可按照本领域常规的条件和步骤选择。

[0144] 本文所述的化合物,包括但不限于,它们的光学异构体、外消旋体,及其他混合物。在这些情况下,单一对映体或非对映体,例如具有光学活性的结构,可通过不对称合成或由外消旋混合物或非对映体混合物拆分得到。对于消旋混合物或非对映体混合物的拆分,可以用传统的方法分离,例如使用拆分试剂结晶;也可以用色谱法分离。例如手性高效液相色谱(HPLC)柱。另外,这类化合物包含Z-和E-型(或顺-和反-式)的含C=C双键化合物。本文所述化合物存在各种互变异构体,术语“化合物”包括该化合物的所有互变异构形式。这里化合物也包括其不同的晶体形式,包含多晶和包合物。同样,术语“盐”也包括了该化合物的所有异构体。消旋体、其他混合物、Z-和E-型、互变异构体和晶体形式。

[0145] 本发明还提供了中间体化合物16-a、50-b或57-b:



[0147] 本发明还提供了所述的如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐在制备吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)和/或色氨酸2,3-双加氧酶(TDO)抑制剂或者制备用于治疗/或预防与吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)和/或色氨酸2,3-双加氧酶(TDO)介导的免疫抑制有关的疾病的药物中的应用。

[0148] 所述的“与吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)和/或色氨酸2,3-双加氧酶(TDO)介导的免疫抑制有关的疾病”包括但不限于:癌症、病毒感染、抑郁症、神经变性病症、白内障、器官移植排斥和自身免疫疾病中的一种或多种,优选癌症和/或病毒感染。所述的癌症包括但不限于结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头或颈癌、骨癌、皮肤癌、直肠癌、肝癌、结肠癌、食道癌、甲状腺癌、膀胱癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤。

[0149] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含治疗有效剂量的所述的如式I所示的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐中的一种或多种,以及药学上可接受的载体。

[0150] 所述的药物组合物还可进一步包含其他治疗剂,所述的其他治疗剂选自肿瘤化疗药物、肿瘤免疫治疗药物、促细胞凋亡剂、细胞周期信号传导抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。所述的肿瘤免疫治疗药物可选自抗肿瘤疫苗、溶瘤病毒、免疫刺激性抗体(例如抗CTLA4、抗PD1、抗PDL-1、抗OX40、抗41BB、抗CD27、抗CD40、抗LAG3、抗TIM3和抗GITR中的一种或多种)、细胞因子、嵌合抗原受体的T细胞疗法(例如CAR-T)、小分子免疫调节剂、肿瘤微环境调节剂和抗血管生成剂。本发明中,所述的“治疗有效剂量”表示(i)预防或治疗本申请所述的具体疾病或病症的本发明化合物的量,(ii)削弱、改善或消除本申请所述的具体疾病或病症的一种或多种症状的本发明化合物的量,或(iii)预防或延迟本申请所述的具体疾病或病症的一种或多种症状的发作的本发明化合物的量。治疗人类患者的剂量可为0.0001mg/kg~50mg/kg,最通常为0.001mg/kg~10mg/kg体重,例如0.01mg/kg~1mg/kg范围内。这样的剂量可给予例如每日1-5次。

[0151] 根据治疗目的,可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型,如片剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂和针剂(溶液及悬浮液)等,优选液体、悬浮液、乳液、栓剂和针剂(溶液及悬浮液)等。

[0152] 为了使片剂形式的药物组合物成形,可使用本领域任何已知并广泛使用的赋形剂。例如,载体,如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅胶等;粘合剂,如水、乙醇、丙醇、普通糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、紫胶、甲基纤维素和磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等;崩解剂,如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉和海带粉,碳酸氢钠、碳酸钙、聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘酯、淀粉和乳糖等;崩解抑制剂,如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氢化油;吸附促进剂,如季胺碱和十二烷基硫酸钠等;润湿剂,如甘油、淀粉等;吸附剂,如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土和胶体硅胶等;以及润滑剂,如纯净的滑石,硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇等。还可以根据需要选用通常的涂渍材料制成糖衣片剂、涂明胶膜片剂、肠衣片剂、涂膜片剂、双层膜片剂及多层片剂。

[0153] 为了使丸剂形式的药物组合物成形,可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋形剂,例如,载体,如乳糖,淀粉,椰子油,硬化植物油,高岭土和滑石粉等;粘合剂,如阿拉伯树胶粉,黄蓍胶粉,明胶和乙醇等;崩解剂,如琼脂和海带粉等。

[0154] 为了使栓剂形式的药物组合物成形,可使用本领域任何已知并广泛使用的赋性剂,例如,聚乙二醇,椰子油,高级醇,高级醇的酯,明胶和半合成的甘油酯等。

[0155] 为了制备针剂形式的药物组合物,可将溶液或悬浮液消毒后(最好加入适量的氯化钠,葡萄糖或甘油等),制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时,也可使用本领域内任何常用的载体。例如,水,乙醇,丙二醇,乙氧基化的异硬脂醇,聚氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外,还可加入通常的溶解剂、缓冲剂和止痛剂等。

[0156] 本发明中,所述药物组合物的给药方法没有特殊限制。可根据病人年龄、性别和其它条件及症状,选择各种剂型的制剂给药。例如,片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂或胶囊口服给药;针剂可以单独给药,或者和注射用输送液(如葡萄糖溶液及氨基酸溶液)混合进行静脉注射;栓剂为给药到直肠。

[0157] 除非另有说明,在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义:

[0158] 本发明所使用的术语前面和/或后面可以加单破折号,“-”,或双破折号,“=”,表

明被命名取代基及其母体部分之间键的键序；单破折号表示单键，双破折号表示双键或螺环取代基情况下的一对单键。在没有单破折号或双破折号时，可以认为在取代基及其母体部分之间形成单键；此外，取代基是被“从左到右”阅读，除非另有指示。例如， $C_{1-6}$ 烷氧基羰基氧基和 $-OC(O)C_{1-6}$ 烷基表示相同的功能；同样，芳基烷基，芳基烷基-，和-烷基芳基表示相同的功能。

[0159] 本发明所用的术语“烷基”指包括1~20个碳原子的支链和直链的饱和脂族烃基，优选1~12个碳原子，更优选1~6个碳原子，比如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、4,4-二甲基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基，及它们的各种异构体等等。本发明中所述的确定了碳数范围的“ $C_{x1-y1}$ ”烷基( $x1$ 和 $y1$ 为整数)，如“ $C_{1-6}$ 烷基”，除碳数范围与本段中“烷基”的碳数定义范围不同外，其余定义均相同。当“烷基”基团作为两个其它类之间的连接基团时，它也可以是直链或支链，例子包括但不限于 $-CH_2-$ ， $-CH_2CH_2-$ ， $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ， $-CH_2CH_2(CH_2CH_3)CH_2-$ 。

[0160] 本发明所用的术语“环烷基”指单环或双环环烷基环系统。单环系统是含3至8个碳原子的环烃基基团，这些基团可以饱和或不饱和，但不是芳族。在某些实例中，环烷基基团完全饱和。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基。双环环烷基环系统是桥接的单环环或稠合的双环环。桥接的单环环中含有单环环烷基环，其中单环环的两个非相邻碳原子被一至三个额外碳原子之间的亚烷基桥连接(即， $-(CH_2)_w-$ 形式的桥接基团，其中 $w$ 是1、2或3)。双环体系的代表性例子包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷。稠合双环环烷基环系统包含稠合到苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基的单环环烷基环。桥连或稠合的双环环烷基，通过单环环烷基环内含有的任何碳原子连接到母体分子部分。环烷基基团被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团选择性取代。在某些实施例中，稠合双环环烷基是稠合到苯基环、5元或6元单环环烷基、5元或6元单环环烯基、5元或6元单环杂环基或5元或6元单环杂芳基的5元或6元单环环烷基，其中稠合双环环烷基可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。

[0161] 本发明中所用的术语“环烯基”指单环或双环环烯基环系统。单环系统是含3至8个碳原子的环烃基基团，这些基团不饱和(即，含有至少一个环形碳-碳双键)但不是芳族。单环系统的例子包括环戊烯和环己烯。双环环烯基环是桥连的单环环或稠合的双环环。桥接的单环环中含有单环环烯基环，其中单环环的两个非相邻碳原子被一至三个额外碳原子之间的亚烷基桥连接(即， $-(CH_2)_w-$ 形式的桥接基团，其中 $w$ 是1、2或3)。双环的环烯基的代表性实例包括但不限于降冰片烯基和双环[2.2.2]辛烯基。稠合双环环烯基环系统包含稠合到苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基的单环环烯基环。桥连或稠合的双环环烯基，通过单环环烯基环内含有的任何碳原子连接到母体分子部分。环烯基基团可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。

[0162] 本发明中，所用的术语“烷氧基”指通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此，“烷氧基”包含以上烷基和环烷基的定义。

[0163] 本发明中，所用的术语“烯基”指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。优选存在一个碳碳双键，并且可以存在高达四个非芳香碳碳双键。由此，“ $C_{2-12}$ 烯基”是指具有2-12个碳原子的烯基。“ $C_{2-6}$ 烯基”是指具有2-6个碳原子的

烯基,包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基的直链、支链或者环部分可以含有双键,并且如果表明为取代烯基,那么可以被取代。

[0164] 本发明中,所用的术语“炔基”指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在高达三个碳碳三键。由此,“C<sub>2-12</sub>炔基”是指具有2-12个碳原子的炔基。“C<sub>2-6</sub>炔基”是指具有2-6个碳原子的炔基,包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基和3-甲基丁炔基。

[0165] 本发明中,所用的术语“芳基”是指苯基(即,单环芳基)或者是芳族双环体系中含有至少一个苯环或只含有碳原子的双环体系。双环芳基可以是萘基、萘基、或稠合到单环环烷基、单环环烯基或单环杂环的苯基。双环芳基通过双环体系的苯基部分所含的任何碳原子或带有萘基或萘环的任何碳原子附到母体分子上。双环芳基的稠合单环环烷基或单环杂环基部分可以任选地被一个或两个氧代基和/或硫基基团取代。双环芳基的代表性例子包括但不限于萘基、萘基、二氢茛-1-基、二氢茛-2-基、二氢茛-3-基、二氢茛-4-基、2,3-二氢吲哚-4-基、2,3-二氢吲哚-5-基、2,3-二氢吲哚-6-基、2,3-二氢吲哚-7-基、茛-1-基、茛-2-基、茛-3-基、茛-4-基、二氢萘-2-基、二氢萘-3-基、二氢萘-4-基、二氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢化萘-1-基、5,6,7,8-四氢化萘-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-4-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-6-基、2,3-二氢苯并呋喃-7-基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2H-苯并呋喃-2-酮-5-基、2H-苯并呋喃-2-酮-6-基、2H-苯并呋喃-2-酮-7-基、2H-苯并呋喃-2-酮-8-基、异吲哚啉-1,3-二酮-4-基、异吲哚啉-1,3-二酮-5-基、茛-1-酮-4-基、茛-1-酮-5-基、茛-1-酮-6-基、茛-1-酮-7-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-基、2H-苯并[b][1,4]杂氧嗪3(4H)-酮-5-基、2H-苯并[b][1,4]杂氧嗪3(4H)-酮-6-基、2H-苯并[b][1,4]杂氧嗪3(4H)-酮-7-基、2H-苯并[b][1,4]杂氧嗪3(4H)-酮-8-基、苯并[d]杂氧嗪-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]杂氧嗪-2(3H)-酮-6-基、苯并[d]杂氧嗪-2(3H)-酮-7-基、苯并[d]杂氧嗪-2(3H)-酮-8-基、喹啉-4(3H)-酮-5-基、喹啉-4(3H)-酮-6-基、喹啉-4(3H)-酮-7-基、喹啉-4(3H)-酮-8-基、喹啉-2(1H)-酮-5-基、喹啉-2(1H)-酮-6-基、喹啉-2(1H)-酮-7-基、喹啉-2(1H)-酮-8-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-4-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-6-基和苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-7-基。在某些实施例中,双环芳基是稠合到5元或6元单环环烷基、5元或6元单环环烯基或5元或6元单环杂环基的(i)萘基或(ii)苯基环,其中稠合的环烷基、环烯基和杂环基可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。

[0166] 本发明中,所用的术语“氰基”指-CN基团。

[0167] 本发明中,所用的术语“卤素”指氟、氯、溴、碘或砷。

[0168] 本发明中,所用的术语“卤代烷基”指卤素任意位置取代的烷基。由此,“卤代烷基”包含以上卤素和烷基的定义。

[0169] 本发明中,所用的术语“卤代烷氧基”指卤素任意位置取代的烷氧基。由此,“卤代烷氧基”包含以上卤素和烷氧基的定义。

[0170] 本发明中,所用的术语“芳氧基”指通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的芳基。由此,“芳氧基”包含以上芳基的定义。

[0171] 本发明中,所用的术语“杂芳基”指含有至少一个杂芳环的单环杂芳基或双环体

系。单环杂芳基可以是一个5元或6元环。5元环由两个双键和一个、两个、三个或四个氮原子以及一个氧原子或硫原子组成。6元环由三个双键和一个、两个、三个或四个氮原子组成。5元或6元杂芳基通过杂芳基内含有的任意碳原子或氮原子连接到母体分子上。单环杂芳基的代表性实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。双环杂芳基由稠合到苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基的单环杂芳基组成。稠合的双环杂芳基的环烷基或杂环基部分可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。当双环杂芳基含有稠合的环烷基、环烯基或杂环基环时，则双环杂芳基通过双环体系的单环杂芳基部分含有的任何碳原子或氮原子连接到母体分子上。当双环杂芳基是稠合到苯环或单环杂芳基的单环杂芳基时，双环杂芳基通过双环体系内任何碳原子或氮原子连接到母体分子上。双环杂芳基的代表性例子包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氢喹啉-2-基、5,6-二氢喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吡啶基、吡啶基、异喹啉基、萘啶基、嘌呤基、喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5,6,7,8-四氢喹啉-4-基、5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氢并[c][1,2,5]噁二唑基和6,7-二氢并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)酮基。在某些实施例中，稠合双环杂芳基是稠合到苯基环、5元或6元单环环烷基、5元或6元单环环烯基、5元或6元单环杂环基或5元或6元单环杂芳基的5元或6元单环杂芳环，其中稠合的环烷基、环烯基和杂环基可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。

[0172] 本发明中，所用的术语“杂芳基烷基”和“烷基杂芳基”指通过一个烷基附加到母体分子部分的本文所定义的杂芳基。

[0173] 本发明中，所用的术语“杂环基”指单环杂环或双环杂环。该单环杂环是3、4、5、6或7元环，含有至少一个选自O、N和S的杂原子，其中该环为饱和或不饱和，但不是芳族。单环杂环通过单环杂环内含有的任何碳原子或氮原子连接到母体分子上。单环杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶、二氮杂环庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、1,3-二硫戊环基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噁唑啉基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡啶基、吡啶烷基、吡咯基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧硫代吗啉基、噻喃基和三噻烷基。双环杂环是稠合到苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基的单环杂环。双环杂环通过双环体系的单环杂环部分内含有的任何碳原子或氮原子连接到母体分子上。双环杂环基的代表性实例包括但不限于2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、二氢吡啶-1-基、二氢吡啶-2-基、二氢吡啶-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2-基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢-1H-吡啶基、八氢苯并呋喃基。杂环基可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。在某些实施例中，双环杂环基是稠合到苯环、5元或6元单环环烷基、5元或6元单环环烯基、5元或6元单环杂环基或5元或6元单环杂芳基的5元或6元单环杂芳环基环，其特征在于双环杂环基可以任选地被作为独立氧代基或硫基的一个或两个基团取代。

[0174] 本发明中，所用的术语“羟基”指一个-OH基团。

[0175] 本发明中,所用的术语“硝基”指一个-NO<sub>2</sub>基团。

[0176] 本发明中,所用的术语“氧代基”指一个=O基团。

[0177] 本发明中,所用的术语“硫基”指一个=S基团。

[0178] 本发明中,所述的确定了碳数范围的“C<sub>x1</sub>~C<sub>y1</sub>”的取代基(x<sub>1</sub>和y<sub>1</sub>为整数)、如“C<sub>x1</sub>~C<sub>y1</sub>”烷基、“C<sub>x1</sub>~C<sub>y1</sub>”环烷基、“C<sub>x1</sub>~C<sub>y1</sub>”环烯基、“C<sub>x1</sub>~C<sub>y1</sub>”的烷氧基、“C<sub>x1</sub>~C<sub>y1</sub>”烯基、“C<sub>x1</sub>~C<sub>y1</sub>”炔基、“C<sub>x1</sub>~C<sub>y1</sub>”芳基、“C<sub>x1</sub>~C<sub>y1</sub>”杂芳基或“C<sub>x1</sub>~C<sub>y1</sub>”杂环基,均表示未包含取代基的碳数,例如C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>烷基表示未包含取代基的C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>烷基。

[0179] 所谓“任选”、“任选的”或“任选地”的意思是指后续描述的事件或情形可能会也可能不会发生,并且该描述包括事物或情形发生和不发生两种情况。关于任一基团包含一个或多个取代基,本领域一般技术人员均可理解,但不包括不切实际的高位阻、合成上不可行的和/或内在不稳定的取代基。

[0180] 本发明中,所用的术语“药学上可接受的盐”指药学上可接受的与酸或与碱形成的盐和溶剂化物。这类药学上可接受的盐包括但不限于与无机酸形成的盐,如盐酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐、及其类似盐;也包括与有机酸形成的盐,如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、乳酸盐、磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐和链烷酸盐如醋酸盐,HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH其中n为0-4的盐,及其类似盐。类似地,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。本领域的成熟技术人员可识别各种可能用来制备无毒的药学上可接受的盐的合成方法。

[0181] 本发明中,所述的“溶剂化物”如“水合物”,是由溶剂和化合物互相作用形成。术语“化合物”,应该包括了化合物的溶剂化物(包括化合物的水合物)。同样,“盐”也包括了盐的溶剂化物(如盐的水合物)。合适的溶剂化物是药学上可接受的,例如水合物,它包括了单水合物和半水合物。

[0182] 不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0183] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

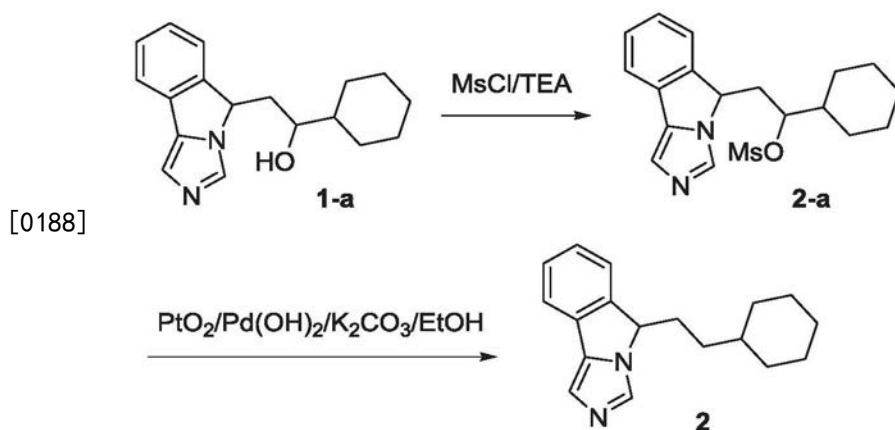
[0184] 本发明中,所述的室温指环境温度,为10℃~35℃。

[0185] 本发明的积极进步效果在于:本发明的稠合咪唑化合物是一种IDO抑制剂,可用于制备治疗癌症、病毒感染、抑郁症、神经变性病症、白内障、器官移植排斥和自身免疫等疾病的药物。

## 具体实施方式

[0186] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。本发明所用的试剂和原料(除了中间体)均为商业管道获得。本发明中所述的室温指环境温度,为10℃~35℃。所有质谱资料均由Agilent 6110测得。所有的核磁资料均由Bruker Avance-400仪器产生。

[0187] 化合物2的合成路线



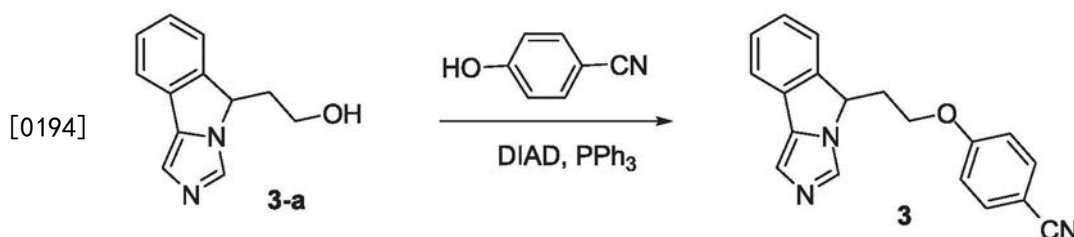
[0189] 化合物2-a的合成

[0190] 将三乙胺 (0.45mL, 3.22mmol), 4-二甲氨基吡啶 (20mg, 0.16mmol) 及甲烷磺酰氯 (0.17mL, 2.20mmol) 先后加入到化合物1-a (1452mg, 1.60mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌1小时, 加入二氯甲烷 (20mL)。将混合物依次用水 (10mL) 和饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得化合物2-a (400mg, 69%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 361.2 [M+H]^+$ 。

