



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108137497 B

(45) 授权公告日 2021.06.15

(21) 申请号 201680048560.1

(22) 申请日 2016.06.22

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108137497 A

(43) 申请公布日 2018.06.08

(30) 优先权数据  
1555750 2015.06.23 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.02.22

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2016/064418 2016.06.22

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02016/207217 EN 2016.12.29

(73) 专利权人 法国施维雅药厂  
地址 法国苏雷斯内  
专利权人 弗纳里斯研发有限公司

(72) 发明人 B·巴兰 M·塞凯 Z·绍博  
Z·斯拉维克 A·科斯基 (续)

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247  
代理人 安佩东 黄革生

(51) Int. Cl.  
C07D 209/12 (2006.01)  
C07D 307/80 (2006.01)  
C07D 307/81 (2006.01)  
C07D 333/56 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 405/04 (2006.01)

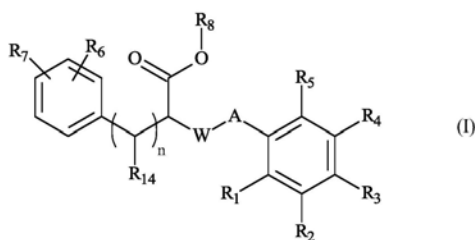
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 409/12 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 491/04 (2006.01)  
C07D 495/04 (2006.01)  
A61K 31/381 (2006.01)  
A61K 31/4355 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
WO 2013/067260 A1, 2013.05.10  
WO 2007064993 A2, 2007.06.07  
WO 2007/017678 A1, 2007.02.15  
WO 2013/110890 A1, 2013.08.01  
WO 2013/072694 A1, 2013.05.23  
US 8507502 B2, 2013.08.13  
William Kemnitzer et al.. "Discovery of 4-anilino-N-methylthieno[3,2-d]pyrimidines and 4-anilino-N-methylthieno[2,3-d]pyrimidines as potent apoptosis inducers". 《BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS》. 2009, 第19卷 (第13期), 第3536-3540页.  
Lucía Cordeu et al.. "Biological profile of new apoptotic agents based on 2,4-pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives". 《BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY》. 2007, 第15卷 (第4期), 第1659-1669页.

审查员 张候  
权利要求书15页 说明书80页

(54) 发明名称  
新的二环衍生物、其制备方法以及含有它们的药物组合物

(57) 摘要  
式(I)的化合物,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>14</sub>、W、A和n如说明书中所定义。药物。



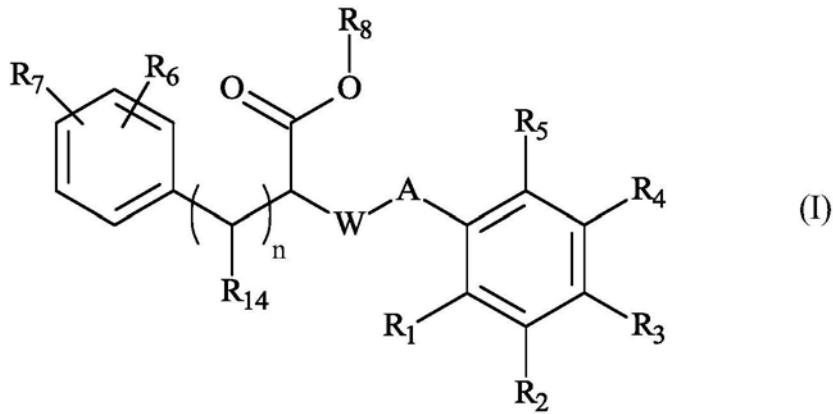
CN 108137497 B

[接上页]

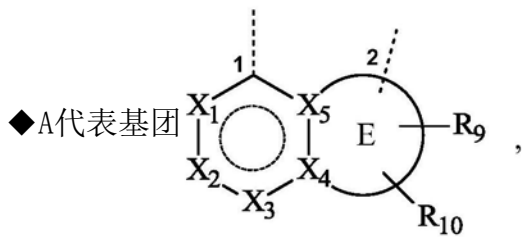
(72) 发明人 M·尚里翁 O·热内斯特  
I-J·陈 J·E·P·戴维森

J·B·穆雷 S·赛博思 L·翁迪  
A·普罗岑雅克

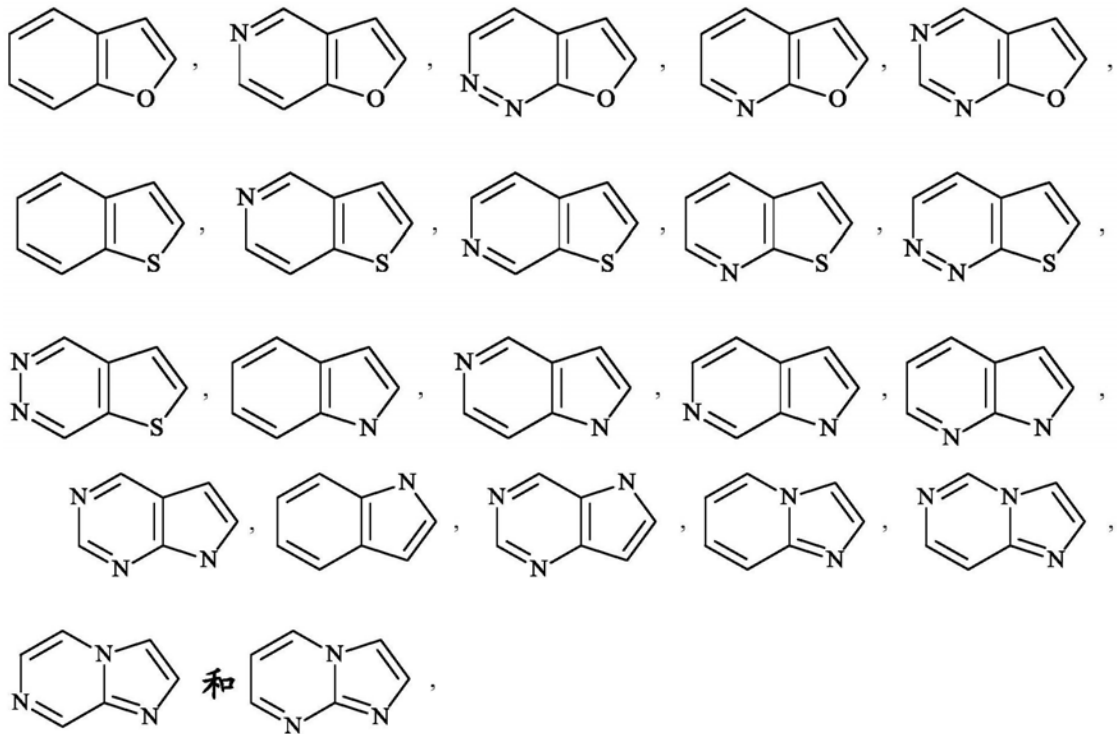
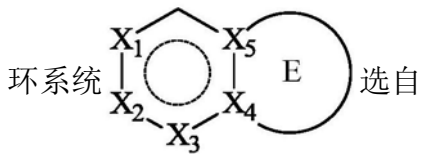
1. 式 (I) 的化合物、其对映体、非对映异构体和阻转异构体, 以及其与可药用酸或碱的加成盐