[0191] 化合物2的合成

[0192] 在室温下, 将  $\text{Pd(OH)}_2$  (50mg, 0.36mmol), 氧化铂 (50mg, 0.22mmol) 和碳酸钾 (400mg, 2.90mmol) 加入到化合物2-a (260mg, 0.72mmol) 的乙醇 (5mL) 溶液中。将反应混合液在氢气的氛围下于室温搅拌过夜。将反应液经硅藻土过滤, 乙醇淋洗, 减压浓缩。将残余物通过制备HPLC纯化, 得到化合物2 (125mg, 65%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 267.2 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (1H, s), 7.53 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.30-7.41 (2H, m), 7.20-7.29 (1H, m), 7.18 (1H, s), 5.15 (1H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 2.06-2.21 (1H, m), 1.83-2.03 (1H, m), 1.52-1.75 (5H, m), 1.00-1.34 (6H, m), 0.70-0.93 (2H, m)。

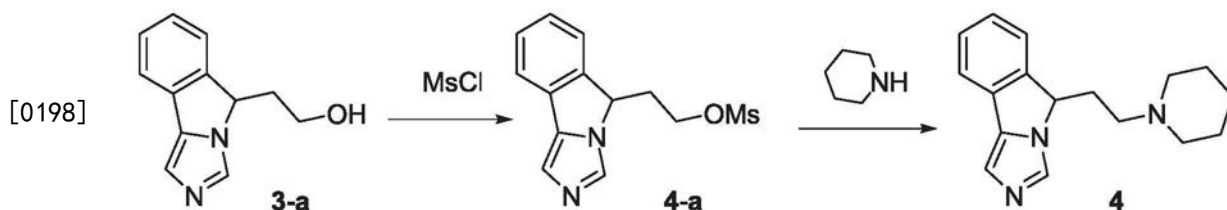
[0193] 化合物3的合成路线



[0195] 化合物3的合成

[0196] 在0℃和氮气氛围下, 将偶氮二甲酸二异丙酯 (61mg, 0.3mmol) 缓慢加入到化合物3-a (参照专利: W02012142237方法制备) (50mg, 0.25mmol), 对氰基苯酚 (30mg, 0.25mmol) 和三苯基膦 (78.6mg, 0.3mmol) 的无水四氢呋喃 (10mL) 溶液中。将反应混合液在室温下搅拌过夜, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得化合物3 (30mg, 40%), 为白色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z = 302.2 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.58-7.60 (m, 3H), 7.52 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 5.58-5.59 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H)。

[0197] 化合物4的合成路线



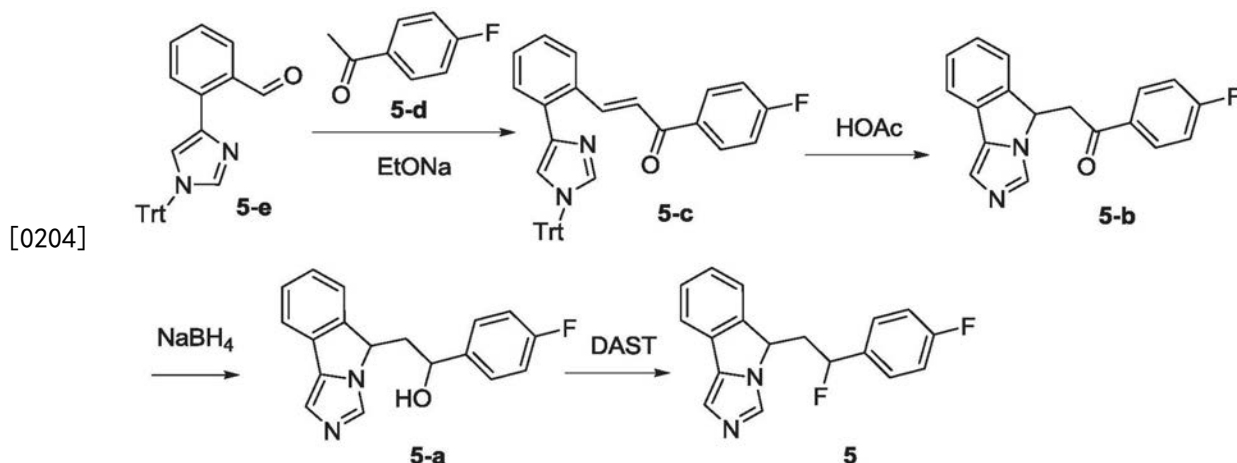
[0199] 化合物4-a的合成

[0200] 将三乙胺 (0.139mL, 1mmol), 4-二甲氨基吡啶 (6.1mg, 0.05mmol) 及甲烷磺酰氯 (68.6mg, 0.6mmol) 先后加入到化合物3-a (100mg, 0.5mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时, 加入冰水 (10mL)。将反应混合物用二氯甲烷 (2×10mL) 萃取。将有机相合并, 依次用水 (5mL) 和饱和食盐水 (5mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得化合物4-a (100mg, 72%), 为白色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z=279.2[M+H]^+$ 。

[0201] 化合物4的合成

[0202] 将化合物4-a (100mg, 0.36mmol), 哌啶 (61.2mg, 0.72mmol), 碳酸钾 (99.3mg, 0.72mmol) 和1,4-二氧六环 (10mL) 的混合溶液加热至80℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化, 得化合物4 (50mg, 52%), 为油状物。LC-MS (ESI) :  $m/z=268.2[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.45 (t, J=4.8Hz, 1H), 2.1-2.51 (m, 8H), 1.55-1.61 (m, 4H), 1.45-1.46 (m, 2H)。

[0203] 化合物5的合成路线



[0205] 化合物5-c的合成

[0206] 将化合物5-d (166mg, 1.2mmol), 乙醇钠的乙醇溶液 (20%, 0.6mL, 1.55mmol) 加入到化合物5-e (参照专利: W02012142237方法制备) (500mg, 1.2mmol) 的四氢呋喃 (6mL) 溶液中。将反应混合液在室温下搅拌过夜, 加入饱和氯化铵水溶液 (5mL)。将反应混合物用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取。将有机相合并, 饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得化合物5-c (671mg), 直接用于下一步反应。

[0207] 化合物5-b的合成



[0208] 将化合物5-c (671mg), 甲醇 (6mL), 醋酸 (1.5mL) 的混合物在90℃下搅拌过夜, 减压浓缩。将剩余物用饱和碳酸氢钠水溶液调至碱性, 用二氯甲烷萃取。将有机层合并, 用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过制备TLC分离纯化, 得到化合物5-b (79mg, 两步22%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 293.2 [M+H]^+$ 。

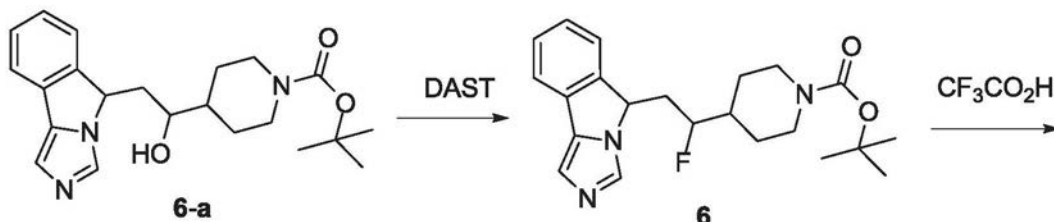
[0209] 化合物5-a的合成

[0210] 在常温下, 将硼氢化钠 (25mg, 0.66mmol) 加入到化合物5-b (79mg, 0.27mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中。将反应液在室温下搅拌2小时, 加入饱和氯化铵水溶液 (5mL), 用二氯甲烷萃取。将有机层合并, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过制备TLC分离纯化, 得到化合物5-a (55mg, 70%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 295.2 [M+H]^+$ 。

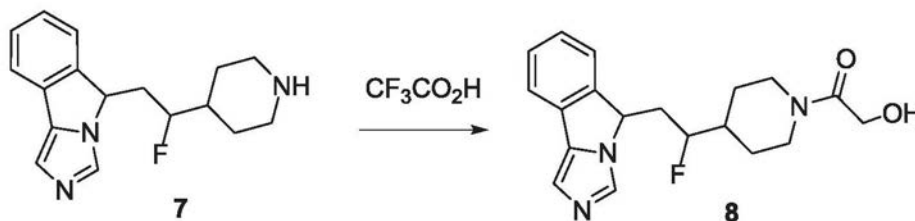
[0211] 化合物5的合成

[0212] 在冰水浴冷却下, 往化合物5-a (50mg, 0.17mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中慢慢加入DAST (35 $\mu$ L)。将反应混合液在室温下搅拌1小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL), 用二氯甲烷萃取。将有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过制备TLC分离纯化, 得到化合物5 (24mg, 48%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 295.2 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.60-8.02 (1H, m), 7.51-7.61 (1H, m), 7.14-7.49 (6H, m), 7.07 (2H, t,  $J = 8.8$ Hz), 5.61-5.90 (1H, m), 5.31-5.51 (1H, m), 2.60-2.91 (1H, m), 2.01-2.51 (1H, m)。

[0213] 化合物6、化合物7和化合物8的合成路线



[0214]



[0215] 化合物6的合成

[0216] 在冰水浴冷却下, 往化合物6-a (参照专利: W02012142237方法制备) (183mg, 0.48mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中慢慢加入DAST (94 $\mu$ L)。将反应混合液在冰水浴下搅拌1小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL), 用二氯甲烷萃取。将有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过制备TLC分离纯化, 得到化合物6 (84mg, 46%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 286.3 [M+H-100]^+$ 。

[0217] 化合物7的合成

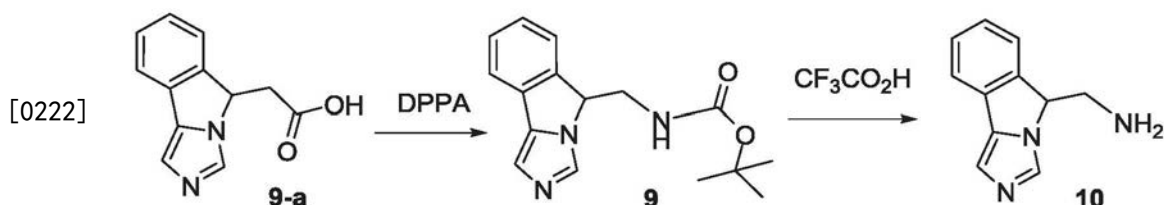
[0218] 在室温下, 将三氟乙酸 (1.5mL) 加入到化合物6 (84mg, 0.22mmol) 的二氯甲烷 (8mL) 溶液中。将反应混合液在室温下搅拌过夜, 用饱和碳酸氢钠水溶液调成碱性, 用二氯甲烷萃取。将有机相用饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过制备HPLC纯化, 得到化合物7 (46mg, 74%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 286.2 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.83-8.01 (1H, m), 7.50-7.69 (1H, m), 7.46-7.56 (1H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 7.27-

7.37 (1H,m), 7.09-7.22 (1H,m), 5.30-5.59 (1H,m), 4.87-5.00 (0.5H,m), 4.34-4.58 (0.5H,m), 3.02-3.20 (1H,m), 2.50-3.02 (4H,m), 1.51-2.50 (6H,m)。

[0219] 化合物8的合成

[0220] 在室温下,将乙醇酸(0.14mmol),EDCI(40mg,0.21mmol),HOBT(25mg,0.18mmol)和NMM(40 $\mu$ L,0.36mmol)加入到化合物7(33mg,0.12mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中。将反应混合液在室温下搅拌过夜,用二氯甲烷稀释。将有机层分离,用饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过制备TLC纯化,得到化合物8(20mg,50%)。LC-MS(ESI): $m/z=344.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.62-7.83(1H,m), 7.48-7.60(1H,m), 7.30-7.46(2H,m), 7.23-7.30(1H,m), 7.11-7.23(1H,m), 5.05-5.44(1H,m), 4.33-4.82(1H,m), 4.02-4.60(2H,m), 3.44-3.64(1H,m), 3.07-3.41(1H,m), 2.80-3.06(2H,m), 2.05-2.24(2H,m), 1.58-2.04(2H,m), 1.13-1.54(2H,m)。

[0221] 化合物9和化合物10的合成路线



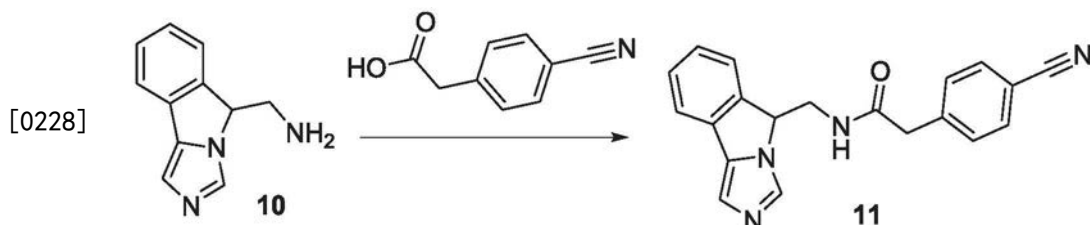
[0223] 化合物9的合成

[0224] 将叠氮磷酸二苯酯(848mg,3.08mmol)和三乙胺(338mg,3.34mmol)加入到化合物9-a(参照专利:W02012142237方法制备)(550mg,2.57mmol)的叔丁醇(5mL)和甲苯(5mL)溶液中。将混合物加热至90 $^{\circ}C$ 搅拌过夜,减压浓缩,然后加入水(20mL)和二氯甲烷(20mL)。将有机相分出,水相用二氯甲烷萃取。将有机相合并,用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过制备TLC纯化,得到化合物9(300mg,41%),为白色固体。LC-MS(ESI): $m/z=286.2[M+H]^+$ 。

[0225] 化合物10的合成

[0226] 将三氟乙酸(1mL)加入到化合物9的二氯甲烷(5mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时,减压浓缩,得到化合物10(50mg,95%),为棕色油状物。LC-MS(ESI): $m/z=186.1[M+H]^+$ 。

[0227] 化合物11的合成路线

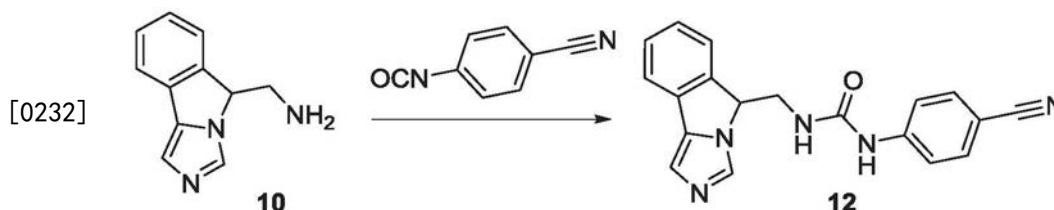


[0229] 化合物11的合成

[0230] 将二异丙基乙基胺(0.28mL,1.62mmol)和2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(462mg,1.21mmol)加入到化合物10(150mg,0.81mmol)和对氰基苯乙酸(157mg,0.97mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜,然后加入水10mL,分出有机相,水相用二氯甲烷萃取。将有机相合并,用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸

钠干燥,减压浓缩。将残余物通过制备TLC纯化,得到化合物11 (200mg,75%),为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z=329.1[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.84 (s,1H),7.59-7.63 (m,3H),7.51 (d,J=7.6Hz,1H),7.43 (t,J=7.6Hz,1H),7.30 (t,J=7.6Hz,1H),7.20 (d,J=8Hz,2H),7.13 (s,1H),5.46 (t,J=4.8Hz,1H),4.12 (dd,J=14Hz,J=4.4Hz,1H),3.76 (dd,J=14Hz,J=5.2Hz,1H),3.49 (s,2H)。

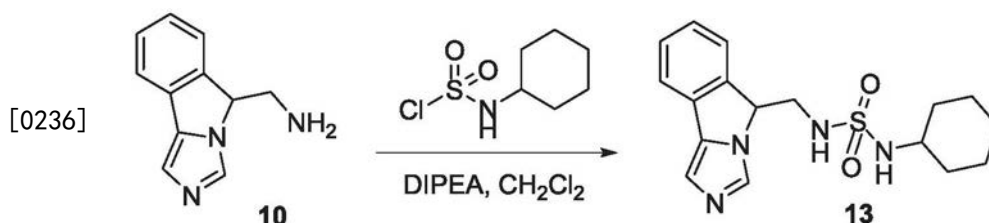
[0231] 化合物12的合成路线



[0233] 化合物12的合成

[0234] 室温下,往化合物10 (50mg,0.27mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三乙胺 (42.3mg,0.417mmol) 和4-氰基苯异氰酸酯 (38.9mg,0.27mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,减压浓缩。将残余物通过制备TLC纯化,得到化合物12 (23mg,26%),为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z=330.1[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.96 (s,1H),7.65 (d,J=8Hz,1H),7.58-7.61 (m,3H),7.51-7.53 (m,2H),7.45 (t,J=7.2Hz,1H),7.36 (t,J=7.6Hz,1H),7.18 (s,1H),5.51 (t,J=4.8Hz,1H),4.12 (dd,J=4.4Hz,J=14.4Hz,1H),3.64 (dd,J=6Hz,J=14.4Hz,1H)。

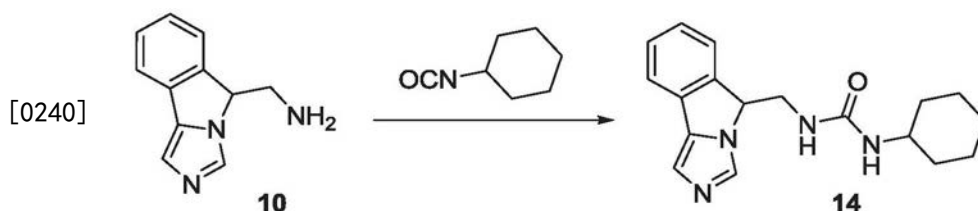
[0235] 化合物13的合成路线



[0237] 化合物13的合成

[0238] 在冰水浴冷却下,往化合物10 (100mg,0.54mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (0.19mL,1.08mmol) 和环己基氨基磺酰氯 (128mg,0.65mmol)。将反应混合液升至室温并搅拌4小时。加入水10mL,分出有机相,水相用二氯甲烷萃取。将有机相合并,用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系:二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得化合物13 (25mg,13%),为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z=346.9[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 8.01 (s,1H),7.64 (d,J=7.6Hz,1H),7.56 (d,J=7.6Hz,1H),7.45 (t,J=7.2Hz,1H),7.35 (t,J=7.2Hz,1H),7.18 (s,1H),5.46 (q,J=4Hz,1H),3.71 (dd,J<sub>1</sub>=14Hz,J<sub>2</sub>=4.4Hz,1H),3.14 (dd,J<sub>1</sub>=14Hz,J<sub>2</sub>=8.8Hz,1H),2.99-3.03 (m,1H),1.59-1.97 (m,5H),1.15-1.35 (m,5H)。

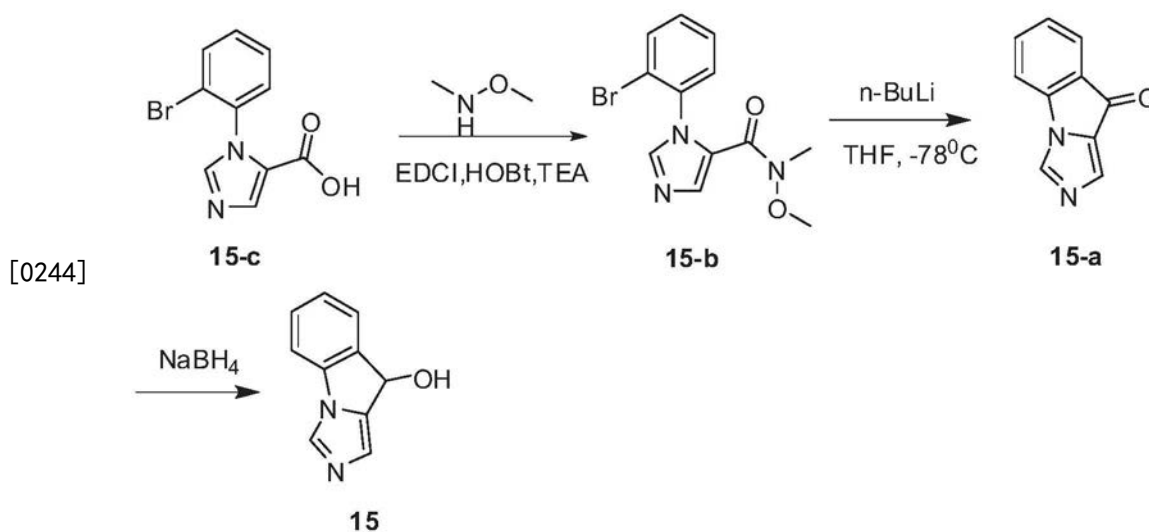
[0239] 化合物14的合成路线



[0241] 化合物14的合成

[0242] 按照制备化合物12的方法制备,使用环己基异氰酸酯,获得化合物14(30mg, 18%),为油状物。LC-MS (ESI):  $m/z=311.2 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.82 (s, 1H), 7.57 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39 (t,  $J=8$ Hz, 1H), 7.29 (t,  $J=8$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.34-5.37 (m, 1H), 3.88-3.93 (dd,  $J_1=14.4$ Hz,  $J_2=4.4$ Hz, 1H), 3.39-3.44 (dd,  $J_1=6.4$ Hz,  $J_2=2.8$ Hz, 2H), 1.08-1.81 (m, 10H)。

[0243] 化合物15的合成路线



[0245] 化合物15-b的合成

[0246] 将商购的化合物15-c (2.28g, 8.55mmol), N-甲氧基-N-甲胺 (1.67g, 17.11mmol), HOBt (1.15g, 8.55mmol), 三乙胺 (5.96mL, 51.3mmol), EDCI.HCl (3.28g, 17.11mmol) 溶于二氯甲烷 (80mL) 中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用二氯甲烷 (100mL) 稀释。将混合物用水 (80mL  $\times$  2) 洗涤,分出有机相。将有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系:二氯甲烷/乙酸乙酯=3/1)纯化,得化合物15-b (2.2g, 83.0%)。LC-MS (ESI):  $m/z=312.0 [M+H]^+$ 。

[0247] 化合物15-a的合成

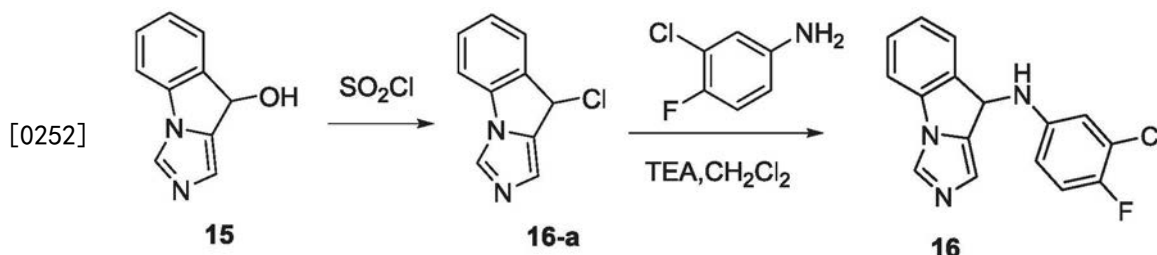
[0248] 将化合物15-b (2.28g, 8.55mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液冷却到 $-78^\circ C$ ,慢慢滴加正丁基锂的四氢呋喃溶液 (2.5mol/L, 3.12mL, 7.81mmol),将反应液在 $-78^\circ C$ 下搅拌1小时。往反应液中慢慢加入饱和的氯化铵溶液 (60mL)。将混合液用乙酸乙酯 (80mL  $\times$  2) 萃取。将有机相合并,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系:二氯甲烷/乙酸乙酯=3/1)纯化,得化合物15-a (1.1g, 90.9%)。LC-MS (ESI):  $m/z=171.1 [M+H]^+$ 。

[0249] 化合物15的合成

[0250] 将化合物15-a (627mg, 3.69mmol) 的乙醇 (15mL) 溶液冷却到 $0^\circ C$ ,慢慢加入硼氢化钠 (280mg, 7.38mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时,然后加入水50mL,分出有机相,

水相用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取。将有机相合并,用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系:二氯甲烷/乙酸乙酯=1/2)纯化,得化合物15 (538mg,84.8%)。LC-MS (ESI) :m/z=173.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0251] 化合物16的合成路线



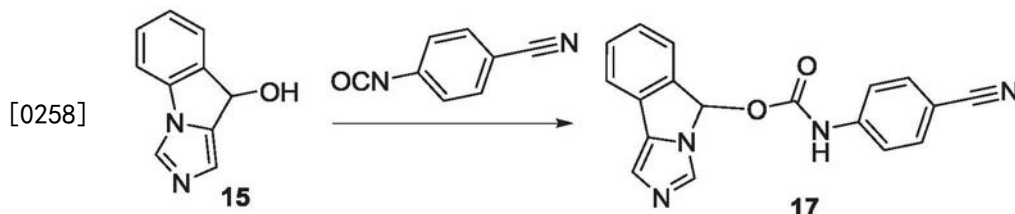
[0253] 化合物16-a的合成

[0254] 在冰水浴冷却下,往化合物15 (100mg,0.58mmol) 的二氯甲烷 (15mL) 溶液中慢慢加入氯化亚砷 (0.21mL,2.91mmol)。将反应液在室温下搅拌2小时,然后减压浓缩,得到化合物16-a (100mg,91%),为黄色固体。LC-MS (ESI) :m/z=192.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0255] 化合物16的合成

[0256] 在冰水浴冷却下,往化合物16-a (50mg,0.26mmol) 和三乙胺 (0.4mL,2.9mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入3-氯-4-氟苯胺 (169mg,1.16mmol)。将反应混合液升至室温并搅拌过夜。用二氯甲烷 (40mL) 稀释。将有机层用水 (30mL×2) 洗涤,分出有机相。将有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过制备HPLC纯化,得到化合物16 (10mg,12.9%)。LC-MS (ESI) :m/z=300.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.91 (1H,s),7.57 (1H,d,J=7.6Hz),7.41-7.45 (2H,m),7.24-7.28 (1H,m),7.01-7.07 (2H,m),6.84-6.86 (1H,m),6.62-6.66 (1H,m),5.67 (1H,d,J=10.0Hz),3.96 (1H,d,J=10.0Hz)。

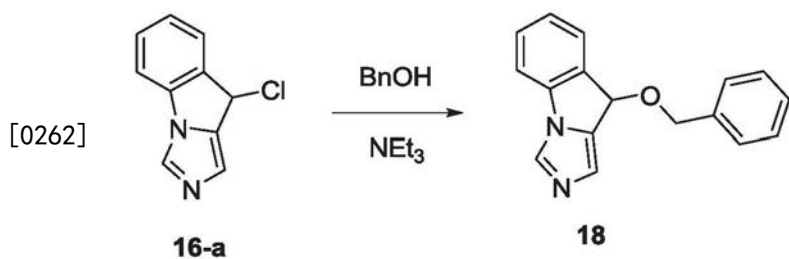
[0257] 化合物17的合成路线



[0259] 化合物17的合成

[0260] 将化合物15 (38mg,0.22mmol),对氰基苯异氰酸酯 (48mg,0.33mmol),三乙胺 (67mg,0.66mmol) 和二氯甲烷 (15mL) 的混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物过滤,滤饼经甲醇回流1小时,过滤,得到化合物17 (35mg,50%),为白色固体。LC-MS (ESI) :m/z=317.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ10.44 (s,1H),8.35 (s,1H),7.80-7.66 (m,6H),7.57-7.52 (m,1H),7.33-7.29 (m,1H),7.12 (s,1H),6.68 (s,1H)。

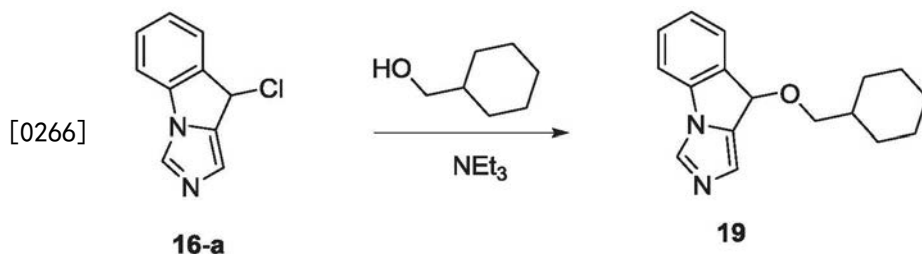
[0261] 化合物18的合成路线



[0263] 化合物18的合成

[0264] 将化合物16-a (50mg, 0.26mmol), 苄醇 (142mg, 1.32mmol), 三乙胺 (80mg, 0.79mmol) 和二氯甲烷 (15mL) 的混合物回流2小时, 然后减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得化合物18 (35mg, 51%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 263.1 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 8H), 7.17 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.55 (d,  $J = 1.6$ Hz, 2H)。

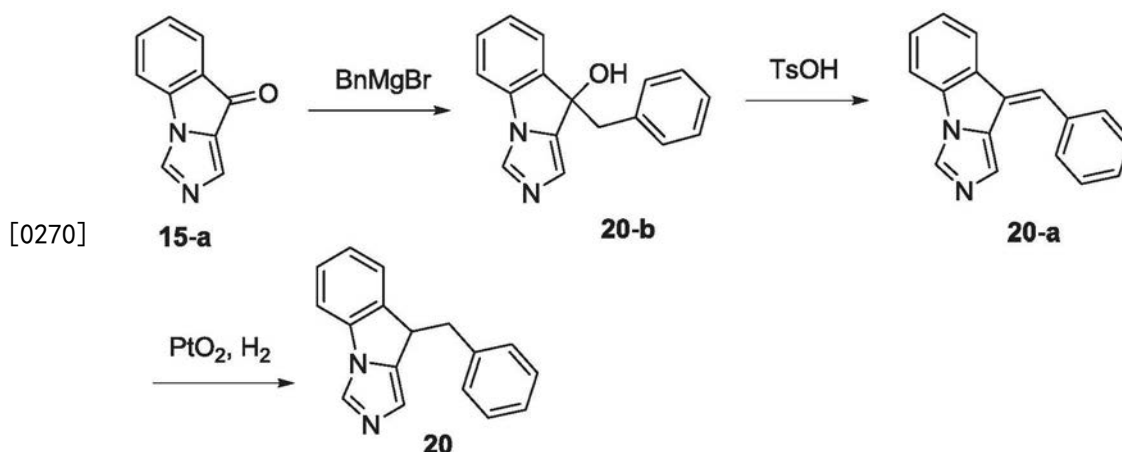
[0265] 化合物19的合成路线



[0267] 化合物19的合成

[0268] 按照制备化合物18的方法制备, 使用环己基甲醇, 获得化合物19 (18mg, 27%), 为油状物。LC-MS (ESI) :  $m/z = 269.2 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 1.78-0.87 (m, 11H)。

[0269] 化合物20的合成路线



[0271] 化合物20-b的合成

[0272] 在冰水浴冷却和氮气保护下, 往化合物15-a (50mg, 0.29mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液中滴加苄基氯化镁 (1mL, 0.88mmol)。将反应混合物升至室温并搅拌2小时, 然后加入饱和氯化铵溶液 (10mL), 用二氯甲烷 (20mL  $\times$  3) 萃取。将有机相合并, 依次用水 (10mL  $\times$  3) 和饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系:

二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得化合物20-b (40mg, 52%)。LC-MS (ESI) :  $m/z=263.1 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48-7.09 (m, 10H), 6.48-6.42 (m, 1H), 3.43 (d,  $J=13.6$ Hz, 1H), 3.08 (d,  $J=13.2$ Hz, 1H)。

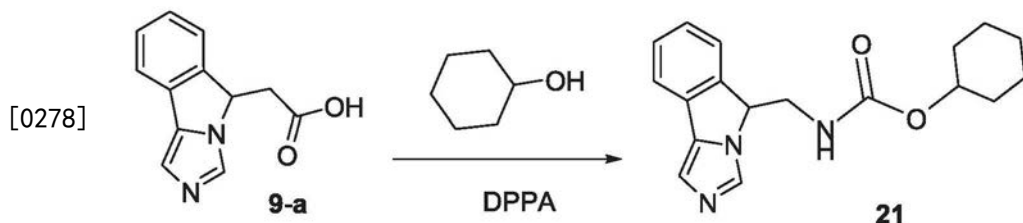
[0273] 化合物20-a的合成

[0274] 将化合物20-b (60mg, 0.23mmol), 一水合对甲基苯磺酸 (72mg, 0.38mmol) 和甲苯 (15mL) 的混合物回流1小时。加入乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得化合物20-a (50mg, 89%)。LC-MS (ESI) :  $m/z=245.1 [M+H]^+$ 。

[0275] 化合物20的合成

[0276] 将化合物20-a (50mg, 0.20mmol), 二氧化铂 (10mg), 乙醇 (15mL) 的混合物在氮气氛围中室温搅拌16小时, 然后过滤, 减压浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得化合物20 (35mg, 70%), 为无色液体。LC-MS (ESI) :  $m/z=247.1 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.40-7.17 (m, 9H), 7.42-7.34 (m, 1H), 6.53 (d,  $J=0.4$ Hz, 1H), 4.32 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H)。

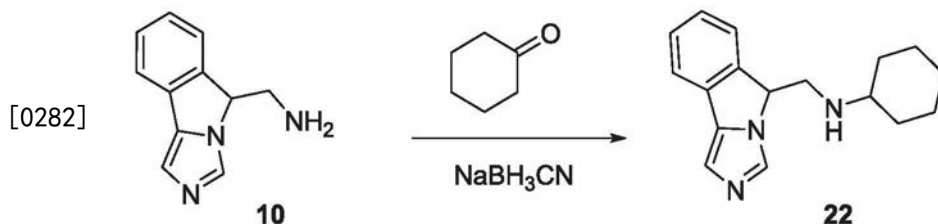
[0277] 化合物21的合成路线



[0279] 化合物21的合成

[0280] 按照制备化合物9的方法制备, 使用环己醇, 获得化合物21 (30mg, 20%), 为油状物。LC-MS (ESI) :  $m/z=312.0 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.62 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.52 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.43 (t,  $J=7.6$ , 1H), 7.33 (t,  $J=7.6$ , 1H), 7.16 (s, 1H), 5.38-5.42 (m, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 3.85-3.90 (dd,  $J_1=14.4$ ,  $J_2=4.4$ , 1H), 3.41-3.46 (dd,  $J_1=14.4$ ,  $J_2=6.8$ , 1H), 1.28-1.74 (m, 10H)。

[0281] 化合物22的合成路线

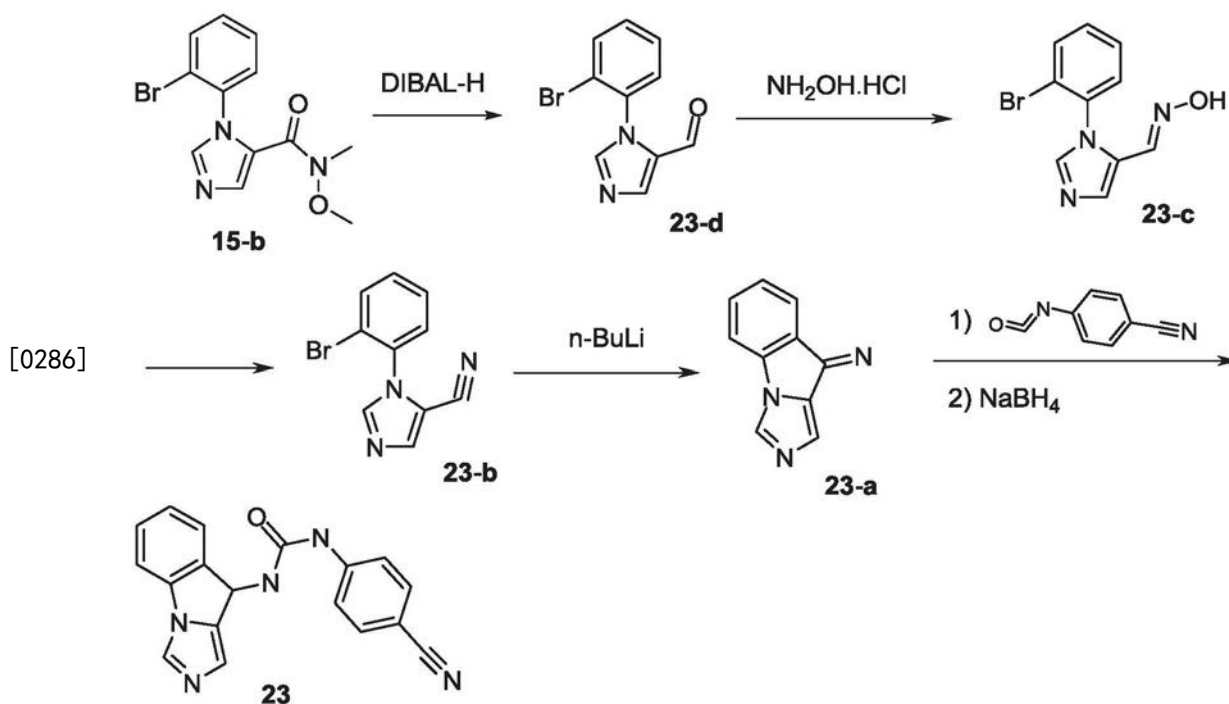


[0283] 化合物22的合成

[0284] 室温下, 往化合物10 (50mg, 0.27mmol), 环己酮 (40mg, 0.405mmol) 和甲醇 (10mL) 的混合物中滴加数滴醋酸。将混合物在室温下搅拌4小时后, 加入氰基硼氢化钠 (34mg, 0.54mmol), 搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 加入二氯甲烷 (20mL) 和水 (10mL), 分出有机层。将有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过制备HPLC纯化, 得到化合物22 (20mg, 28%)。LC-MS (ESI) :  $m/z=268.1 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.61 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.52 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.41 (t,  $J=7.6$ , 1H), 7.32 (t,  $J=7.6$ , 1H),

7.15 (s, 1H), 5.28 (dd,  $J_1=8.4, J_2=4.4, 1H$ ), 3.39 (dd,  $J_1=12.8, J_2=4.4, 1H$ ), 2.84 (dd,  $J_1=12.8, J_2=8.4, 1H$ ), 2.44-2.48 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.06-1.32 (m, 5H)。

[0285] 化合物23的合成路线



[0287] 化合物23-d的合成

[0288] 将二异丁基铝 (1.0M, 6.4mL, 6.4mmol) 于  $-10^{\circ}\text{C}$  下滴加到化合物15-b (1.00g, 3.2mmol) 的干燥四氢呋喃 (20mL) 溶液中, 继续搅拌1小时。撤去冷却浴, 让反应混合物自然升至室温。向反应混合物中加入10毫升乙酸乙酯淬灭反应, 然后加入20毫升饱和酒石酸钾水溶液。将混合物搅拌30分钟, 分出有机层, 水层用乙酸乙酯萃取 (40mL  $\times$  3)。将有机相合并, 经水洗 (40mL  $\times$  1), 饱和食盐水洗 (40mL  $\times$  1), 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得化合物23-d (768mg, 95%), 为白色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z=251.0[M+H]^+$ 。

[0289] 化合物23-c的合成

[0290] 将化合物23-d (753mg, 3.0mmol), 盐酸羟胺 (417mg, 6.0mmol), 乙酸钠 (576mg, 8.0mmol) 和乙醇 (10mL) 的混合物于  $60^{\circ}\text{C}$  下搅拌3小时。将混合物减压浓缩, 向残留物中加入30毫升水, 用乙酸乙酯萃取 (30mL  $\times$  3)。将有机层合并, 经水洗 (20mL  $\times$  1), 饱和食盐水洗 (20mL  $\times$  1), 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 得化合物23-c (770mg, 96%), 为白色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z=264[M+H]^+$ 。

[0291] 化合物23-b的合成

[0292] 将化合物23-c (740mg, 2.8mmol), CDI (1.36g, 8.4mmol) 和干燥四氢呋喃 (20mL) 的混合物于  $60^{\circ}\text{C}$  下搅拌3小时。将混合物减压浓缩, 向残留物中加入20毫升水, 乙酸乙酯萃取 (30mL  $\times$  3)。将有机层合并, 经水洗 (20mL  $\times$  1), 饱和食盐水洗 (20mL  $\times$  1), 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 纯化, 得化合物23-b (620mg, 89%), 为白色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z=248[M+H]^+$ 。

[0293] 化合物23-a的合成

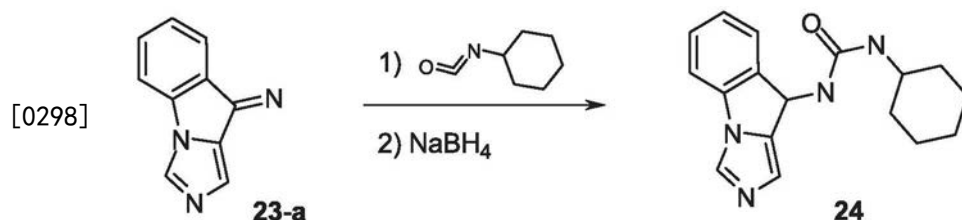


[0294] 在-78℃和氮气保护下,将正丁基锂溶液(2.5M,1.0mL,2.5mmol)滴加到化合物23-b(500mg,2.0mmol)的干燥四氢呋喃(20mL)溶液中,继续于-78℃下搅拌1小时。向混合物中加入10毫升氯化铵水溶液,经乙酸乙酯萃取(30mL×3)。将有机层合并,经水洗(20mL×1),饱和食盐水洗(20mL×1),减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系:二氯甲烷/甲醇=80/1)纯化,得化合物23-a(200mg,59%),为褐色固体。LC-MS(ESI): $m/z=170[M+H]^+$ 。

[0295] 化合物23的合成

[0296] 将化合物23-a(50mg,0.30mmol),对氰基苯基异氰酸酯(52mg,0.36mmol)和四氢呋喃(40mL)的混合物于室温下搅拌10小时,然后向反应液中加入硼氢化钠(23mg,0.60mmol)和甲醇(3mL)。将反应液在室温下搅拌1小时,用饱和的氯化铵(50mL)稀释,水相用二氯甲烷(50mL×2)萃取。将有机相合并,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过制备HPLC纯化,得到化合物23(40mg,43%)。LC-MS(ESI): $m/z=315.8[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  9.10(1H,s),8.30(1H,s),7.70-7.73(3H,m),7.59-7.67(3H,m),7.47(1H,t,J=7.6Hz),7.21-7.29(2H,m),7.01(1H,s),5.97(1H,d,J=7.6Hz)。