其中:



其中1与W基团连接并且2与苯环连接, 其中:



◆R<sub>1</sub>代表卤原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、直链或支链(C<sub>2</sub>-

$C_6$ ) 炔基、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 多卤代烷基、羟基、羟基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、-S- ( $C_1-C_6$ ) 烷基、氰基、硝基、-烷基 ( $C_0-C_6$ ) - $NR_{11}R_{11}'$ 、-O-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $NR_{11}R_{11}'$ 、-O-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $R_{12}$ 、-C(O)- $OR_{11}$ 、-O-C(O)- $R_{11}$ 、-C(O)- $NR_{11}R_{11}'$ 、- $NR_{11}$ -C(O)- $R_{11}'$ 、- $NR_{11}$ -C(O)- $OR_{11}'$ 、-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $NR_{11}$ -C(O)- $R_{11}'$ 、- $SO_2$ - $NR_{11}R_{11}'$ 、- $SO_2$ -烷基 ( $C_1-C_6$ )，

◆ $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 彼此独立地代表氢原子、卤原子、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、直链或支链 ( $C_2-C_6$ ) 链烯基、直链或支链 ( $C_2-C_6$ ) 炔基、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 多卤代烷基、羟基、羟基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、-S- ( $C_1-C_6$ ) 烷基、氰基、硝基、-烷基 ( $C_0-C_6$ ) - $NR_{11}R_{11}'$ 、-O-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $NR_{11}R_{11}'$ 、-O-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $R_{12}$ 、-C(O)- $OR_{11}$ 、-O-C(O)- $R_{11}$ 、-C(O)- $NR_{11}R_{11}'$ 、- $NR_{11}$ -C(O)- $R_{11}'$ 、- $NR_{11}$ -C(O)- $OR_{11}'$ 、-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $NR_{11}$ -C(O)- $R_{11}'$ 、- $SO_2$ - $NR_{11}R_{11}'$ 或- $SO_2$ -烷基 ( $C_1-C_6$ )，或者取代基对 ( $R_1, R_2$ ) 与携带它们的碳原子一起形成由5至7个环成员组成的芳香族或非芳香族环，所述的环可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子，应当理解的是，所形成的环可以被1至2个选自卤素、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、-烷基 ( $C_0-C_6$ ) - $NR_{11}R_{11}'$ 、- $NR_{13}R_{13}'$ 、-烷基 ( $C_0-C_6$ ) - $C_{Y1}$ 或氧代的基团取代，

◆ $R_6$ 和 $R_7$ 彼此独立地代表氢原子、卤原子、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、直链或支链 ( $C_2-C_6$ ) 链烯基、直链或支链 ( $C_2-C_6$ ) 炔基、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 多卤代烷基、羟基、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、-S- ( $C_1-C_6$ ) 烷基、氰基、硝基、-烷基 ( $C_0-C_6$ ) - $NR_{11}R_{11}'$ 、-O- $C_{Y1}$ 、-烷基 ( $C_0-C_6$ ) - $C_{Y1}$ 、-链烯基 ( $C_2-C_6$ ) - $C_{Y1}$ 、-炔基 ( $C_2-C_6$ ) - $C_{Y1}$ 、-O-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $R_{12}$ 、-C(O)- $OR_{11}$ 、-O-C(O)- $R_{11}$ 、-C(O)- $NR_{11}R_{11}'$ 、- $NR_{11}$ -C(O)- $R_{11}'$ 、- $NR_{11}$ -C(O)- $OR_{11}'$ 、-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $NR_{11}$ -C(O)- $R_{11}'$ 、- $SO_2$ - $NR_{11}R_{11}'$ 、- $SO_2$ -烷基 ( $C_1-C_6$ )，

或者当连接在两个相邻的碳原子上时，取代基对 ( $R_6, R_7$ ) 与携带它们的碳原子一起形成由5至7个环成员组成的芳香族或非芳香族环，所述的环可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子，应当理解的是，所形成的环可以被选自直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、- $NR_{13}R_{13}'$ 、-烷基 ( $C_0-C_6$ ) - $C_{Y1}$ 或氧代的基团取代，

◆W代表- $CH_2$ -基团、-NH-基团或氧原子，

◆ $R_8$ 代表氢原子、直链或支链 ( $C_1-C_8$ ) 烷基、- $CHR_aR_b$ 基团、芳基、杂芳基、芳烷基 ( $C_1-C_6$ ) 基团或杂芳基烷基 ( $C_1-C_6$ ) 基团，

◆ $R_9$ 代表氢原子、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、直链或支链 ( $C_2-C_6$ ) 链烯基、直链或支链 ( $C_2-C_6$ ) 炔基、- $C_{Y2}$ 、-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $C_{Y2}$ 、-链烯基 ( $C_2-C_6$ ) - $C_{Y2}$ 、-炔基 ( $C_2-C_6$ ) - $C_{Y2}$ 、- $C_{Y2}-C_{Y3}$ 、-炔基 ( $C_2-C_6$ ) -O- $C_{Y2}$ 、- $C_{Y2}$ -烷基 ( $C_0-C_6$ ) -O-烷基 ( $C_0-C_6$ ) - $C_{Y3}$ 、卤原子、氰基、-C(O)- $R_{15}$ 或-C(O)- $NR_{15}R_{15}'$ ，