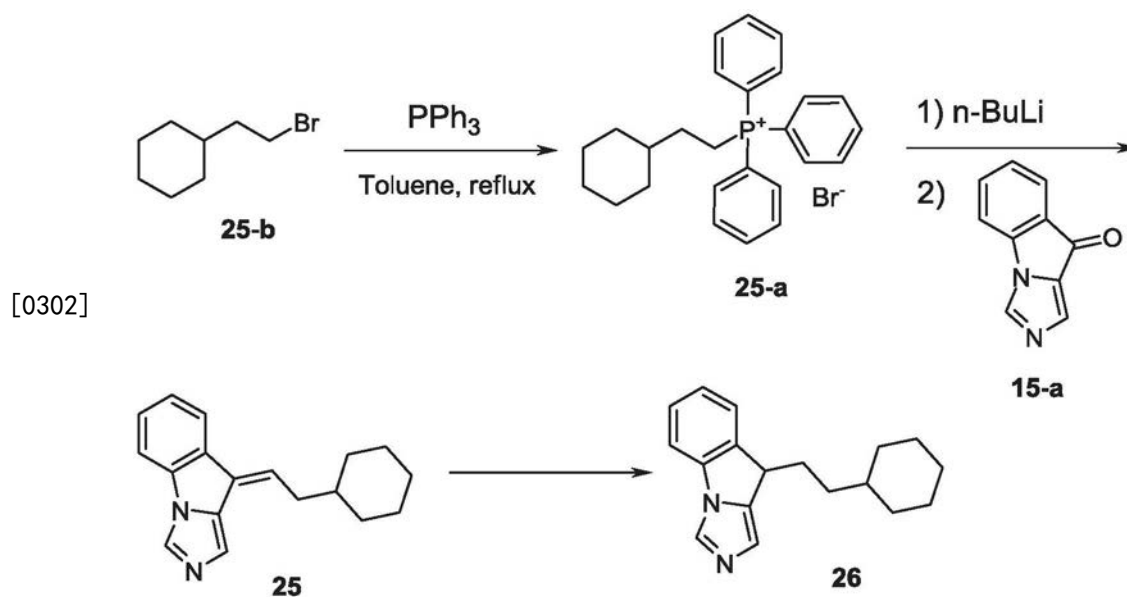
[0297] 化合物24的合成路线



[0299] 化合物24的合成

[0300] 按照制备化合物23的方法制备,使用环己基异氰酸酯,获得化合物24(12mg,13.7%)。LC-MS(ESI): $m/z=296.9[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$  7.82(1H,s),7.62(1H,d,J=7.6Hz),7.32-7.40(2H,m),7.21-7.25(1H,m),7.07(1H,s),6.11(1H,d,J=8.8Hz),4.74(1H,d,J=8.4Hz),4.50(1H,d,J=8.0Hz),3.56-3.58(1H,m),1.95-1.99(2H,m),1.69-1.74(2H,m),1.09-1.41(6H,m)。

[0301] 化合物25,26的合成路线



[0303] 化合物25-a的合成

[0304] 将商购的化合物25-b (0.95g, 5.0mmol), 三苯基膦 (2.62g, 10.0mmol) 和甲苯 (25mL) 的混合物加热回流16小时, 然后冷却至室温。将反应混合物过滤, 将所得固体用乙酸乙酯洗涤, 真空抽干, 得到化合物25-a (1.50g, 66%), 为白色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z = 373 [M+H]^+$ 。

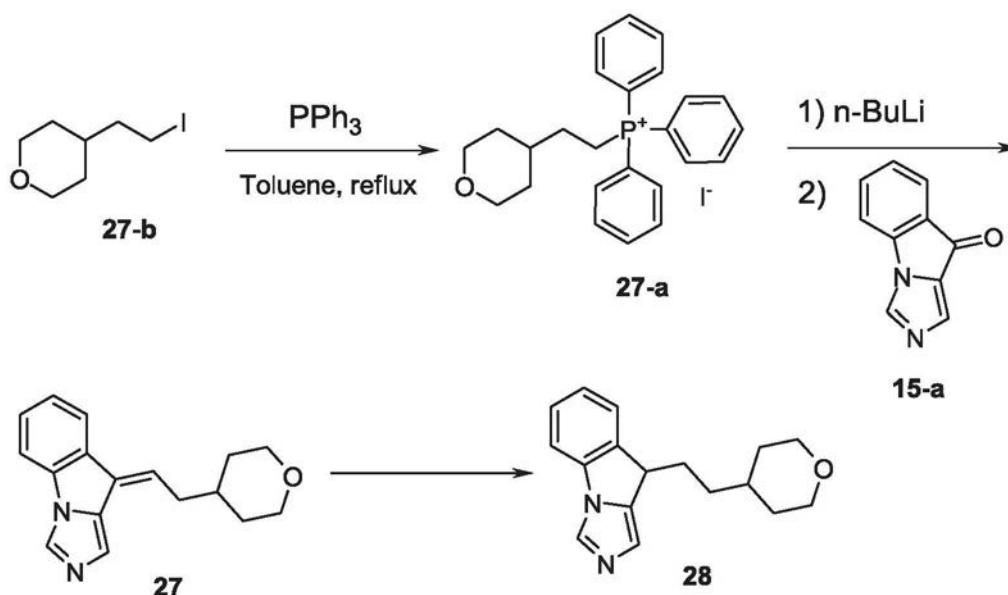
[0305] 化合物25的合成

[0306] 于 $-78^{\circ}\text{C}$ 下, 将正丁基锂溶液 (2.5M in hexane, 0.8mL, 2.0mmol) 滴加到化合物25-a (906mg, 2.0mmol) 和四氢呋喃 (30mL) 混合物中, 然后将反应混合物自然升温至 $0^{\circ}\text{C}$ , 于 $0^{\circ}\text{C}$ 下再反应1小时。将反应混合物重新冷至 $-78^{\circ}\text{C}$ , 加入化合物15-a (170mg, 1.0mmol)。加毕, 将混合物自然升温至室温并反应16小时。向反应液中加入20毫升水, 用乙酸乙酯萃取 (40mL  $\times$  3)。将有机层合并, 用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯/二氯甲烷 = 2/1/1) 纯化, 得到25 (220mg, 83%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 265 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.92 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.47 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 2.45 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.25-1.34 (m, 3H), 1.02-1.12 (m, 2H)。

[0307] 化合物26的合成

[0308] 将化合物25 (53mg, 0.2mmol), 甲醇 (10mL) 和10%钯炭 (20mg) 的混合物于氢气氛 (氢气球) 下反应16小时, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯/二氯甲烷 = 2/1/1) 纯化, 得到26 (35mg, 66%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 267 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.54-1.67 (m, 5H), 1.34-1.40 (m, 2H), 1.11-1.20 (m, 6H)。

[0309] 化合物27, 28的合成路线



[0311] 化合物27-a的合成

[0312] 按照制备化合物25-a的方法制备, 使用商购的化合物27-b, 获得化合物27-a

(980mg, 79%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 375 [M+H]^+$ 。

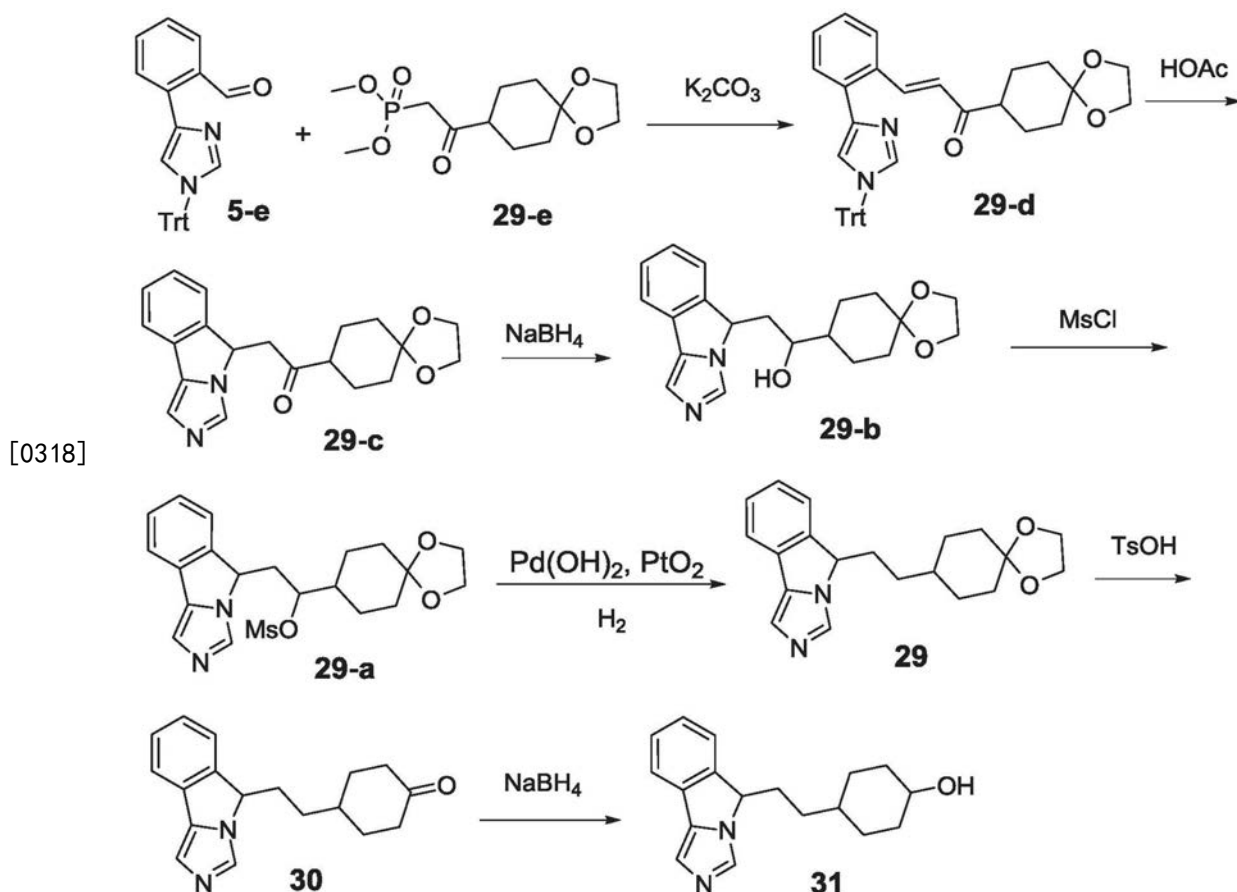
[0313] 化合物27的合成

[0314] 按照制备化合物25的方法制备,使用化合物27-a,获得化合物27 (210mg, 80%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 267 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.45 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 2.52 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.43-1.53 (m, 2H)。

[0315] 化合物28的合成

[0316] 按照制备化合物26的方法制备,使用化合物27,获得化合物28 (30mg, 58%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 269 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 2.03-2.220 (m, 2H), 1.55-1.72 (m, 4H), 1.07-1.23 (m, 3H)。

[0317] 化合物29, 30, 31的合成路线



[0319] 化合物29-d的合成

[0320] 将化合物5-e (540mg, 1.30mmol), 化合物29-e (参照专利:W02012142237方法制备) (400mg, 1.37mmol), 碳酸钾 (360mg, 2.60mmol) 和乙醇 (20mL) 的混合物回流反应1小时。将反应混合物减压浓缩,加入二氯甲烷 (50mL), 依次用水 (20mL×3) 和饱和食盐水 (50mL) 洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。用石油醚和乙酸乙酯将残余物重结晶,得到化合物29-d (590mg, 78%), 为白色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z = 581.2 [M+H]^+$ 。

[0321] 化合物29-c的合成

[0322] 将化合物29-d (590mg, 1.02mmol), 甲醇 (25mL) 和醋酸 (8mL) 的混合物回流16小时。将反应混合物减压浓缩, 加入二氯甲烷 (80mL), 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL), 水 (50mL) 和饱和食盐水 (50mL) 洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=40/1) 纯化, 得到29-c (286mg, 83%), 为淡黄色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z=339.2[M+H]^+$ 。

[0323] 化合物29-b的合成

[0324] 将化合物29-c (286mg, 0.85mmol) 的四氢呋喃 (20mL) 和甲醇 (10mL) 溶液降温至0℃, 分批加入硼氢化钠 (42mg, 1.1mmol), 室温搅拌2小时。加1N HCl淬灭反应, 减压浓缩, 加入二氯甲烷 (50mL), 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL), 水 (30mL) 和饱和食盐水 (30mL) 洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=40/1) 纯化, 得到29-b (257mg, 90%), 为淡黄色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z=341.2[M+H]^+$ 。

[0325] 化合物29-a的合成

[0326] 按照制备化合物2-a的方法制备, 使用化合物29-b, 获得化合物29-a (333mg, 94%), 为淡黄色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z=419.2[M+H]^+$ 。

[0327] 化合物29的合成

[0328] 按照制备化合物2的方法制备, 使用化合物29-a, 获得化合物29 (55mg, 64%)。LC-MS (ESI) :  $m/z=325.2[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.16 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.93-3.88 (m, 4H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 5H)。

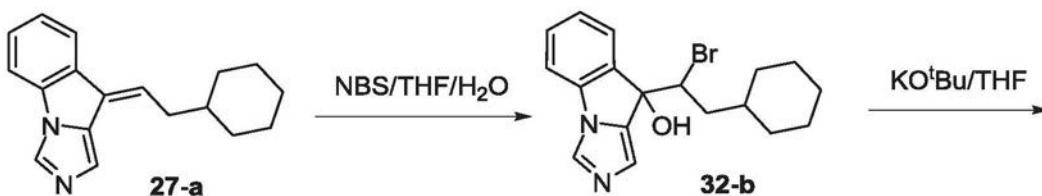
[0329] 化合物30的合成

[0330] 将化合物29 (45mg, 0.14mmol), 一水合对甲苯磺酸 (6mg, 0.03mmol), 丙酮 (20mL) 和水 (1mL) 的混合物在60℃下搅拌反应16小时。将反应混合物减压浓缩, 加入二氯甲烷 (30mL), 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL), 水 (20mL) 和饱和食盐水 (20mL) 洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过制备TLC (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化, 得到化合物30 (37mg, 95%), 为白色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z=281.2[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.72 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.23 (t, J=5.2Hz, 1H), 2.35-2.17 (m, 5H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 4H)。

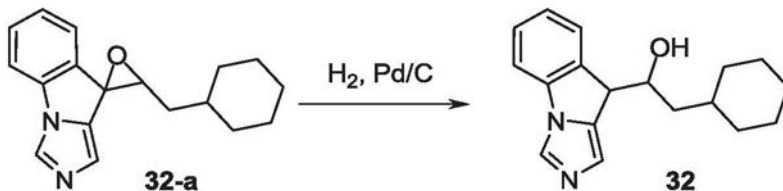
[0331] 化合物31的合成

[0332] 将化合物30 (27mg, 0.10mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 和甲醇 (5mL) 溶液降温至0℃, 加入硼氢化钠 (8mg, 0.19mmol), 室温搅拌2小时。加1N HCl淬灭反应, 将反应混合物减压浓缩, 加入二氯甲烷 (20mL), 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL), 水 (20mL) 和饱和食盐水 (20mL) 洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过制备TLC (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化, 得到化合物31 (15mg, 56%), 为白色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z=283.2[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.16 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.25-1.05 (m, 4H), 0.95-0.70 (m, 2H)。

[0333] 化合物32的合成路线



[0334]



[0335] 化合物32-b的合成

[0336] 于0℃下,将NBS (71mg, 0.4mmol) 加入到化合物27-a (106mg, 0.4mmol), THF (20mL) 和水 (4mL) 的混合物中,继续搅拌一小时。向反应物中加入20毫升水,将混合物用乙酸乙酯萃取 (30mL × 3)。将有机层合并,经水洗 (20mL × 1), 饱和食盐水洗 (20mL × 1), 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇 = 30/1) 纯化, 得到化合物32-b (80mg, 55%)。LC-MS (ESI) : m/z = 361 [M+H]<sup>+</sup>。

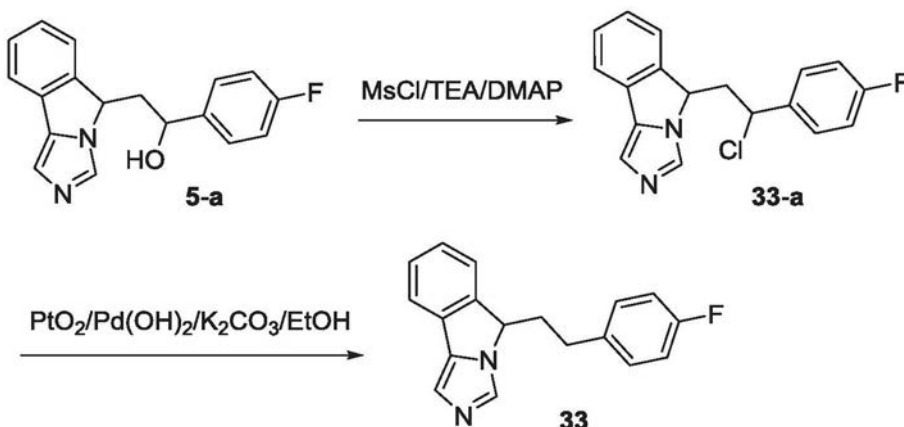
[0337] 化合物32-a的合成

[0338] 于0℃下,将叔丁醇钾 (37mg, 0.33mmol) 加入到化合物32-b (80mg, 0.22mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中,继续反应1小时。减压浓缩,将残余物用30毫升乙酸乙酯稀释后,经水洗 (20mL × 1), 饱和食盐水洗 (20mL × 1)。将有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到化合物32-a (51mg, 83%)。LC-MS (ESI) : m/z = 281 [M+H]<sup>+</sup>。

[0339] 化合物32的合成

[0340] 将10%钯炭 (20mg) 加入到化合物32-a (51mg, 0.18mmol) 的乙酸乙酯 (10mL) 溶液中,于氢气氛 (氢气球) 下反应16小时。将反应混合物过滤,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇 = 40/1) 纯化, 得到化合物32 (12mg, 23%)。LC-MS (ESI) : m/z = 283 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.96 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.36-7.343 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 5H), 1.34-1.54 (m, 2H), 1.08-1.28 (m, 6H)。

[0341] 化合物33的合成路线



[0342]

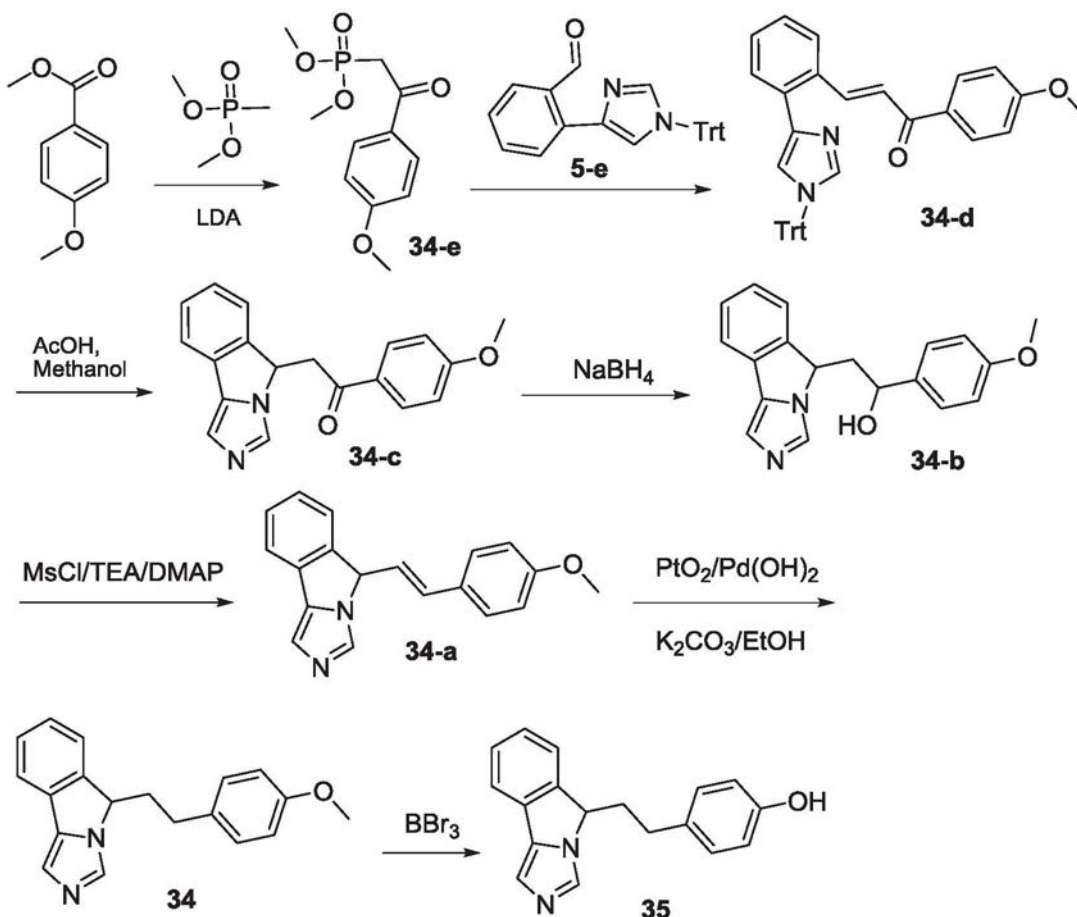
[0343] 化合物33-a的合成

[0344] 于0℃下,将三乙胺(0.13mL,0.92mmol),4-二甲氨基吡啶(7.5mg,0.06mmol)及甲烷磺酰氯(84.1mg,0.73mmol)先后加入到化合物5-a(180mg,0.61mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌4小时,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系:二氯甲烷/甲醇=40/1)纯化,得化合物33-a(150mg,78%)。LC-MS(ESI): $m/z=312.8[M+H]^+$ 。

[0345] 化合物33的合成

[0346] 在室温下,将Pd(OH)<sub>2</sub>(6.7mg,0.048mmol),氧化铂(11mg,0.048mmol)和碳酸钾(265mg,1.92mmol)加入到化合物33-a(150mg,0.48mmol)的乙醇(10mL)溶液中。将反应混合液在氢气的氛围下于室温搅拌48小时。将反应液经硅藻土过滤,乙醇淋洗,减压浓缩。将残余物通过制备HPLC纯化,得到化合物33(60mg,45%)。LC-MS(ESI): $m/z=278.9[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.94(s,1H),7.63(d,J=7.6,1H),7.51(d,J=7.6,1H),7.43(t,J=7.6,1H),7.34(t,J=7.6,1H),7.18(s,1H),7.07-7.12(m,2H),6.92-6.97(m,2H),5.42-5.44(m,1H),2.53-2.57(m,1H),2.33-2.44(m,3H)。

[0347] 化合物34,35的合成路线



[0348]

[0349] 化合物34-e的合成

[0350] 将4-甲氧基苯甲酸甲酯(2g,12.04mmol)和甲基膦酸二甲酯(1.64g,13.24mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液在氮气保护下冷却至-5℃。滴加入LDA(2M in THF,18.05mL,36.1mmol),保持反应体系低于0℃。加毕,反应物在0℃下搅拌4小时。用5M HCl小心淬灭反应至pH=4。将混合物以乙酸乙酯(20mL×2)萃取,有机相分别用水(10mL×1)和饱和食盐水

(10mL×1)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩,得化合物34-e (2.2g,71%)为微黄油状物。LC-MS (ESI):m/z=259.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0351] 化合物34-d的合成

[0352] 按照制备化合物29-d的方法制备,使用化合物34-e,获得化合物34-d (1.8g,91%)。LC-MS (ESI):m/z=547.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0353] 化合物34-c的合成

[0354] 按照制备化合物29-c的方法制备,使用化合物34-d,获得化合物34-c (0.9g,99%)。LC-MS (ESI):m/z=305.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0355] 化合物34-b的合成

[0356] 按照制备化合物29-b的方法制备,使用化合物34-c,获得化合物34-b (900mg,89%)。LC-MS (ESI):m/z=307.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0357] 化合物34-a的合成

[0358] 于0℃下,将三乙胺(0.61mL,4.41mmol),4-二甲氨基吡啶(36mg,0.29mmol)及甲烷磺酰氯(0.27mL,3.53mmol)先后加入到化合物34-b(900mg,2.94mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌4小时,用水(10mL)淬灭反应,用二氯甲烷(15mL×3)萃取水层。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系:二氯甲烷/甲醇=40/1)纯化,得化合物34-a(200mg,24%)。LC-MS (ESI):m/z=288.8[M+H]<sup>+</sup>。

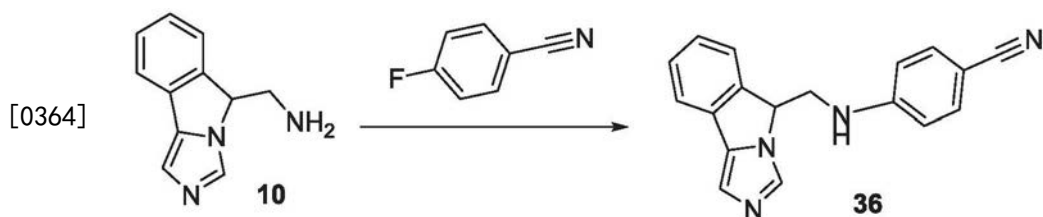
[0359] 化合物34的合成

[0360] 在室温下,将Pd(OH)<sub>2</sub>(9.7mg,0.069mmol),氧化铂(15.8mg,0.069mmol)和碳酸钾(383.4mg,2.77mmol)加入到化合物34-a(200mg,0.69mmol)的乙醇(10mL)溶液中。将反应混合液在氢气的氛围下于室温搅拌48小时。将反应液经硅藻土过滤,乙醇淋洗,减压浓缩。将残余物通过制备HPLC纯化,得到化合物34(120mg,60%)。LC-MS (ESI):m/z=291.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.90(s,1H),7.61(d,J=7.6,1H),7.48(d,J=7.6,1H),7.41(t,J=7.6,1H),7.32(t,J=7.6,1H),7.16(s,1H),7.01(d,J=8.4,2H),6.79(d,J=8.4,2H),5.36(t,J=4.8,1H),3.74(s,3H),2.16-2.50(m,4H)。

[0361] 化合物35的合成

[0362] 在-78℃时,向化合物34(60mg,0.21mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中逐滴加入BBr<sub>3</sub>(103.5mg,0.41mmol)。加完后将混合物逐渐升至室温,搅拌2小时,加入饱和碳酸氢钠水溶液中和至中性,用二氯甲烷(20mL×2)萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系:二氯甲烷/甲醇=40/1)纯化,得化合物35(30mg,52%)。LC-MS (ESI):m/z=277.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.95(s,1H),7.64(d,J=7.6,1H),7.52(d,J=7.6,1H),7.43(t,J=7.6,1H),7.35(t,J=7.6,1H),7.19(s,1H),6.94(d,J=8.8,2H),6.67(d,J=8.8,2H),5.41(m,1H),2.26-2.57(m,4H)。

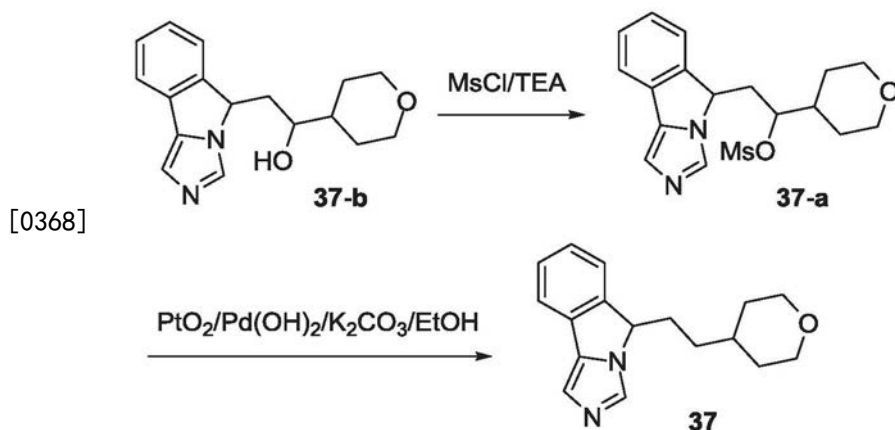
[0363] 化合物36的合成路线



[0365] 化合物36的合成

[0366] 将化合物10 (100mg, 0.54mmol), 对氟苯腈 (78.5mg, 0.65mmol), 二异丙基乙基胺 (0.28mL, 1.62mmol) 和DMSO (2mL) 的混合物在120°C下搅拌过夜, 然后冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (20mL) 和水 (10mL), 分出有机相层。将有机层用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过制备HPLC纯化, 得到化合物36 (15mg, 10%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 286.9 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.2$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 7.2$ , 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.34 (t,  $J = 7.6$ , 1H), 7.20 (s, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.8$ , 2H), 5.55 (dd,  $J_1 = 8$ ,  $J_2 = 4.8$ , 1H), 3.94 (dd,  $J_1 = 14.4$ ,  $J_2 = 4.8$ , 1H), 3.50 (dd,  $J_1 = 14.4$ ,  $J_2 = 8.4$ , 1H)。

[0367] 化合物37的合成路线



[0369] 化合物37-a的合成

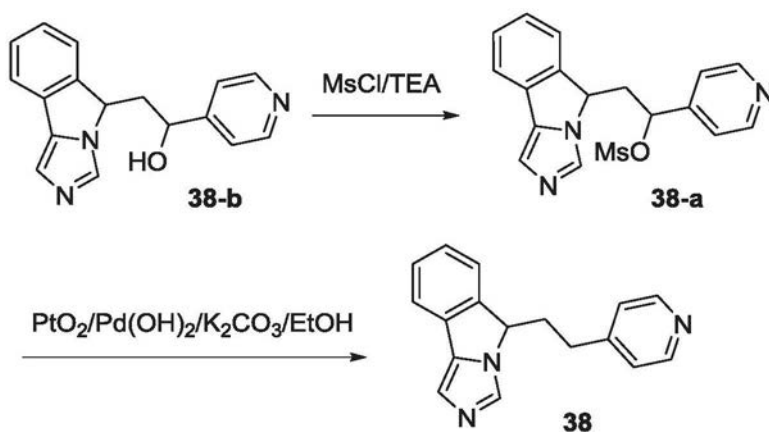
[0370] 按照制备化合物2-a的方法制备, 使用化合物37-b (参照专利: W02012142237方法制备), 获得化合物37-a (200mg, 78%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 263.1 [M+H]^+$ 。

[0371] 化合物37的合成

[0372] 按照制备化合物2的方法制备, 使用化合物37-a, 获得化合物37 (15mg, 41%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 269.0 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.92 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.2$ , 1H), 7.48 (d,  $J = 7.2$ , 1H), 7.41 (t,  $J = 7.2$ , 1H), 7.33 (t,  $J = 7.2$ , 1H), 7.16 (s, 1H), 5.39 (t,  $J = 5.2$ , 1H), 3.85-3.89 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 2H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.07-1.20 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 2H)。

[0373] 化合物38的合成路线





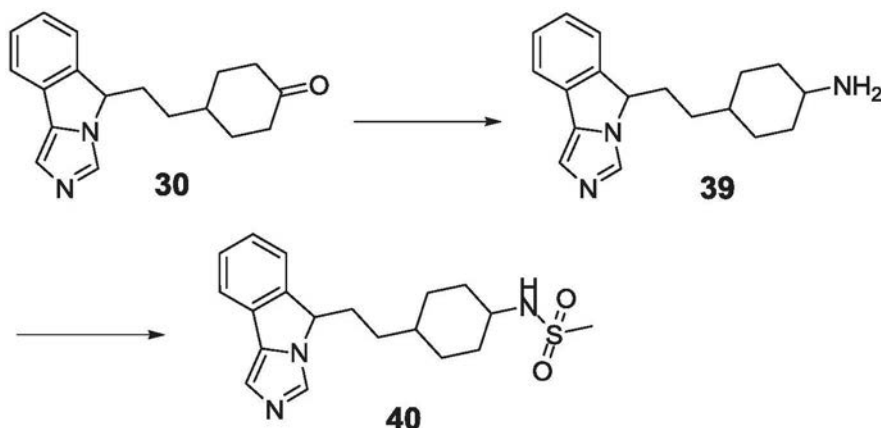
[0375] 化合物38-a的合成

[0376] 按照制备化合物2-a的方法制备,使用化合物38-b(参照专利:W02012142237方法制备),获得化合物38-a(190mg,49.5%),为黄色固体。LC-MS (ESI): $m/z=356.1[M+H]^+$ 。

[0377] 化合物38的合成

[0378] 按照制备化合物2的方法制备,使用化合物38-a,获得化合物38(40mg,54.2%)。LC-MS (ESI): $m/z=262.0[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.46(d, $J=5.6$ Hz,2H),7.75(s,1H),7.57(d, $J=7.6$ Hz,1H),7.23-7.42(m,4H),7.00(d, $J=5.6$ Hz,2H),5.30-5.31(m,1H),2.31-2.53(m,4H)。

[0379] 化合物39,40的合成路线



[0381] 化合物39的合成

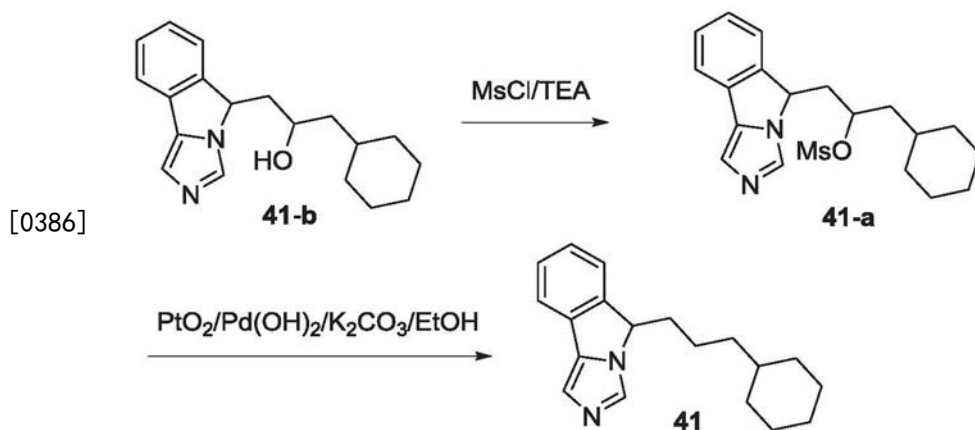
[0382] 将醋酸铵(138mg,1.79mmol)和化合物30(50mg,0.18mmol)的甲醇溶液在室温搅拌20分钟,然后加入氰基硼氢化钠(57mg,0.89mmol),室温搅拌3h。将反应混合物减压浓缩,然后往残余物中加入二氯甲烷(50mL),依次用水(20mL $\times$ 3)和饱和食盐水(20mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。将残余物通过制备HPLC纯化,得到化合物39(15mg,30%),黄色油状液体。LC-MS (ESI): $m/z=282.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.68(s,1H),7.52(d, $J=7.6$ Hz,1H),7.38-7.22(m,3H),7.17(s,1H),5.16(t, $J=5.6$ Hz,1H),2.58-2.52(m,1H),2.14-2.12(m,1H),1.98-1.95(m,1H),1.83-1.61(m,5H),1.13-0.86(m,6H)。

[0383] 化合物40的合成

[0384] 在0 $^{\circ}C$ 下,将甲磺酰氯(37mg,0.32mmol)逐滴加入化合物39(70mg,0.25mmol),三乙胺(50mg,0.50mmol)和二氯甲烷(15mL)的混合物中,室温搅拌2小时。将反应混合物依次用

水 (20mL) 和饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化, 得到化合物 40 (40mg, 45%), 黄色油状液体。LC-MS (ESI) :  $m/z = 360.0 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.71-7.67 (m, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 3H), 2.18-1.92 (m, 3H), 1.79-1.53 (m, 5H), 1.24-0.86 (m, 5H)。

[0385] 化合物 41 的合成路线



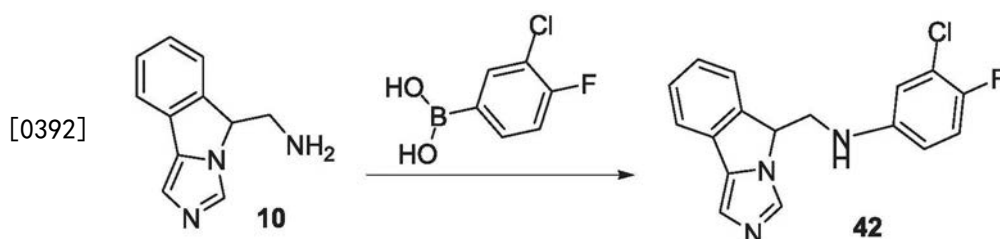
[0387] 化合物 41-a 的合成

[0388] 按照制备化合物 2-a 的方法制备, 使用化合物 41-b (参照专利: W02012142237 方法制备), 获得化合物 41-a (201mg, 79%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 375.2 [M+H]^+$ 。

[0389] 化合物 41 的合成

[0390] 按照制备化合物 2 的方法制备, 使用化合物 41-a, 获得化合物 41 (30mg, 20%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 281.3 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 7.46 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 7.41 (t,  $J = 7.6$ , 1H), 7.33 (t,  $J = 7.6$ , 1H), 7.16 (s, 1H), 5.37 (t,  $J = 5.2$ , 1H), 2.17-2.20 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 5H), 1.08-1.23 (m, 8H), 0.79-0.84 (m, 2H)。

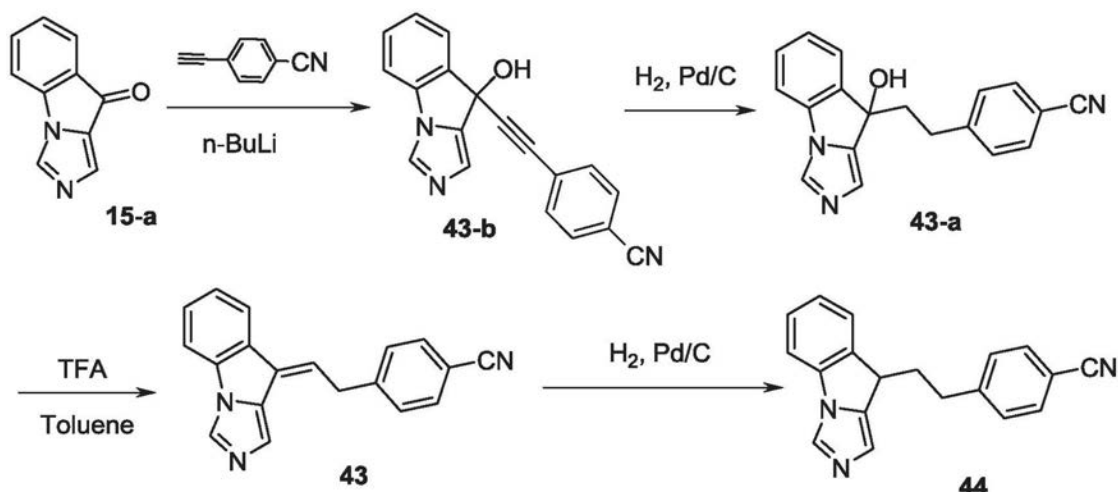
[0391] 化合物 42 的合成路线



[0393] 化合物 42 的合成

[0394] 将化合物 10 (100mg, 0.54mmol), 对氟间氯苯硼酸 (188mg, 1.08mmol) 二氯甲烷 (10mL), 醋酸铜 (10mg, 0.054mmol) 和 4A 分子筛 (100mg) 的混合物在氧气氛围中于室温下搅拌 24 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 经硅藻土过滤。将滤液浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化, 得到化合物 42 (25mg, 14.8%), 为白色固体。LC-MS (ESI) :  $m/z = 313.8 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.73 (s, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 6.99 (t,  $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 6.49-6.53 (m, 1H), 5.37-5.40 (m, 1H), 3.96 (t,  $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H)。

[0395] 化合物43,44的合成路线



[0397] 化合物43-b的合成

[0398] 向溶有商购的对氰基苯乙炔 (254mg, 2.0mmol) 的10毫升干燥四氢呋喃溶液中, 于-78℃下滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.5M, 0.6mL, 1.5mmol)。加毕, 于-78℃下继续搅拌1小时, 然后加入化合物15-a (150mg, 0.88mmol)。1小时后, 向反应混合中加入10毫升饱和氯化铵溶液。乙酸乙酯萃取 (20mL × 3)。将有机相合并, 经水洗 (20mL × 1), 饱和食盐水洗 (20mL × 1), 于减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=50/1) 纯化, 得化合物43-b (230mg, 88%), 为白色固体。LC-MS (ESI) : m/z = 298 [M+H]<sup>+</sup>。

[0399] 化合物43-a的合成

[0400] 向化合物43-b (230mg, 0.77mmol) 的15毫升甲醇溶液中加入10%钯炭 (40mg), 于氢气氛 (氢气球) 下反应3小时。将反应混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到化合物43-a (220mg, 95%)。LC-MS (ESI) : m/z = 302 [M+H]<sup>+</sup>。

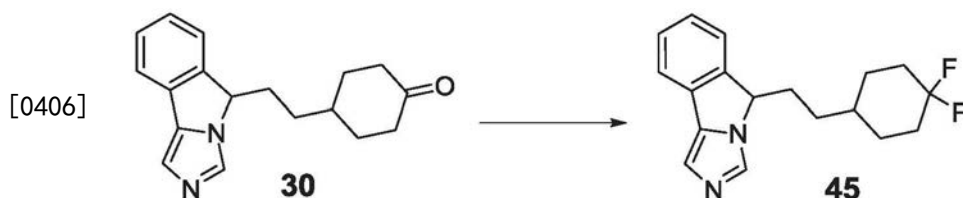
[0401] 化合物43的合成

[0402] 向化合物43-a (170mg, 0.56mmol) 的20毫升甲苯悬浮液中加入三氟乙酸 (0.5mL), 于氮气保护下反应5小时, 减压浓缩。将残留物用二氯甲烷 (20mL) 稀释, 依次经饱和碳酸氢钠水溶液洗, 饱和食盐水洗, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/乙酸乙酯=4/1) 纯化, 得化合物43 (102mg, 64%)。LC-MS (ESI) : m/z = 284 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 6.70 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.01 (d, J = 8.0Hz, 2H)。