◆ $R_{10}$ 代表氢原子、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、直链或支链 ( $C_2-C_6$ ) 链烯基、直链或支链 ( $C_2-C_6$ ) 炔基、芳烷基 ( $C_1-C_6$ ) 基团、环烷基烷基 ( $C_1-C_6$ ) 基团、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 多卤代烷基、-烷基 ( $C_1-C_6$ ) -O- $C_{Y4}$ ，或者当连接在两个相邻的碳原子上时，取代基对 ( $R_9, R_{10}$ ) 与携带它们的碳原子一起形成由5至7个环成员组成的芳香族或非芳香族环，所述的环可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子，

◆ $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 彼此独立地代表氢原子、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基，或者取代基对 ( $R_{11}, R_{11}'$ ) 与携带它们的氮原子一起形成由5至7个环成员组成的芳香族或非芳香族环，所述的环除氮原子外还可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子，应当理解的是，所述的氮可以被代表氢原子或直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基的基团取代，

◆ $R_{12}$ 代表-Cy<sub>5</sub>、-Cy<sub>5</sub>-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-O-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>6</sub>、-Cy<sub>5</sub>-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>6</sub>、-Cy<sub>5</sub>-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>6</sub>、-Cy<sub>5</sub>-Cy<sub>6</sub>-O-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>7</sub>、-C(O)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-OR<sub>11</sub>、-NR<sub>11</sub>-C(O)-R<sub>11</sub>'、-O-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sub>11</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>、-C(O)-OR<sub>11</sub>或-NH-C(O)-NH-R<sub>11</sub>,

◆ $R_{13}$ 、 $R_{13}'$ 、 $R_{15}$ 和 $R_{15}'$ 彼此独立地代表氢原子或任选取代的直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,

◆ $R_{14}$ 代表氢原子、羟基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,

◆ $R_a$ 代表氢原子或直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,

◆ $R_b$ 代表-O-C(O)-O-R<sub>c</sub>基团、-O-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>'基团或-O-P(O)(OR<sub>c</sub>)<sub>2</sub>基团,

◆ $R_c$ 和 $R_c'$ 彼此独立地代表氢原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,

或者取代基对( $R_c$ ,  $R_c'$ )与携带它们的氮原子一起形成由5至7个环成员组成的非芳香族环,所述的环除氮原子外还可含有1至3个选自氧和氮的杂原子,应当理解的是,所述的氮可被代表直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基的基团取代,

◆Cy<sub>1</sub>、Cy<sub>2</sub>、Cy<sub>3</sub>、Cy<sub>4</sub>、Cy<sub>5</sub>、Cy<sub>6</sub>和Cy<sub>7</sub>彼此独立地代表环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,

◆n是等于0或1的整数,

应当理解的是:

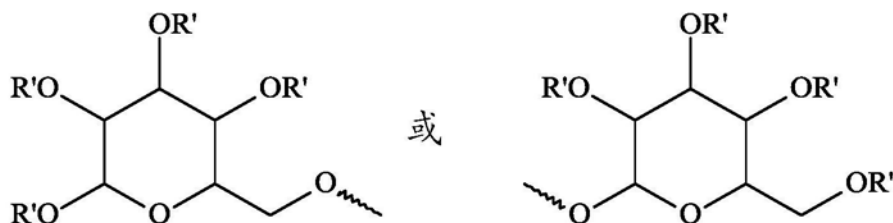
-“芳基”是指苯基、萘基、联苯基、茛满基或茛基,

-“杂芳基”是指由5至10个环成员组成的任意单环或双环基团,其具有至少1个芳香族部分并且包含1至3个选自氧、硫和氮的杂原子,

-“环烷基”是指包含3至10个环成员的任意单环或双环非芳香族碳环基团,

-“杂环烷基”是指包含3至10个环成员且包含1至3个选自氧、硫和氮的杂原子的任意单环或双环非芳香族碳环基团,其可包括稠环、桥环或螺环系统,

所定义的芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基以及烷基、链烯基、炔基、烷氧基可以被1至4个选自任选取代的直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、任选取代的直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、任选取代的直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、任选取代的直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S-、羟基、氧代、N-氧化物、硝基、氰基、-C(O)-OR'、-O-C(O)-R'、-C(O)-NR'R''、-O-C(O)-NR'R''、-NR'R''、-(C=NR')-OR''、-O-P(O)(OR')<sub>2</sub>、-O-P(O)(O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)多卤代烷基、三氟甲氧基、卤素或下式的己醛糖的基团取代:



其中各R'是独立的;

应当理解的是,R'和R''彼此独立地代表氢原子或任选取代的直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,并且M<sup>+</sup>代表可药用单价阳离子。

2. 根据权利要求1的式(I)化合物,其中:

◆ $R_1$ 和 $R_2$ 彼此独立地代表卤原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羟基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基,

或者取代基对( $R_1$ ,  $R_2$ )与携带它们的碳原子一起形成由5至7个环成员组成的芳香族环,

所述的环可以含有1至3个氮原子,

◆ $R_3$ 代表氢原子、卤原子、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基、羟基、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷氧基或- $O$ -烷基( $C_1-C_6$ )- $NR_{11}R_{11}'$ ,

◆ $R_4$ 和 $R_5$ 彼此独立地代表氢原子、卤原子、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基、羟基、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷氧基,

◆ $R_6$ 和 $R_7$ 彼此独立地代表氢原子、卤原子、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基、直链或支链( $C_1-C_6$ )多卤代烷基、羟基、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷氧基、氰基、硝基、-烷基( $C_0-C_6$ )- $NR_{11}R_{11}'$ 、-烷基( $C_0-C_6$ )- $Cy_1$ 、- $O$ -烷基( $C_1-C_6$ )- $R_{12}$ 或- $C(O)-NR_{11}R_{11}'$ ,

◆ $R_8$ 代表氢原子、直链或支链( $C_1-C_8$ )烷基或- $CHR_aR_b$ 基团,

◆ $R_9$ 代表氢原子、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基、直链或支链( $C_2-C_6$ )链烯基、直链或支链( $C_2-C_6$ )炔基、- $Cy_2$ 或卤原子,

◆ $R_{10}$ 代表氢原子、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基、直链或支链( $C_2-C_6$ )链烯基、直链或支链( $C_2-C_6$ )炔基、芳烷基( $C_1-C_6$ )基团、环烷基烷基( $C_1-C_6$ )基团、直链或支链( $C_1-C_6$ )多卤代烷基或-烷基( $C_1-C_6$ )- $O-Cy_4$ ,

或者当连接在两个相邻的碳原子上时,取代基对( $R_9, R_{10}$ )与携带它们的碳原子一起形成由5至7个环成员组成的非芳香族环,所述的环可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子,