[0403] 化合物44的合成

[0404] 向化合物43 (56mg, 0.2mmol) 的10毫升甲醇溶液中加入10%钯炭 (20mg), 于氢气氛 (氢气球) 下反应3小时。将反应混合物过滤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/乙酸乙酯=4/1) 纯化, 得化合物44 (20mg, 36%)。LC-MS (ESI) : m/z = 286 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.19-4.22 (m, 1H), 2.81 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H)。

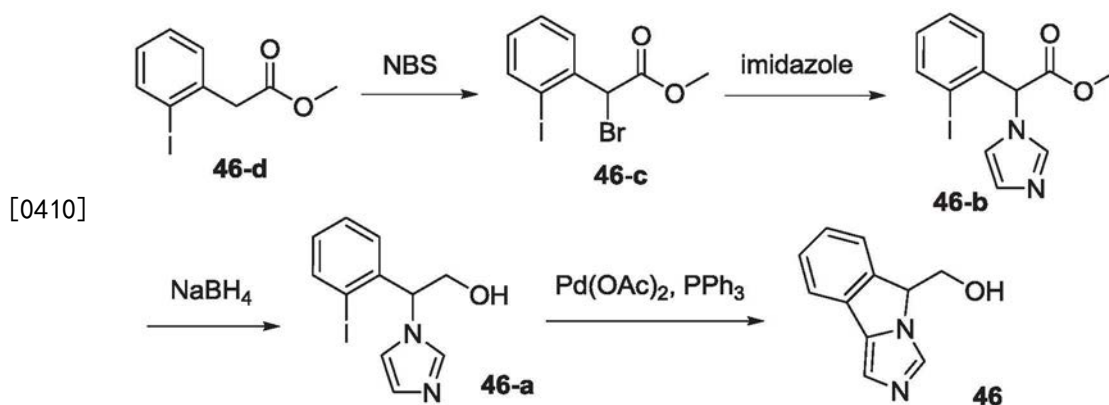
[0405] 化合物45的合成路线



[0407] 化合物45的合成

[0408] 将化合物30 (40mg, 0.14mmol) 的二氯甲烷 (15mL) 溶液降温至 $-20^{\circ}\text{C}$ , 在氮气保护下, 逐滴加入二乙胺基三氟化硫 (115mg, 0.71mmol), 逐渐升至室温, 搅拌16小时。加入饱和碳酸氢钠溶液搅拌半小时, 依次用水 (20mL $\times$ 3) 和饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过制备HPLC纯化, 得到化合物45 (20mg, 46%), 为淡黄色油状液体。LC-MS (ESI):  $m/z=303.1[M+H]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (s, 1H), 7.53 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.23 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 5.19 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.71-1.56 (m, 3H), 1.25-1.10 (m, 6H)。

[0409] 化合物46的合成路线



[0411] 化合物46-c的合成

[0412] 常温下, 分别将NBS (4.64g, 26.08mmol), 过氧化苯甲酰 (527mg, 2.17mmol) 加入到商购的化合物46-d (6g, 21.73mmol) 的四氯化碳 (100mL) 溶液中。反应液在 $80^{\circ}\text{C}$ 下搅拌过夜, 冷却, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯=50/1) 纯化, 得化合物46-c (5.8g, 75%), 为无色液体。

[0413] 化合物46-b的合成

[0414] 将化合物46-c (5.8g, 16.34mmol) 和咪唑 (1.67g, 24.53mmol) 溶于丙酮 (50mL) 中。反应液在 $80^{\circ}\text{C}$ 下搅拌过夜, 冷却, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=50/1) 纯化, 得化合物46-b (2.46g, 44%), 为无色液体。

[0415] 化合物46-a的合成

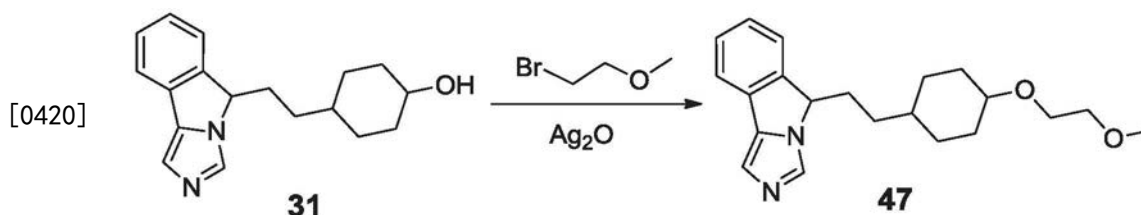
[0416] 在冰水浴下, 将硼氢化钠 (750mg, 19.83mmol) 加入到化合物46-b (1.63g, 4.76mmol) 的四氢呋喃 (18mL) 和乙醇 (27mL) 溶液中。反应液在常温搅拌过夜。加入饱和氯化铵淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=40/1) 纯化, 得化合物46-a (1.27g, 85%), 为无色液体。LC-MS (ESI):  $m/z=314.9[M+H]^+$ 。

[0417] 化合物46的合成

[0418] 氮气保护下, 将化合物46-a (1.27g, 4.04mmol), 醋酸钯 (135mg, 0.60mmol), 三苯基

磷(315mg, 1.20mmol)和二环己基甲胺(1.25g, 6.40mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(75mL)溶液置于95℃下搅拌过夜。反应结束后,加水(10mL)淬灭反应,乙酸乙酯(10mL×3)萃取,饱和食盐水洗涤(20mL×3),无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。将残余物通过制备HPLC纯化,得到化合物46(135mg, 18%),为白色固体。LC-MS (ESI):  $m/z=187.1[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.67 (1H, s), 7.50-7.58 (1H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 7.22-7.31 (1H, m), 7.13 (1H, s), 5.26 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 4.26 (1H, dd, J=4.0, 11.6Hz), 3.72 (1H, dd, J=11.6, 8.0Hz)。

[0419] 化合物47的合成路线

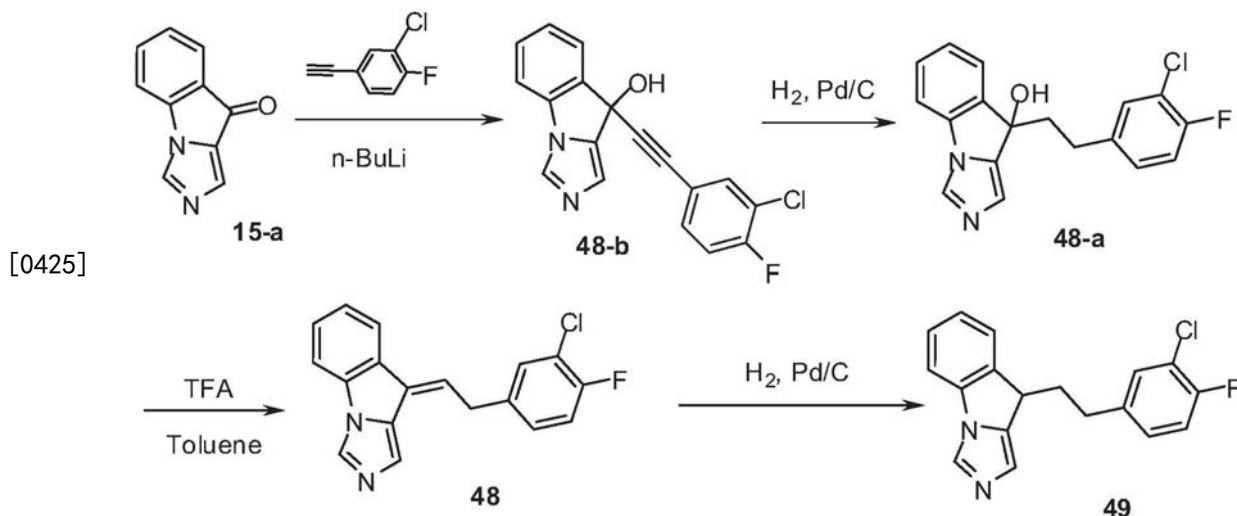


[0421] 化合物47的合成

[0422] 将化合物31(100mg, 0.35mmol), 1-溴-2-甲氧基乙烷(246mg, 1.77mmol), 氧化银(411mg, 1.77mmol)和二氯甲烷(15mL)的混合物回流反应5天。

[0423] 将反应混合物过滤,减压浓缩滤液。将残余物通过制备HPLC纯化,得到化合物47(12.5mg, 10%),为淡黄色油状液体。LC-MS (ESI):  $m/z=341.0[M+H]^+$ 。

[0424] 化合物47,48的合成路线



[0426] 化合物48-b的合成

[0427] 按照制备化合物43-b的方法制备,使用4-氟-3-氯-苯乙炔,获得化合物48-b(248mg, 93%),为白色固体。LC-MS (ESI):  $m/z=325[M+H]^+$ 。

[0428] 化合物48-a的合成

[0429] 按照制备化合物43-a的方法制备,使用化合物48-b,获得化合物48-a(230mg, 95%)。LC-MS (ESI):  $m/z=329[M+H]^+$ 。

[0430] 化合物48的合成

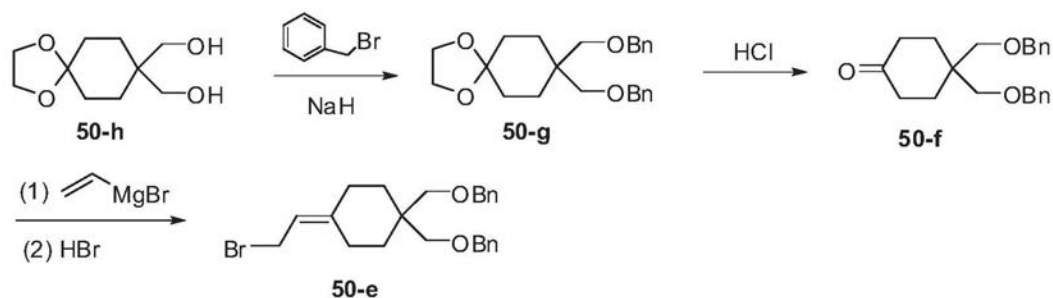
[0431] 按照制备化合物43的方法制备,使用化合物48-a,获得化合物48(186mg, 90%)。LC-MS (ESI):  $m/z=311[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.6Hz, 1H),

7.67 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.20 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.66-6.71 (m, 1H), 3.92 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)。

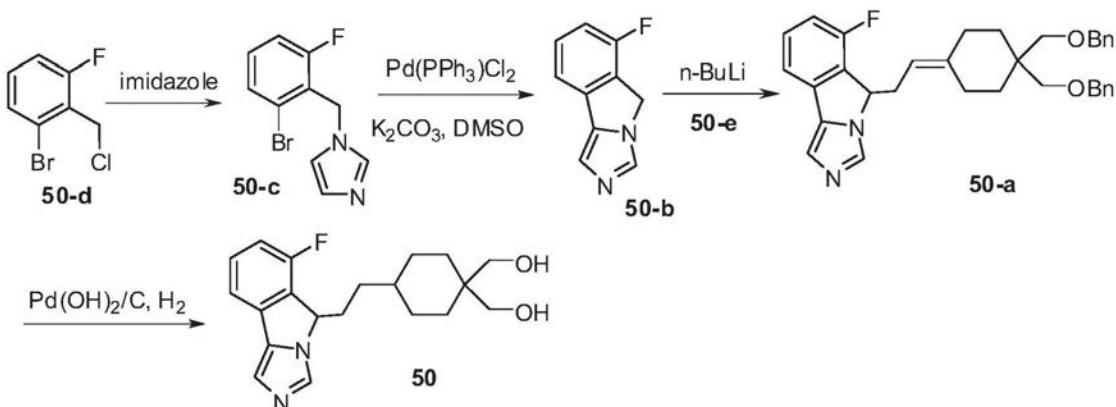
[0432] 化合物49的合成

[0433] 按照制备化合物44的方法制备,使用化合物48,获得化合物49 (36mg, 56%)。LC-MS (ESI) :  $m/z=313[M+H]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 8.21 (s, 1H), 7.62 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 2.69 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.35-2.44 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H)。

[0434] 化合物50的合成路线



[0435]



[0436] 化合物50-g的合成

[0437] 将氢氧化钠 (1.2g, 30mmol) 加入到商购的化合物50-h (2.02g, 10mmol) 的四氢呋喃 (40mL) 和DMF (40mL) 的混合溶液中,搅拌1小时。然后将将苄基溴 (5.12g, 30mmol) 加入到反应混合液中,室温搅拌3小时。将反应混合液用饱和的氯化铵水溶液 (300mL) 萃灭,用乙酸乙酯 (100mL $\times$ 3) 萃取。将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系:石油醚/乙酸乙酯=40/1) 纯化,得化合物50-g (2.9g, 76%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.30 (m, 10H), 4.50 (s, 4H), 3.92 (s, 4H), 3.41 (s, 4H), 1.59 (m, 8H)。

[0438] 化合物50-f的合成

[0439] 将化合物50-g (1.9g, 5mmol) 的四氢呋喃 (40mL) 和浓盐酸 (10mL) 溶液冷却至0 $^\circ\text{C}$ ,搅拌15分钟,后室温搅拌12小时,加入水 (100mL) 稀释,用乙酸乙酯萃取 (100mL $\times$ 3) 萃取。将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系:石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化,得化合物50-f (1.2g, 71%)。LC-MS (ESI) :  $m/z=339[M+H]^+$ 。

**[0440] 化合物50-e的合成**

**[0441]** 将乙烯基溴化镁的四氢呋喃溶液 (6mL, 6mmol) 加入到化合物50-f (1.0g, 3mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中, 室温搅拌3小时。将反应混合物用饱和的氯化铵水溶液 (30mL) 萃灭, 用乙酸乙酯 (100mL × 3) 萃取。将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将石油醚 (30mL) 和二氯甲烷 (3mL) 加入残余物中, 于0℃下搅拌, 将氢溴酸 (5mL) 加入到反应液中, 将反应液缓慢升至室温, 减压浓缩。将残余物用水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10mL × 3) 萃取, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1) 纯化, 得化合物50-e (0.43g, 33.3%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.30 (m, 10H), 5.50 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.50 (s, 4H), 4.0 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.39 (s, 4H), 2.20 (m, 4H), 1.60 (m, 4H)。

**[0442] 化合物50-c的合成**

**[0443]** 将咪唑 (2.04g, 30mmol), 碳酸铯 (13.0g, 40mmol) 加入到商购的化合物50-c (4.46g, 20mmol) 的乙腈溶液 (80mL) 中, 于50℃下反应3小时。将反应混合物减压浓缩, 加入150毫升水, 用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取。将有机相合并, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/4) 纯化, 得化合物50-c (4.10g, 80%)。LC-MS (ESI): m/z = 255 [M+H]<sup>+</sup>。

**[0444] 化合物50-b的合成**

**[0445]** 向100毫升单口瓶中加入化合物50-c (4.00g, 15.7mmol), 双(三苯基膦)氯化钯 (800mg, 1.14mmol), 碳酸钾 (4.33g, 31.4mmol) 以及30毫升干燥二甲基亚砜。反应混合物于氮气保护下于150℃反应3小时。冷至室温, 加水80毫升稀释。乙酸乙酯萃取 (40mL × 3), 将有机相合并, 依次用水 (30mL × 2)、饱和食盐水 (30mL × 1) 洗, 减压浓缩。将残留物经硅胶柱层析纯化 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇 = 60/1) 得到化合物50-b (1.80g, 66%)。LC-MS (ESI): m/z = 175 [M+H]<sup>+</sup>。

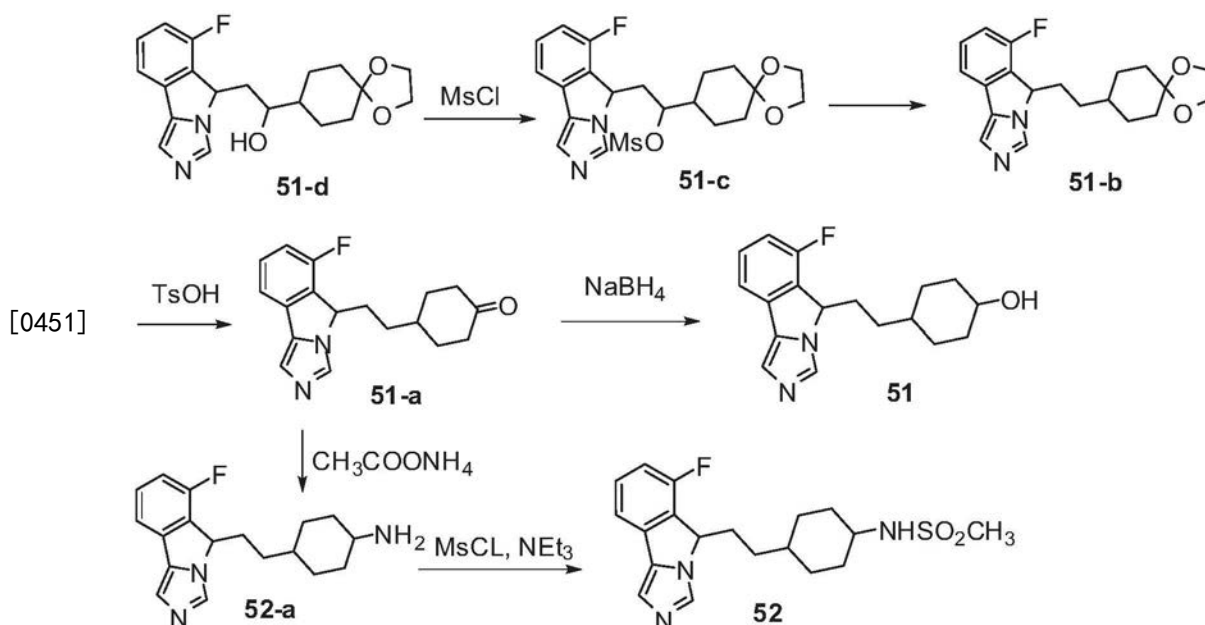
**[0446] 化合物50-a的合成**

**[0447]** 将化合物50-b (0.36g, 2mmol) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液冷却至-78℃, 滴加入正丁基锂的己烷溶液 (2.5M, 0.4mL, 1.0mmol), 在-78℃下搅拌1小时。将化合物50-e (0.43g, 1.0mmol) 加入到反应液中, 在搅拌下将反应液自然升温至室温。将反应混合物用饱和的氯化铵水溶液 (20mL) 萃灭, 乙酸乙酯萃取 (10mL × 3)。将有机相合并, 减压浓缩。将残留物经硅胶柱层析纯化 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1) 得到化合物50-a (0.26g, 50%)。LC-MS (ESI): m/z = 523 [M+H]<sup>+</sup>。

**[0448] 化合物50的合成**

**[0449]** 在1atm氢气下, 将化合物50-a (0.26g, 0.5mmol), 甲醇 (5mL), 稀盐酸 (1mL, 1.0mmol) 和Pd(OH)2/C (0.015g) 的混合物在室温下搅拌6小时, 过滤, 将滤液浓缩, 用乙酸乙酯洗涤, 得到化合物50 (116mg, 67%), 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z = 345 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.95 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.65 (t, J = 4Hz, 1H), 4.24 (t, J = 4Hz, 1H), 4.17 (t, J = 4Hz, 1H), 3.25 (d, J = 4Hz, 1H), 3.10 (d, J = 4Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.40 (m, 4H), 1.0 (m, 2H), 0.78 (m, 4H)。

**[0450] 化合物51, 52的合成路线**



[0452] 化合物51-c的合成

[0453] 按照制备化合物2-a的方法制备,使用化合物51-d(参照专利:W02012142237方法制备),获得化合物51-c(200mg,91%)。LC-MS(ESI): $m/z=436.9[M+H]^+$ 。

[0454] 化合物51-b的合成

[0455] 按照制备化合物2的方法制备,使用化合物51-c,获得化合物51-b(150mg,90%)。LC-MS(ESI): $m/z=343.0[M+H]^+$ 。

[0456] 化合物51-a的合成

[0457] 按照制备化合物30的方法制备,使用化合物51-b,获得化合物51-a(100mg,77%)。LC-MS(ESI): $m/z=299.0[M+H]^+$ 。

[0458] 化合物51的合成

[0459] 按照制备化合物31的方法制备,使用化合物51-a,获得化合物51(10mg,33%)。LC-MS(ESI): $m/z=301.1[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ :7.93(s,1H),7.44-7.48(m,2H),7.20(s,1H),7.03-7.07(m,1H),5.61(t,J=4.4,1H),3.37-3.45(m,1H),2.30-2.38(m,1H),2.16-2.24(m,1H),1.87-1.90(m,2H),1.68-1.70(m,2H),1.06-1.23(m,3H),0.79-0.93(m,4H)。

[0460] 化合物52-a的合成

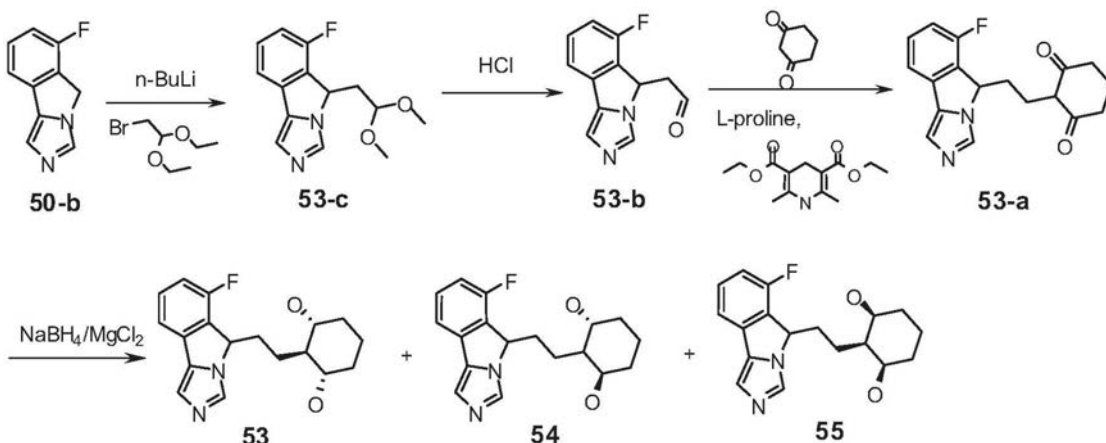
[0461] 按照制备化合物39的方法制备,使用化合物51-a,获得化合物52-a(20mg,28%)。LC-MS(ESI): $m/z=300.1[M+H]^+$ 。

[0462] 化合物52的合成

[0463] 按照制备化合物40的方法制备,使用化合物52-a,获得化合物52(5mg,20%)。LC-MS(ESI): $m/z=378.0[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ :7.94(s,1H),7.45-7.47(m,2H),7.20(s,1H),7.04-7.08(m,1H),5.63(t,J=4.4,1H),3.06-3.12(m,1H),2.92(s,3H),2.31-2.39(m,1H),2.18-2.25(m,1H),1.95-1.99(m,2H),1.70-1.74(m,2H),1.19-1.28(m,2H),1.06-1.11(m,1H),0.84-0.98(m,4H)。

[0464] 化合物53,54,55的合成路线





[0465]

[0466] 化合物53-c的合成

[0467] 按照制备化合物50-a的方法制备,使用商购的溴乙醛缩二乙醇,获得化合物53-c (700mg,60%)。LC-MS (ESI) : $m/z=291$  [M+H]<sup>+</sup>。

[0468] 化合物53-b的合成

[0469] 将4毫升3M的盐酸加入到化合物53-c (700mg,2.41mmol)的四氢呋喃(16mL)溶液中,于40℃搅拌2小时后,加入碳酸氢钠水溶液将PH值调至碱性。将反应混合物用乙酸乙酯萃取(30mL×3)。将有机相合并,依次经水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到化合物53-b (530mg,100%)。LC-MS (ESI) : $m/z=217$  [M+H]<sup>+</sup>。

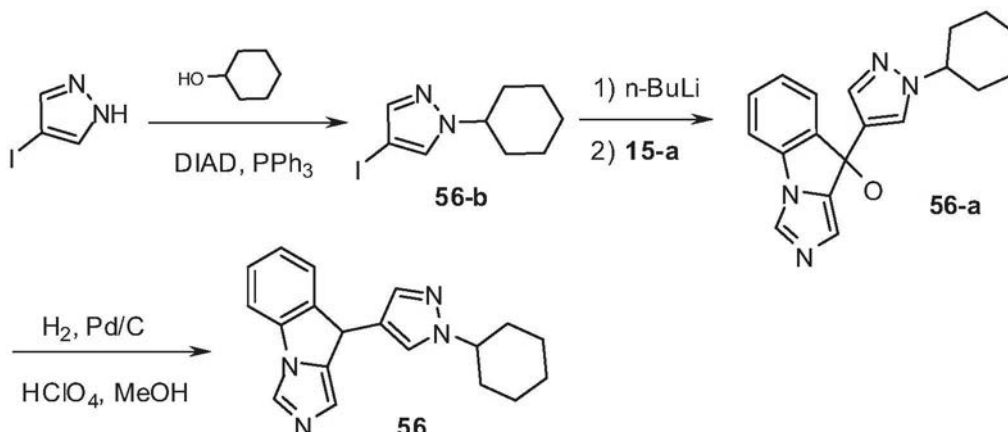
[0470] 化合物53-a的合成

[0471] 向化合物53-b (477mg,2.20mmol),1,3-环己二酮(247mg,2.20mmol)以及1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二甲酸二乙酯(1.11g,4.40mmol)的30毫升二氯甲烷溶液中,加入L-脯氨酸(25mg,0.22mmol),于25℃反应4小时。将反应混合物减压浓缩,残留物经柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=1:2,然后用二氯甲烷/甲醇=25:1)得化合物53-a (286mg,42%)。LC-MS (ESI) : $m/z=313$  [M+H]<sup>+</sup>。

[0472] 化合物53,54,55的合成

[0473] 向化合物53-a (146mg,0.47mmol)的10毫升四氢呋喃溶液中,加入5毫升甲醇,氯化镁(133mg,1.41mmol),硼氢化钠(54mg,1.41mmol),于50℃反应6小时,减压浓缩。将残留物用水(20mL)稀释,乙酸乙酯萃取(30mL×2)。将有机相合并,依次用水,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残留物经制备高效液相色谱分离纯化,得到化合物53,54和55。  
 53:LC-MS (ESI) : $m/z=317$  [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>Cl) : $\delta$ 7.78 (s,1H),7.30~7.38 (m,2H),7.19 (s,1H),6.94 (t,J=8.8Hz,1H),5.42 (t,J=5.2Hz,1H),3.40~3.46 (m,2H),2.43~2.49 (m,1H),2.14~2.22 (m,1H),1.75~1.78 (m,3H),1.24~1.47 (m,6H)。  
 54:LC-MS (ESI) : $m/z=317$  [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>Cl) : $\delta$ 7.80 (s,1H),7.28~7.35 (m,2H),7.09~7.13 (m,1H),6.93 (t,J=8.8Hz,1H),5.35~5.40 (m,1H),4.05~4.09 (m,1H),3.56~3.67 (m,1H),2.35~2.48 (m,1H),1.82~1.97 (m,2H),1.57~1.71 (m,4H),1.24~1.41 (m,4H)。  
 55:LC-MS (ESI) : $m/z=317$  [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>Cl) : $\delta$ 7.71 (s,1H),7.29~7.37 (m,2H),7.10 (s,1H),6.95 (t,J=8.8Hz,1H),5.40~5.43 (m,1H),3.93~3.98 (m,1H),3.87~3.89 (m,1H),2.35~2.44 (m,1H),2.07~2.13 (m,1H),1.95~2.17 (m,1H),1.88~1.96 (m,2H),1.56~1.67 (m,2H),1.40~1.47 (m,3H),1.28~1.32 (m,1H)。

## [0474] 化合物56的合成路线



[0475]

## [0476] 化合物56-b的合成

[0477] 将4-碘吡唑 (970mg, 5.0mmol), 三苯基膦 (1.83g, 7.0mmol), 以及环己醇 (800mg, 8.0mmol) 的20毫升四氢呋喃溶液冷却至0℃, 加入偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD) (1.41g, 7.0mmol)。加毕, 反应混合物自然升温至室温, 搅拌18小时, 减压浓缩。向残留物中加入60毫升水, 用乙酸乙酯萃取 (40mL × 3)。将有机相合并, 经水洗 (20mL × 1), 饱和食盐水洗 (20mL × 1), 减压浓缩。将残留物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 75:1), 得到白色固体产物56-b (600mg, 43%)。LC-MS (ESI) : m/z = 277 [M+H]<sup>+</sup>。

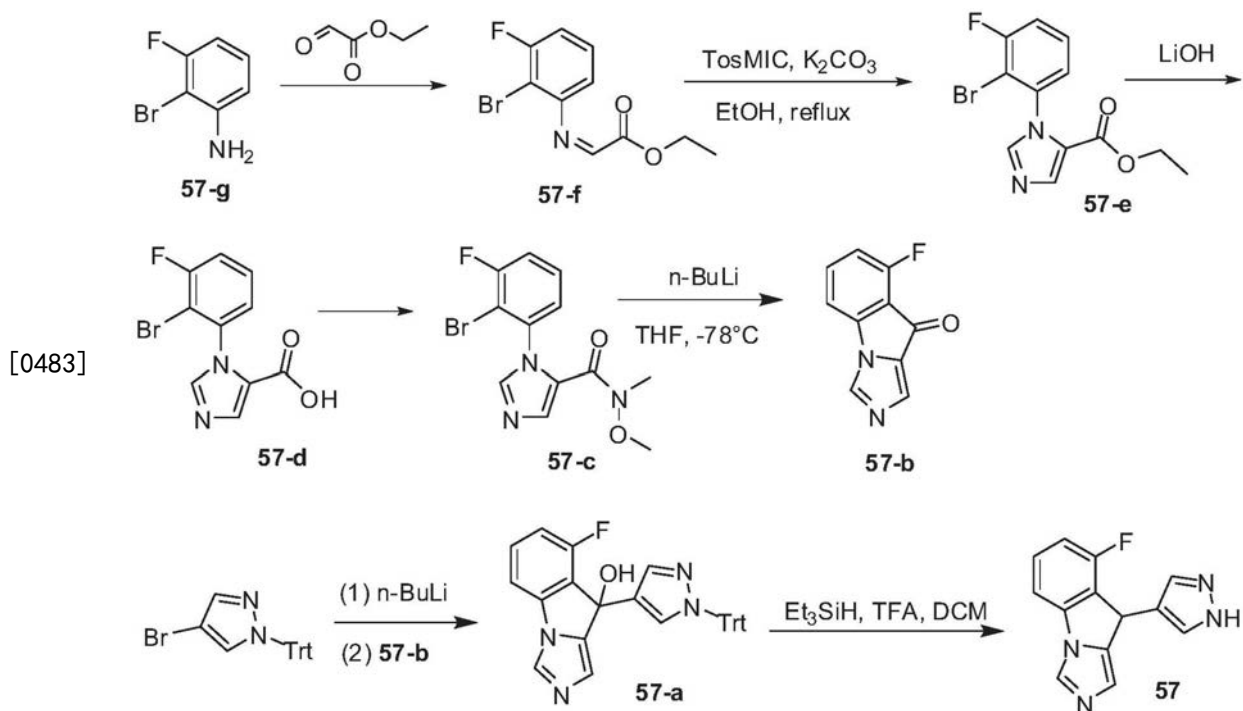
## [0478] 化合物56-a的合成

[0479] 向化合物56-b (270mg, 1.0mmol) 的10毫升四氢呋喃溶液中于-78℃慢慢滴加正丁基锂 (0.4mL, 1.0mmol)。加毕, 于-78℃继续反应1小时。向此反应混合物中加入15-a (120mg, 0.7mmol), 然后在0℃至室温下反应2小时。加入10毫升氯化铵水溶液淬灭反应。将混合液用乙酸乙酯萃取 (20mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩。将残留物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 80:1), 得到白色固体产物56-a (40mg, 18%)。LC-MS (ESI) : m/z = 321 [M+H]<sup>+</sup>。

## [0480] 化合物56的合成

[0481] 向化合物56-a (40mg, 0.12mmol) 的15毫升甲醇浮液中加入高氯酸 (0.5mL, 70%水溶液), 10%钯炭 (15mg, 0.12mmol)。于氢气氛 (氢气球) 下反应5小时。减压浓缩, 残留物用水 (10mL) 稀释后, 用饱和碳酸氢钠水溶液调至弱碱性, 用乙酸乙酯萃取 (20mL × 3)。将有机相依次经水 (20mL × 1), 饱和食盐水 (20mL × 1) 洗, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩。将残留物经制备高效液相色谱纯化, 得到化合物56 (4mg, 11%)。LC-MS (ESI) : m/z = 305 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.25 (s, 1H), 7.69~7.70 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42~7.48 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.28~7.32 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.06~4.14 (m, 1H), 2.04~2.08 (m, 2H), 1.87~1.90 (m, 2H), 1.71~1.75 (m, 2H), 1.46~1.51 (m, 2H), 1.27~1.33 (m, 2H)。

## [0482] 化合物57的合成路线



[0484] 化合物57-e的合成

[0485] 将商购的化合物57-g (5.0g, 26.3mmol) 和2-氧代乙酸乙酯 (5.5mL, 26.3mmol) 的乙醇 (70mL) 溶液在室温下搅拌1小时形成57-f, 然后加入1-(异氰基甲基磺酰基)-4-甲基苯 (6.2g, 31.6mmol) 和碳酸钾 (7.2g, 52.6mmol)。将混合物加热回流过夜, 冷却至室温, 减压浓缩。将残留物用水 (100mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (100mL  $\times$  2)。将有机相合并, 依次用水, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残留物经硅胶柱层析纯化, 得黄色固体57-e (5.3g, 65%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 313.0 [M+H]^+$ 。

[0486] 化合物57-d的合成

[0487] 将LiOH.H<sub>2</sub>O (8.5g, 202mmol) 加入到化合物57-e (15.8g, 50.5mmol), 甲醇 (50mL), 四氢呋喃 (50mL) 和水 (100mL) 的混合物中, 在室温下搅拌3小时。将反应混合物用1N盐酸中和, 减压浓缩。将残留物用正丁醇提取 (100mL  $\times$  2)。将有机相合并, 依次用水, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得黄色固体57-d (14.3g, 99%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 286.0 [M+H]^+$ 。

[0488] 化合物57-c的合成

[0489] 将化合物57-d (14.25g, 50mmol) 和 $SOCl_2$  (100mL) 的混合物加热回流过夜, 冷却, 减压浓缩。向残留物中加入预冷到 $0^\circ C$ 的N-甲氧基-N-甲胺盐酸盐 (24.4g, 250mmol), 三乙胺 (70mL, 500mmol) 和二氯甲烷 (300mL) 的混合物。将反应混合物在室温下反应过夜, 用水 (100mL) 稀释。分出有机相, 依次用水, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得黄色固体57-c (15.3g, 93%)。LC-MS (ESI) :  $m/z = 328.0 [M+H]^+$ 。

[0490] 化合物57-b的合成

[0491] 将化合物57-c (15.3g, 46.8mmol) 的四氢呋喃 (120mL) 溶液冷却到 $-78^\circ C$ , 慢慢滴加正丁基锂的四氢呋喃溶液 (2.5mol/L, 28mL, 70mmol), 将反应液在 $-78^\circ C$ 下搅拌1小时, 然后慢慢升温并在室温下搅拌过夜。往反应液中慢慢加入饱和的氯化铵溶液 (200mL)。将混合液用乙酸乙酯 (150mL  $\times$  2) 萃取。将有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过

硅胶柱层析分离纯化,得化合物57-b (4.2g,48%)。LC-MS (ESI) : $m/z=189.0[M+H]^+$ 。

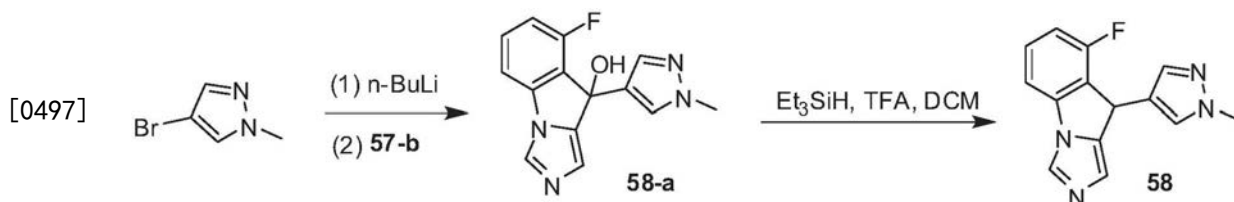
[0492] 化合物57-a的合成

[0493] 向4-溴-1-三苯基甲基-1H-吡唑 (2.78g,6.38mmol) 的25毫升四氢呋喃溶液中于-78℃慢慢滴加正丁基锂 (4.2mL,10.6mmol)。加毕,于-78℃继续反应1小时。向此反应混合物中滴加入化合物57-b (1.0g,5.32mmol) 的四氢呋喃 (25mL) 溶液,然后慢慢升温并在室温下搅拌过夜。往反应液中慢慢加入饱和的氯化铵溶液 (100mL)。将混合液用乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取。将有机相合并,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离纯化,得化合物57-a (755mg,28.5%)。LC-MS (ESI) : $m/z=499.3[M+H]^+$ 。

[0494] 化合物57的合成

[0495] 将 $Et_3SiH$  (5mL) 加入到化合物57-a (755mg,1.5mmol), $CF_3CO_2H$  (25mL) 和 $CH_2Cl_2$  (50mL) 的混合液中,在40℃下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,将残留物用石油醚洗涤,经制备高效液相色谱纯化,得到化合物57 (120mg,33%)。LC-MS (ESI) : $m/z=241.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, $DMSO-d_6$ ) : $\delta$ 5.58 (1H,s),6.95 (1H,d, $J=1.2Hz$ ),7.09 (1H,t, $J=4.8Hz$ ),7.37 (1H,s),7.48-7.53 (1H,m),7.61-7.64 (2H,m),8.34 (1H,s),12.78 (1H,brs)。

[0496] 化合物58的合成路线



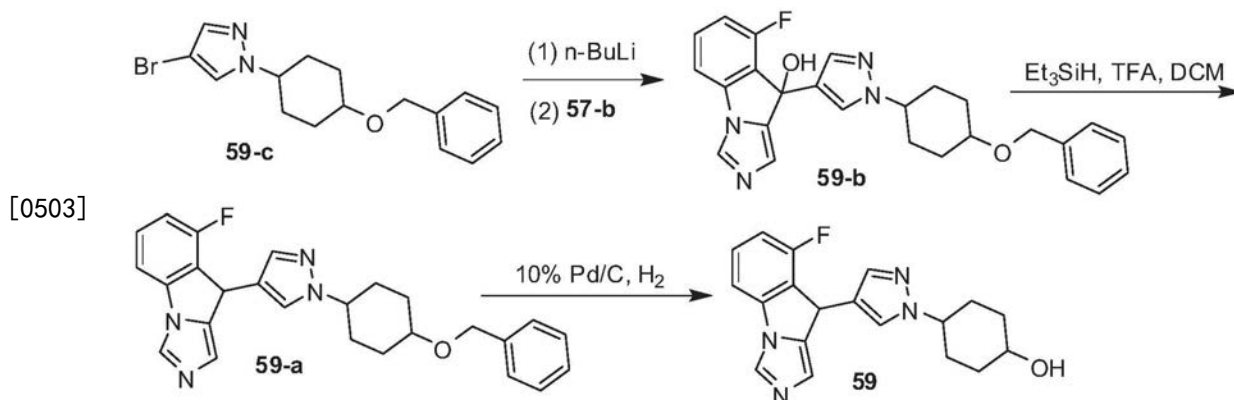
[0498] 化合物58-a的合成

[0499] 按照制备化合物57-a的方法制备,使用商购的4-溴-1-甲基-1H-吡唑,获得化合物58-a (70mg,59%)。LC-MS (ESI) : $m/z=271[M+H]^+$ 。

[0500] 化合物58的合成

[0501] 按照制备化合物57的方法制备,使用化合物58-a,获得化合物58 (15mg,22%)。LC-MS (ESI) : $m/z=255.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, $DMSO-d_6$ ) : $\delta$ 5.54 (1H,s),6.94 (1H,d, $J=1.2Hz$ ),7.04-7.11 (1H,m),7.33 (1H,s),7.48-7.55 (2H,m),7.63 (1H,d, $J=8.4Hz$ ),8.34 (1H,s)。

[0502] 化合物59的合成路线



[0504] 化合物59-b的合成

[0505] 按照制备化合物57-a的方法制备,使用化合物59-c,获得化合物59-b (120mg,

28%)。LC-MS (ESI) : $m/z=455.2[M+H]^+$ 。

[0506] 化合物59-a的合成

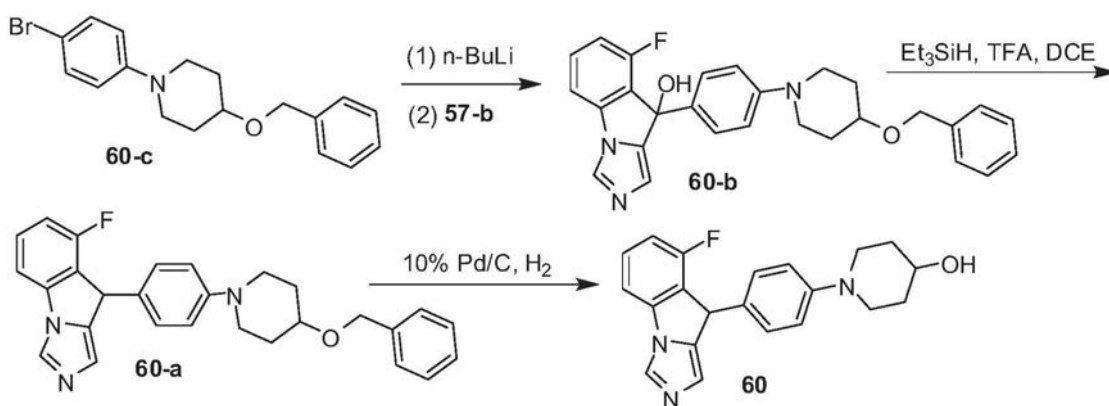
[0507] 按照制备化合物57的方法制备,使用化合物59-b,获得化合物59-a (115mg,95%)。