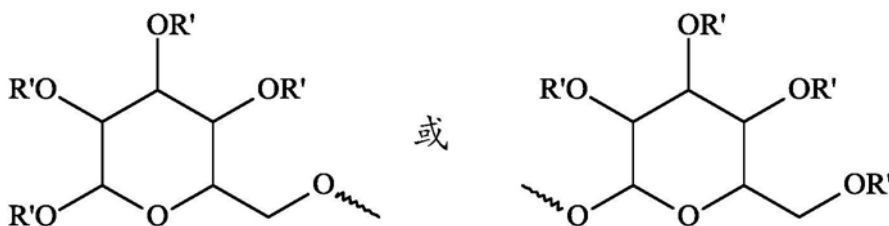
◆ $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 彼此独立地代表氢原子、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基,

或者取代基对( $R_{11}, R_{11}'$ )与携带它们的氮原子一起形成由5至7个环成员组成的非芳香族环,所述的环除氮原子外还可含有1至3个选自氧和氮的杂原子,应当理解的是,所述的氮可被代表直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基的基团取代,

◆ $R_{12}$ 代表- $Cy_5$ 或- $Cy_5$ -烷基( $C_0-C_6$ )- $Cy_6$ ,

◆ $W$ 代表-NH-基团或氧原子,

所定义的芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基以及烷基、链烯基、炔基、烷氧基可以被1至4个选自任选取代的直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基、任选取代的直链或支链( $C_1-C_6$ )烷氧基、羟基、氧代、 $N$ -氧化物、- $C(O)-OR'$ 、- $C(O)-NR'R''$ 、- $O-C(O)-NR'R''$ 、- $NR'R''$ 、- $O-P(O)(OR')_2$ 、- $O-P(O)(O^-M^+)_2$ 、直链或支链( $C_1-C_6$ )多卤代烷基、卤素或下式的己醛糖的基团取代:

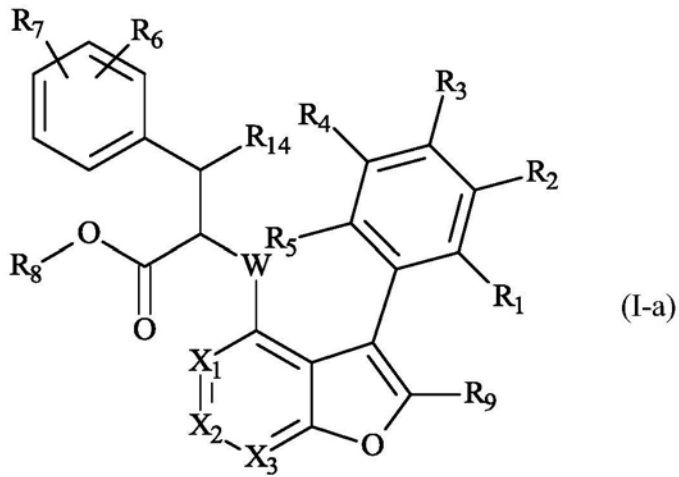


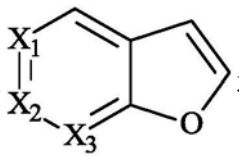
其中各 $R'$ 是独立的;

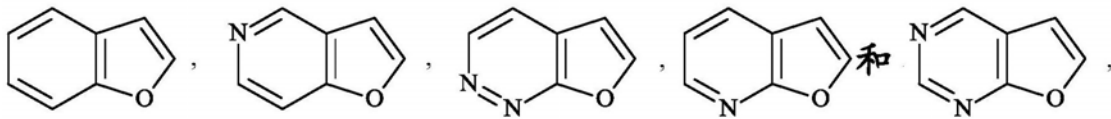
应当理解的是, $R'$ 和 $R''$ 彼此独立地代表氢原子或任选取代的直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基,并且 $M^+$ 代表可药用单价阳离子。

3. 根据权利要求1的式(I)化合物,其中 $n$ 是等于1的整数。

4. 根据权利要求1的式(I)化合物,其是式(I-a)的化合物:

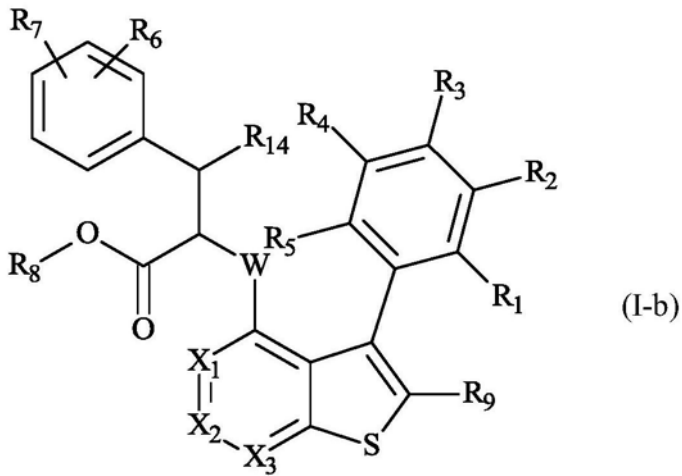


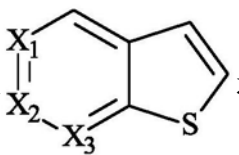
其中环系统  选自

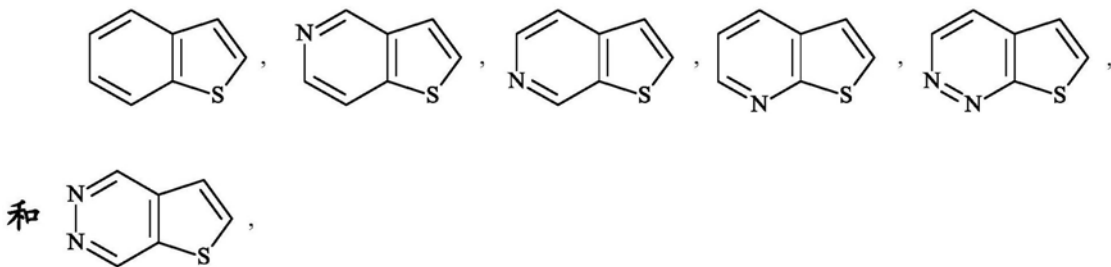


并且其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>14</sub>和W如权利要求1中所定义。

5. 根据权利要求1的式(I)化合物,其是式(I-b)的化合物:

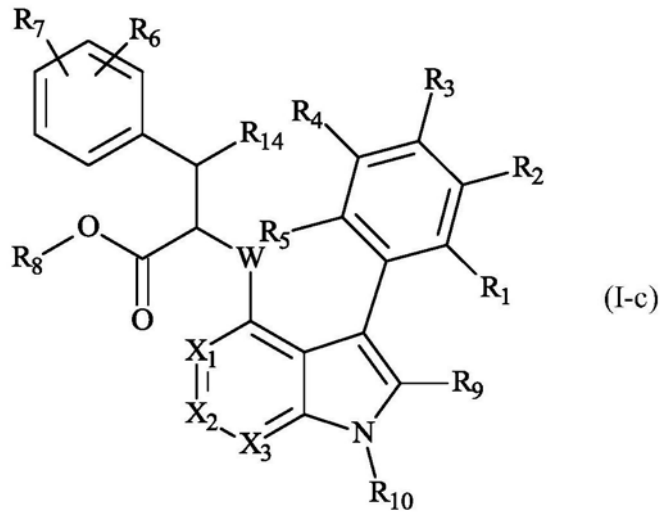


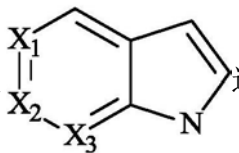
其中环系统  选自

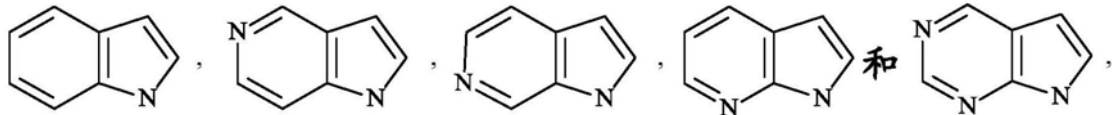


并且其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{14}$ 和W如权利要求1中所定义。

6. 根据权利要求1的式(I)的化合物,其是式(I-c)的化合物:



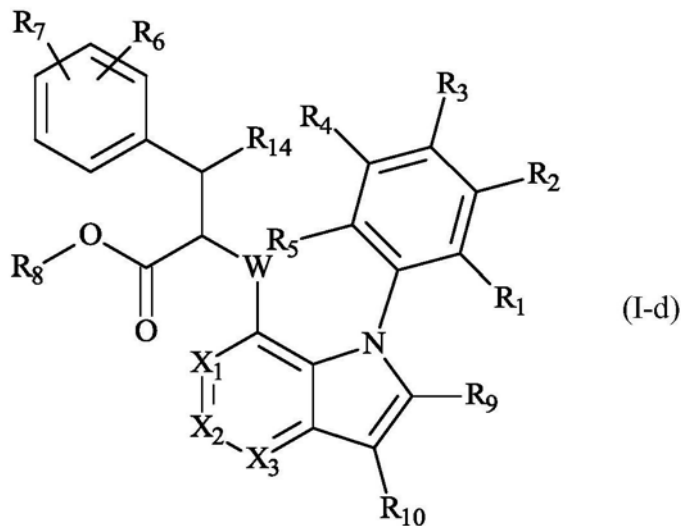
其中环系统  选自



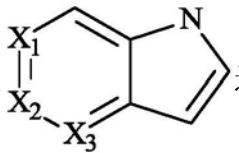
并且其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{14}$ 和W如权利要求1中所定义。

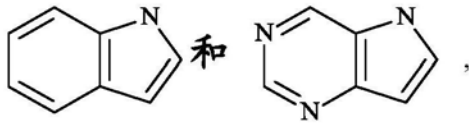
7. 根据权利要求6的化合物,其中 $R_{10}$ 代表氢;甲基;异丙基;2,2,2-三氟乙基;苄基;4-甲氧基苄基;苯乙基;3-苯基-丙基;环丙基甲基;环戊基乙基;萘-1-基甲基;2-(萘-1-基氧基)乙基;丁-2-炔-1-基;丙-2-烯-1-基;或丁-3-烯-1-基。

8. 根据权利要求1的式(I)化合物,其是式(I-d)的化合物:





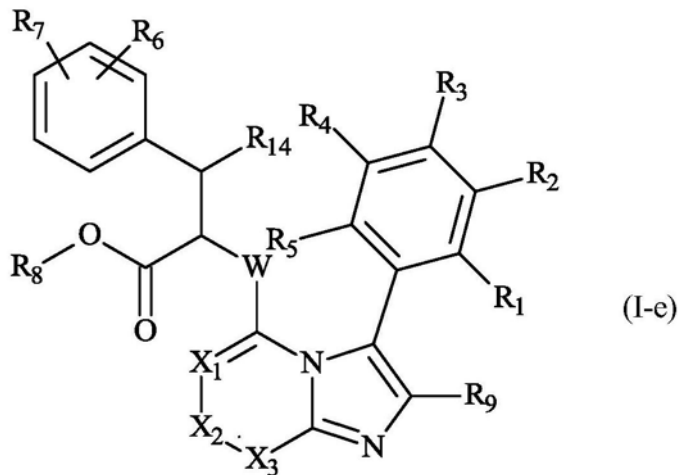
其中环系统  选自

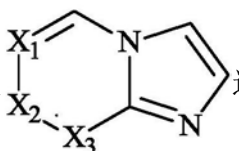


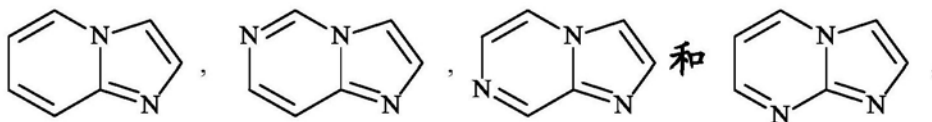
并且其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{14}$ 和W如权利要求1中所定义。

9. 根据权利要求8的化合物,其中 $R_{10}$ 代表氢原子或卤原子。

10. 根据权利要求1的式(I)化合物,其是式(I-e)的化合物:



其中环系统  选自



并且其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{14}$ 和W如权利要求1中所定义。

11. 根据权利要求1的化合物,其中至少一个选自 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 的基团不代表氢原子。