LC-MS (ESI) : $m/z=429.3[M+H]^+$ 。

[0508] 化合物59的合成

[0509] 将化合物59-a (38mg,0.09mmol),甲醇 (20mL) 和Pd/C (10%,50mg) 的混合物在请气氛 (1atm) 下室温搅拌过夜,过滤,将滤液减压浓缩。将残留物经制备高效液相色谱纯化,得到化合物59 (17mg,56%)。LC-MS (ESI) : $m/z=339.2[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$  1.24-2.07 (8H,m),3.32-3.78 (1H,m),4.02-4.08 (1H,m),4.41-4.62 (1H,m),5.51-5.53 (1H,m),6.96 (1H,dd,J=6.4,1.2Hz),7.08 (1H,t,J=8.8Hz),7.30 (1H,s),7.46-7.51 (1H,m),7.57-7.61 (2H,m),8.32 (1H,s)。

[0510] 化合物60的合成路线



[0512] 化合物60-b的合成

[0513] 按照制备化合物57-a的方法制备,使用化合物60-c,获得化合物60-b (70mg,15%)。LC-MS (ESI) : $m/z=456.2[M+H]^+$ 。

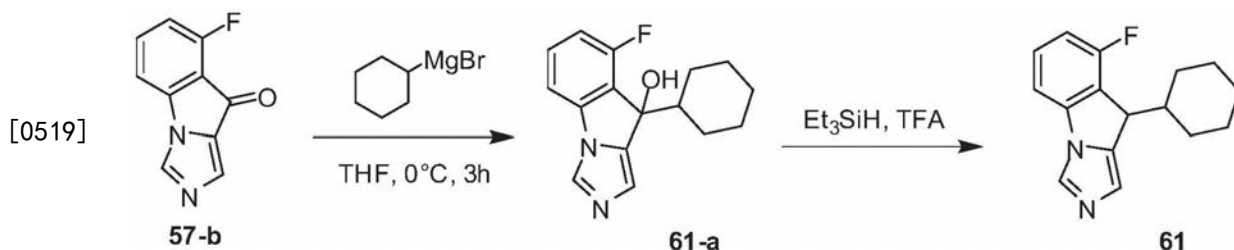
[0514] 化合物60-a的合成

[0515] 将Et<sub>3</sub>SiH (2.5mL) 加入到化合物60-b (70mg,0.15mmol),CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (5mL) 和CH<sub>2</sub>ClCH<sub>2</sub>Cl (10mL) 的混合液中,在80°C下搅拌两天。将反应混合物减压浓缩,将残留物用石油醚洗涤,得到化合物60-a的粗产物 (67mg,99%)。

[0516] 化合物60的合成

[0517] 按照制备化合物59的方法制备,使用上述化合物60-a的粗产物,获得化合物60 (12mg,23%)。LC-MS (ESI) : $m/z=350.2[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$  1.36-1.45 (2H,m),1.74-1.78 (2H,m),2.73-2.79 (2H,m),3.43-3.47 (2H,m),3.54-3.59 (1H,m),4.64 (1H,d,J=4.0Hz),5.47 (1H,s),6.78-6.84 (3H,m),6.95 (2H,d,J=8.8Hz),7.02 (1H,t,J=8.8Hz),7.45-7.50 (1H,m),7.62 (1H,d,J=7.6Hz),8.32 (1H,s)。

[0518] 化合物61的合成路线



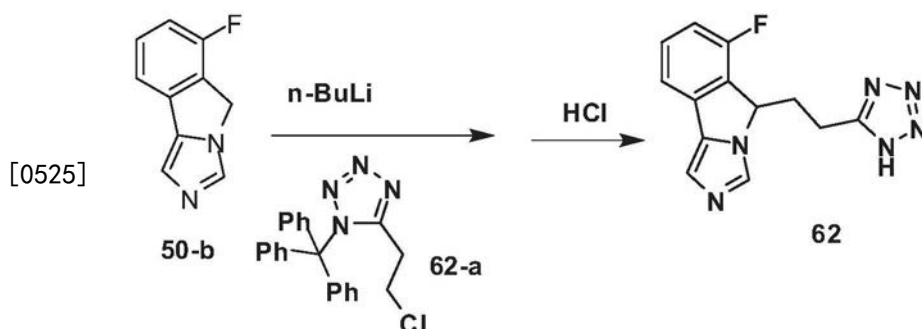
[0520] 化合物61-a的合成

[0521] 将化合物57-b的四氢呋喃(15mL)溶液冷却至0°C,滴加入环己基溴化镁(2.5mL, 2.5mmol, 1.0M in THF),然后慢慢升温并在室温下3小时。往反应液中慢慢加入饱和的氯化铵溶液(20mL)。将混合液用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。将有机相合并,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得化合物57-a的粗产物(290mg, 99%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 273.2 [M+H]^+$ 。

[0522] 化合物61的合成

[0523] 按照制备化合物57的方法制备,使用上述化合物61-a的粗产物,获得化合物61(50mg, 37%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 257.2 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ 0.45-0.49 (1H, m), 0.93-1.11 (3H, m), 1.29-1.41 (2H, m), 1.49-1.60 (2H, m), 1.78 (1H, d,  $J = 13.2$ Hz), 1.91 (1H, d,  $J = 9.0$ Hz), 2.12-2.18 (1H, m), 4.34 (1H, d,  $J = 3.2$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.10 (1H, t,  $J = 8.8$ Hz), 7.45-7.50 (1H, m), 7.58 (1H, d,  $J = 7.6$ Hz), 8.34 (1H, s)。

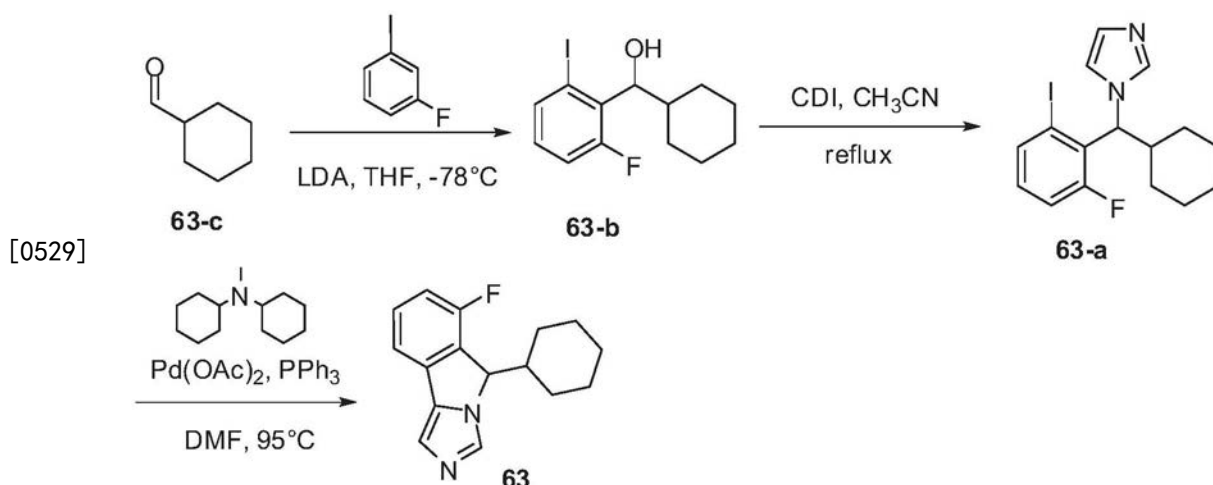
[0524] 化合物62的合成路线



[0526] 化合物62的合成

[0527] 将化合物50-b(0.18g, 1mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液冷却至-78°C,滴加入正丁基锂的己烷溶液(2.5M, 0.4mL, 1.0mmol),在-78°C下搅拌1小时。将商购的化合物62-a(0.37g, 1.0mmol)加入到反应液中,在搅拌下将反应液自然升温至室温。将反应混合物用稀盐酸(8mL, 4mmol)溶液(30mL)淬灭,搅拌1小时,乙酸乙酯萃取(10mL×3)。将有机相合并,减压浓缩。将残留物经制备高效液相色谱纯化,得到化合物62(0.031g, 11.5%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 271 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ 8.23 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.81 (t,  $J = 4$ Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.67 (m, 3H)。

[0528] 化合物63的合成路线



[0530] 化合物63-b的合成

[0531] 将1-氟-3-碘苯(2.0g, 9.0mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液冷却至-78℃, 滴加入LDA的四氢呋喃溶液(2.0M, 6.75mL, 13.5mmol), 在-78℃下搅拌0.5小时, 将商购的化合物63-c(1.01g, 9.0mmol)加入到反应液中, 在-78℃下搅拌5小时。在搅拌下将反应液自然升温至室温, 将反应混合物用水(20mL)萃灭, 用乙酸乙酯萃取(20mL×3)。将有机相合并, 经水洗(20mL×3), 饱和食盐水洗(20mL×1), 减压浓缩。将残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3:1), 得到黄色固体产物63-b(2.03g, 67%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ1.10-1.27(6H, m), 1.66(2H, d, J=4.8Hz), 1.81(1H, dd, J=12.8, 2.8Hz), 1.94-1.97(1H, m), 2.20(1H, d, J=12.8Hz), 2.29(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 4.68(1H, t, J=8.8Hz), 6.89-6.94(1H, m), 7.02-7.07(1H, m), 7.63(1H, d, J=8.0Hz)。

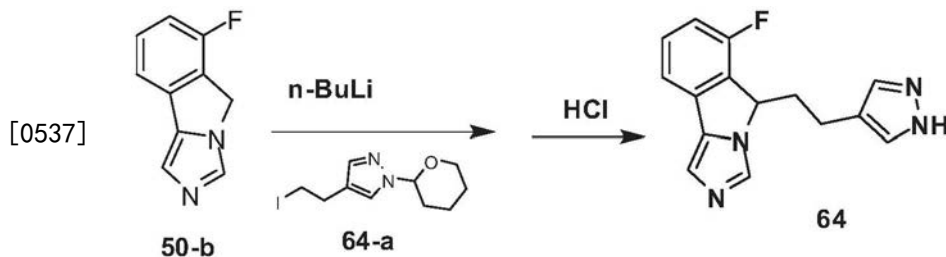
[0532] 化合物63-a的合成

[0533] 将N,N'-羰基二咪唑(CDI)(3.64g, 22.5mmol)加入到化合物63-b(1.50g, 4.5mmol)的乙腈(20mL)溶液中。将混合物加热回流过夜, 冷却至室温, 用水(20mL)稀释, 乙酸乙酯萃取(20mL×3)。将有机相合并, 依次用水, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1:1), 得白色固体63-a(0.9g, 53%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ1.15-1.32(6H, m), 1.67-1.72(2H, m), 1.82(1H, d, J=12.4Hz), 2.07(1H, d, J=12.4Hz), 2.35-2.38(1H, m), 6.02(1H, t, J=10.0Hz), 6.97-7.11(3H, m), 7.46(1H, s), 7.69(1H, d, J=7.6Hz), 8.19(1H, s)。

[0534] 化合物63的合成

[0535] 将化合物63-a(300mg, 0.78mmol), 二环己基甲基胺(102mg, 1.17mmol), 三苯基膦(102mg, 0.39mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub>(mg, 0.15mmol)以及DMF(5mL)的混合物于氮气保护下于95℃反应5小时。冷至室温, 加水40毫升稀释。乙酸乙酯萃取(20mL×3), 将有机相合并, 依次用水(20mL×2)、饱和食盐水(20mL×1)洗, 减压浓缩。将残留物经制备高效液相色谱纯化, 得到化合物63(37mg, 18%)。LC-MS(ESI): m/z=257.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.44-0.54(1H, m), 0.98-1.17(3H, m), 1.23-1.34(2H, m), 1.58(2H, t, J=7.2Hz), 1.74(2H, t, J=7.2Hz), 2.20(1H, t, J=11.2Hz), 5.54(1H, d, J=2.0Hz), 7.09-7.14(1H, m), 7.19(1H, s), 7.41-7.47(2H, m), 7.93(1H, s)。

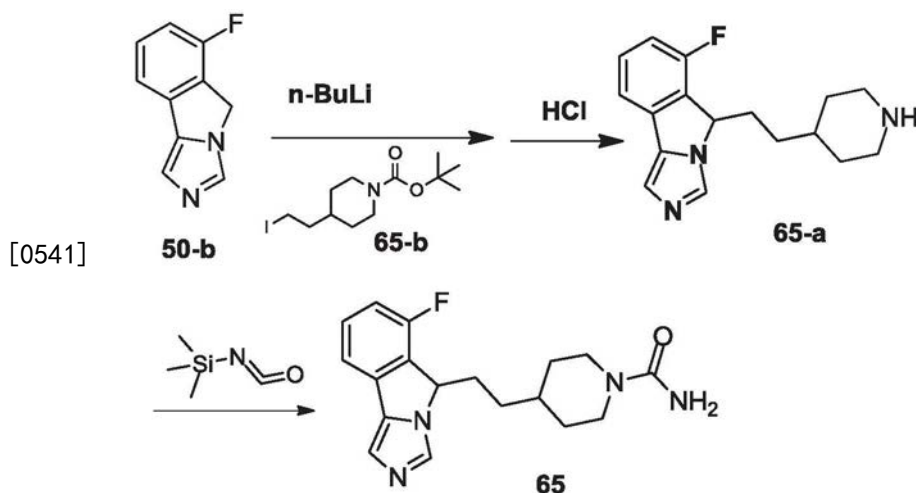
[0536] 化合物64的合成路线



[0538] 化合物64的合成

[0539] 将化合物50-b (105mg, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ , 滴加入正丁基锂的己烷溶液 (2.5M, 0.3mL, 0.75mmol), 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1小时。将商购的化合物64-a (234mg, 0.75mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液加入到反应液中, 在搅拌下将反应液自然升温至室温。加入20毫升水, 用乙酸乙酯萃取 (10mL $\times$ 3)。将有机相合并, 减压浓缩。将残留物溶于10毫升甲醇, 然后加入1毫升3M盐酸。室温搅拌反应4小时, 减压浓缩, 将残留液体加入碳酸氢钠水溶液调至碱性。乙酸乙酯萃取 (20mL $\times$ 3), 将有机相合并, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残留物经制备高效液相色谱纯化, 得到化合物64 (30mg)。LC-MS (ESI):  $m/z = 269 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.33~7.35 (m, 2H), 7.19~7.20 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.90~6.95 (m, 1H), 5.53 (t,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 1H), 2.46~2.53 (m, 1H), 2.27~2.35 (m, 1H), 2.14~2.20 (m, 2H)。

[0540] 化合物65的合成路线



[0542] 化合物65-a的合成

[0543] 按照制备化合物64的方法制备, 使用商购的化合物65-b, 获得化合物65-a (110mg, 40%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 286 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0544] 化合物65的合成

[0545] 向化合物65-a (57mg, 0.2mmol) 的10毫升二氯甲烷溶液中加入三甲基硅基异氰酸酯 (46mg, 0.4mmol), 二异丙基乙胺 (129mg, 1.0mmol)。将混合物在室温下搅拌反应16小时, 减压浓缩。将残留物经制备高效液相色谱纯化, 得到化合物65 (10mg)。LC-MS (ESI):  $m/z = 329 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.40~7.43 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.01~7.03 (m, 1H), 5.63~5.65 (m, 1H), 3.95~3.98 (m, 2H), 2.73~2.79 (m, 2H), 2.46~2.53 (m, 1H), 2.32~2.37 (m, 1H), 1.65~1.69 (m, 2H), 1.40~1.45 (m, 1H), 1.00~1.04 (m, 4H)。

[0546] 效果实施例1 IDO酶活性抑制 $\text{IC}_{50}$ 评价实验



[0547] 1. 化合物在100%DMSO中配置成浓度梯度,加入96孔板,最终DMSO浓度为1%。

[0548] 2. 人类IDO酶用以下缓冲液稀释成最佳浓度:50potassium phosphate,pH 6.5。转移到96孔板中,与化合物孵育一定时间。

[0549] 3. 底物用缓冲液(50mM potassium phosphate,pH 6.5)稀释成最佳浓度:L-tryptophan 0.2mM,Ascorbate 20mM,Methylene blue 20uM,Catalase 0.2mg/ml。加入96孔板起始反应,在室温下用SpectraMax实时读取OD321。

[0550] 4. 20-30分钟后计算斜率,并用斜率计算出抑制率。

[0551] 表1显示了对于选择的本发明的化合物对IDO活性的IC<sub>50</sub>值:

[0552] 表1本发明的化合物对IDO活性的IC<sub>50</sub>值表

化合物编号	hIDO IC50 (μM)	化合物编号	hIDO IC50 (μM)
<b>Reference-1</b>	0.24	<b>Reference-2</b>	3.8
		<b>2</b>	0.068
<b>3</b>	0.98	<b>5</b>	0.83
<b>8</b>	2.91	<b>12</b>	0.22
<b>13</b>	5.32	<b>16</b>	4.53
<b>19</b>	5.3	<b>20</b>	6.1
<b>25</b>	0.14	<b>26</b>	5.9
<b>27</b>	2.34	<b>29</b>	0.54
<b>30</b>	0.30	<b>31</b>	0.16
<b>32</b>	2.4	<b>33</b>	0.38
<b>34</b>	0.28	<b>35</b>	0.22
<b>36</b>	1.3	<b>37</b>	1.0
<b>38</b>	2.0	<b>39</b>	2.35
<b>40</b>	0.15	<b>41</b>	0.51
<b>42</b>	0.42	<b>43</b>	1.06
<b>44</b>	3.0	<b>45</b>	0.14
<b>48</b>	0.68	<b>49</b>	1.5
<b>50</b>	0.07	<b>51</b>	0.046
<b>52</b>	0.034	<b>61</b>	0.37
<b>63</b>	0.048	<b>64</b>	0.33
<b>65</b>	0.21	<b>Reference-3</b>	0.19

[0555] 效果实施例2 TD0酶活性抑制IC<sub>50</sub>评价实验

[0556] 1. 化合物在100%DMSO中配置成浓度梯度,加入96孔板,最终DMSO浓度为1%

[0557] 2. 人类TD0酶用以下缓冲液稀释成最佳浓度:50potassium phosphate,pH 6.5。Catalase配置终浓度0.2mg/ml。转移到96孔板中,与化合物孵育一定时间。

[0558] 3. 底物用缓冲液(50mM potassium phosphate,pH 6.5)稀释成最佳浓度:L-tryptophan 0.3mM,Ascorbate 20mM,Methylene blue 20uM。加入96孔板起始反应,在室温下用SpectraMax实时读取OD321。

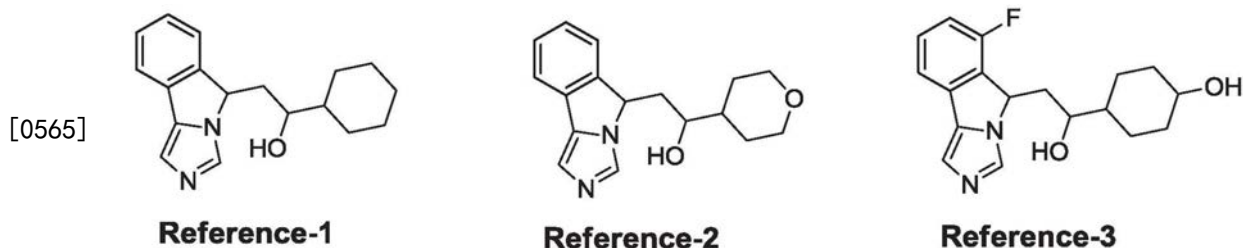
[0559] 4. 20-30分钟后计算斜率,并用斜率计算出抑制率。

[0560] 表2显示了对于选择的本发明的化合物对TD0活性的IC<sub>50</sub>值:

[0561] 表2本发明的化合物对TD0活性的IC<sub>50</sub>值表

化合物编号	hTDO IC <sub>50</sub> (μM)	化合物编号	hTDO IC <sub>50</sub> (μM)
<b>Reference-3</b>	0.31	<b>16</b>	0.15
<b>18</b>	0.63	<b>19</b>	0.1
<b>20</b>	0.079	<b>22</b>	0.74
<b>36</b>	0.073	<b>48</b>	0.1
<b>49</b>	0.12	<b>50</b>	0.09
<b>51</b>	0.071	<b>52</b>	0.067
<b>53</b>	0.28	<b>55</b>	0.152
<b>56</b>	0.2	<b>57</b>	0.422
<b>58</b>	0.839	<b>59</b>	1.46
<b>60</b>	0.99	<b>61</b>	0.15
<b>62</b>	2.82	<b>63</b>	0.046
<b>64</b>	0.17	<b>65</b>	0.18

[0564] 其中,Reference-1 (CAS号:1402836-58-1),Reference-2 (CAS号:1402836-77-4)和Reference-3 (CAS号:1402836-86-5)是已知的IDO和/或TD0抑制剂,其结构如下:



[0566] 由上述试验的结果可以确认,本发明的化合物对IDO和/或TD0的活性具有明显的抑制作用。