12. 根据权利要求1的化合物,其中 $R_{14}$ 代表氢原子。

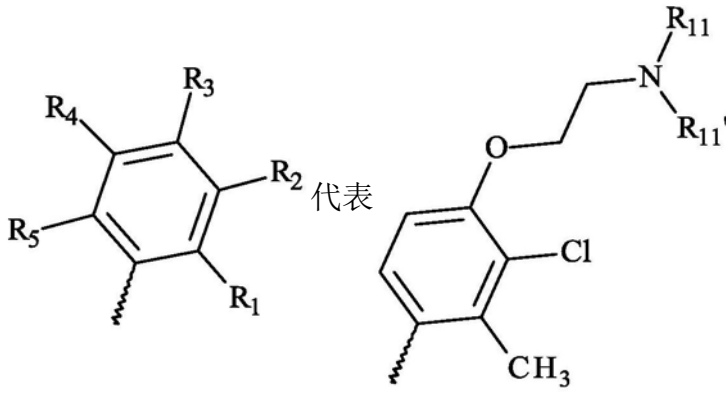
13. 根据权利要求1的化合物,其中 $R_1$ 代表直链或支链( $C_1$ - $C_6$ )烷基或卤原子。

14. 根据权利要求1的化合物,其中 $R_2$ 代表直链或支链( $C_1$ - $C_6$ )烷氧基、羟基或卤原子。

15. 根据权利要求1的化合物,其中 $R_3$ 代表氢原子、羟基、直链或支链( $C_1$ - $C_6$ )烷氧基或0-烷基( $C_1$ - $C_6$ )- $NR_{11}R_{11}'$ 。

16. 根据权利要求1的化合物,其中 $R_4$ 和 $R_5$ 代表氢原子。

17. 根据权利要求1的化合物,其中



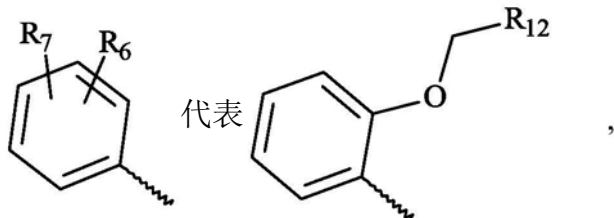
其中 $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 如权利要求1中所定义。

18. 根据权利要求1的化合物,其中取代基对( $R_1, R_5$ )相同并且取代基对( $R_2, R_4$ )相同。

19. 根据权利要求1的化合物,其中 $R_6$ 代表氢原子、任选取代的直链或支链( $C_1-C_6$ )烷氧基或-O-烷基( $C_1-C_6$ )- $R_{12}$ 基。

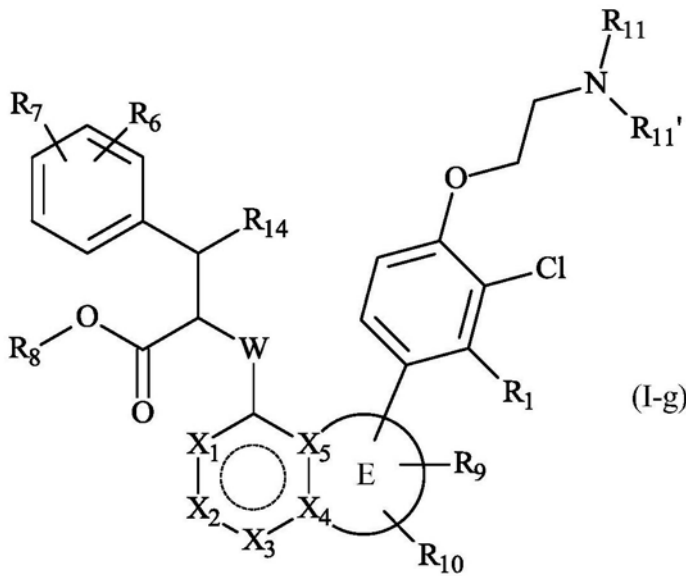
20. 根据权利要求1的化合物,其中 $R_7$ 代表氢原子。

21. 根据权利要求1的化合物,其中

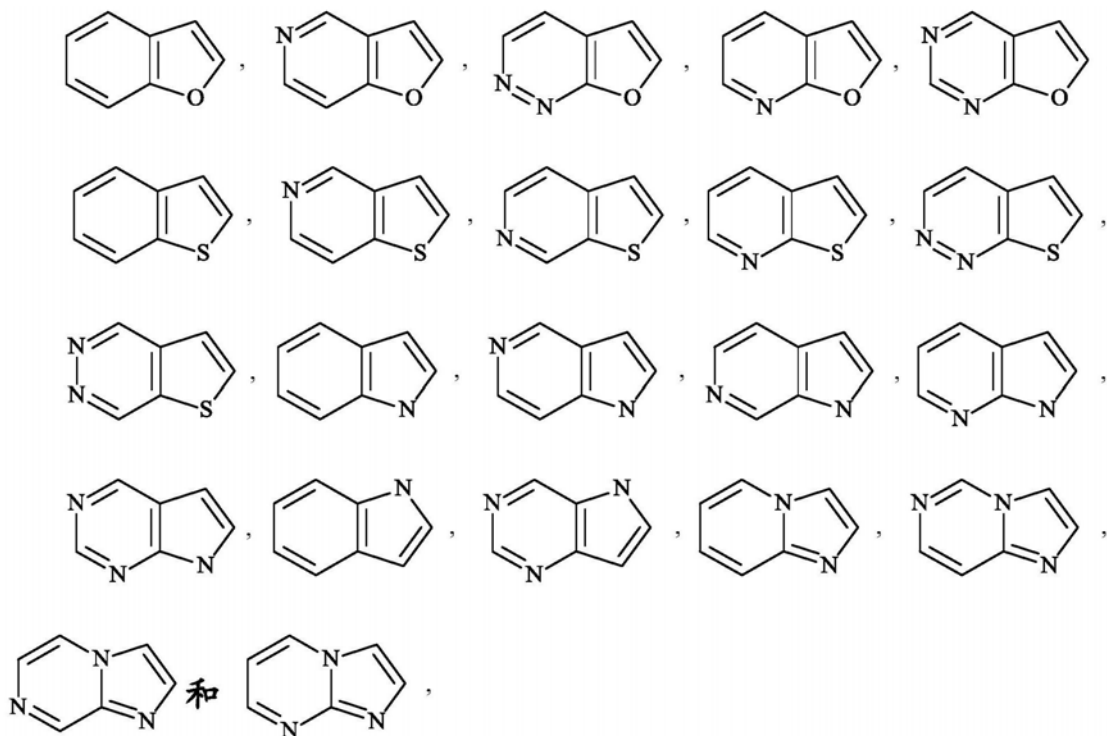


其中 $R_{12}$ 如权利要求1中所定义。

22. 根据权利要求1的化合物,其是式(I-g)的化合物:



其中环系统 选自



并且其中 $R_1$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{11}'$ 、 $R_{14}$ 和W如权利要求1中所定义。

23. 根据权利要求1的化合物,其中 $R_8$ 代表氢原子、 $-CHR_aR_b$ 基团、任选取代的直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基或杂芳基烷基( $C_1-C_6$ )基团。

24. 根据权利要求1的化合物,其中 $R_9$ 代表氢原子、卤原子、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基、直链或支链( $C_2-C_6$ )链烯基、直链或支链( $C_2-C_6$ )炔基、芳基或杂芳基。

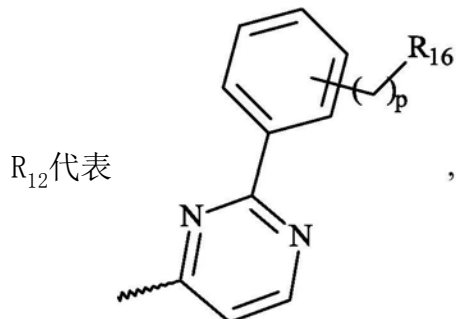
25. 根据权利要求1的化合物,其中 $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 彼此独立地代表直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基,或取代基对( $R_{11}$ ,  $R_{11}'$ )与携带它们的氮原子一起形成由5至7个环成员组成的非芳香族环,所述的环除氮原子外还可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子,应当理解的是,所述的氮可被代表氢原子、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基的基团取代。

26. 根据权利要求1的化合物,其中 $R_{12}$ 代表 $-Cy_5$ 或 $-Cy_5$ -烷基( $C_0-C_6$ )- $Cy_6$ 。

27. 根据权利要求26的化合物,其中 $Cy_5$ 代表杂芳基。

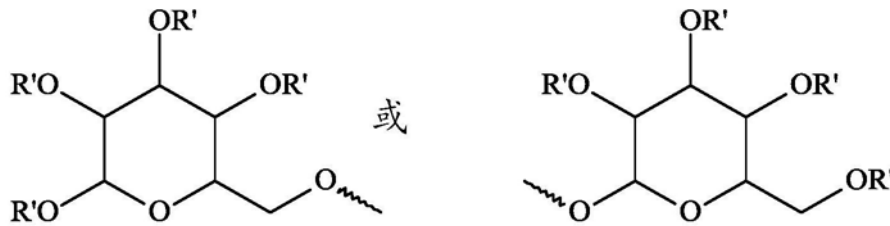
28. 根据权利要求26的化合物,其中 $Cy_6$ 代表苯基。

29. 根据权利要求26的化合物,其中



其中 $p$ 是等于0或1的整数,并且 $R_{16}$ 代表氢原子、羟基、任选取代的直链或支链( $C_1-C_6$ )烷基、直链或支链( $C_1-C_6$ )烷氧基、 $-O-(CHR_{17}-CHR_{18}-O)_q-R'$ 基团、 $-O-P(O)(OR')_2$ 基团、 $-O-P(O)(O^-M^+)_2$ 基团、 $-O-C(O)-NR_{19}R_{20}$ 基团、二( $C_1-C_6$ )烷基氨基( $C_1-C_6$ )烷氧基、卤原子或下式的己醛

糖:



其中各R' 是独立的;

应当理解的是:

- ◆R' 代表氢原子或直链或支链 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,
- ◆R<sub>17</sub>代表氢原子或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,
- ◆R<sub>18</sub>代表氢原子或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,
- ◆R<sub>19</sub>代表氢原子或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,
- ◆R<sub>20</sub>代表 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>' 基团或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-(CHR<sub>17</sub>-CHR<sub>18</sub>-O)<sub>q</sub>-R' 基团,
- ◆q是等于1、2或3的整数并且r是等于0或1的整数,
- ◆M<sup>+</sup>代表可药用单价阳离子。

30. 根据权利要求29的化合物, 其中的己醛糖是D-甘露糖。

31. 根据权利要求1的化合物, 所述化合物是:

- (2R)-2- {[5- {3-氯-2-甲基-4- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 苯基} -6- (4-氟苯基) 呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基} -3- (2- {[2- (2-甲氧基苯基) 嘧啶-4-基]甲氧基} 苯基) 丙酸;

- (2R)-2- {[5- {3-氯-2-乙基-4- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 苯基} -6- (4-氟苯基) 呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基} -3- (2- {[2- (2-甲氧基苯基) 嘧啶-4-基]甲氧基} 苯基) 丙酸;

-N- [(5S<sub>a</sub>)-5- {3-氯-2-甲基-4- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 苯基} -6- (4-氟苯基) 呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2- {[2- (2-甲氧基苯基) 嘧啶-4-基]甲氧基} -D-苯丙氨酸;

- (2R)-2- {[ (3S<sub>a</sub>)-3- {3-氯-2-甲基-4- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 苯基} -2- (4-氟苯基)-1-苯并噻吩-4-基]氧基} -3- (2- {[2- (2-甲氧基苯基) 嘧啶-4-基]甲氧基} 苯基) 丙酸;

- (2R)-2- {[ (3S<sub>a</sub>)-3- {3-氯-2-甲基-4- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 苯基} -2- (4-氟苯基)-1-苯并呋喃-4-基]氧基} -3- (2- {[2- (2-甲氧基苯基) 嘧啶-4-基]甲氧基} 苯基) 丙酸;

- (2R)-2- {[ (3S<sub>a</sub>)-3- {3-氯-2-甲基-4- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 苯基} -6-氟-2- (4-氟苯基)-1-苯并呋喃-4-基]氧基} -3- (2- {[2- (2-甲氧基苯基) 嘧啶-4-基]甲氧基} 苯基) 丙酸;

- (2R)-2- {[3- { (3S<sub>a</sub>)-3-氯-2-甲基-4- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 苯基} -2- (4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]氧基} -3- (2- {[2- (2-甲氧基苯基) 嘧啶-4-基]甲氧基} 苯基) 丙酸;

- (2R)-2- {[ (3S<sub>a</sub>)-3- {3-氯-2-甲基-4- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 苯基} -2- (4-氟

苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)噻吩-4-基]甲氧基}苯基)丙酸;

- (2R)-2-[5-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]噻吩-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)噻吩-4-基]甲氧基]苯基]丙酸;

- (2R)-2-[[ (3S<sub>a</sub>)-3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)噻吩-4-基]甲氧基}苯基)丙酸1-[(二甲基氨基甲酰基)氧基]乙酯;

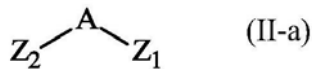
- (2R)-2-[[ (3S<sub>a</sub>)-3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)噻吩-4-基]甲氧基}苯基)丙酸1-[(乙氧基羰基)氧基]乙酯;

-N-[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)噻吩-4-基]甲氧基]-D-苯丙氨酸;

-N-[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)噻吩-4-基]甲氧基]苯丙氨酸;

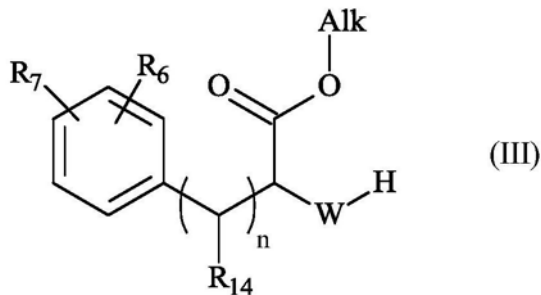
-2-[[ (3R<sub>a</sub>)-3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]噻吩-5-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)噻吩-4-基]甲氧基}苯基)丙酸。

32. 制备根据权利要求1的式(I)化合物的方法,其特征在于将式(II-a)的化合物用作原料:

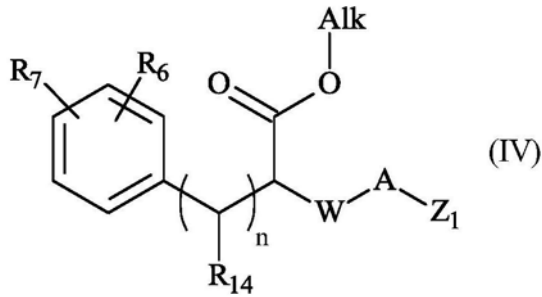


其中Z<sub>1</sub>代表溴或碘,Z<sub>2</sub>代表氯、溴或羟基,并且A如关于式(I)所定义,其中1与Z<sub>2</sub>基团连接并且2与Z<sub>1</sub>基团连接,

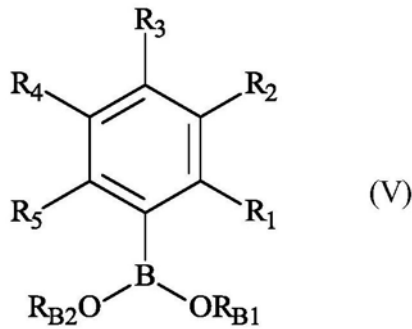
将式(II-a)的化合物与式(III)的化合物进行偶联:



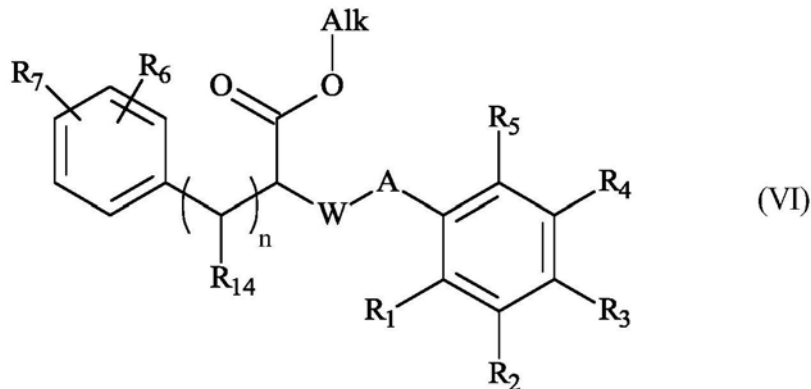
其中R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>14</sub>、W和n如关于式(I)所定义,并且Alk代表直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,以生成式(IV)的化合物:



其中 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{14}$ 、 $A$ 、 $W$ 和 $n$ 如关于式(I)所定义,并且 $Z_1$ 和 $Alk$ 如前所定义,将式(IV)的化合物进一步与式(V)的化合物进行偶联:



其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 如关于式(I)所定义,并且 $R_{B1}$ 和 $R_{B2}$ 代表氢原子、直链或支链( $C_1$ - $C_6$ )烷基,或者 $R_{B1}$ 和 $R_{B2}$ 与携带它们的氧形成任选甲基化的环,以生成式(VI)的化合物:



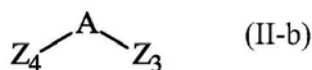
其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{14}$ 、 $A$ 、 $W$ 和 $n$ 如关于式(I)所定义并且 $Alk$ 如前所定义,

将式(VI)化合物的 $Alk-O-C(O)-$ 酯官能团水解生成羧酸,可将其任选地与式 $R_8'-OH$ 的醇或式 $R_8'-Cl$ 的氯化物反应,其中 $R_8'$ 代表直链或支链( $C_1$ - $C_8$ )烷基、 $-CHR_aR_b$ 基团、芳基、杂芳基、芳烷基( $C_1$ - $C_6$ )基团或杂芳基烷基( $C_1$ - $C_6$ )基团, $R_a$ 和 $R_b$ 如关于式(I)所定义,

以生成式(I)的化合物,可以根据常规的分选技术纯化式(I)的化合物,如果需要,将其转化成其与可药用酸或碱的加成盐,并且任选地根据常规分选技术将其分离成其异构体,

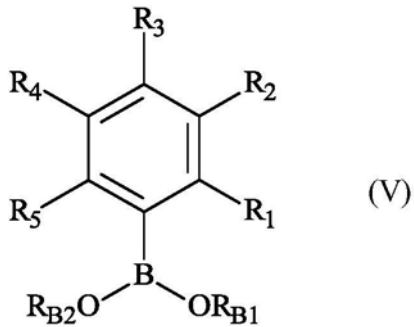
应当理解,在上述方法过程中被认为适合的任意时间,原料试剂或合成中间体的一些基团可以根据合成的需要进行保护,并在随后脱保护和功能基化。

33. 制备根据权利要求1的式(I)化合物的方法,其特征在于将式(II-b)的化合物用作原料:



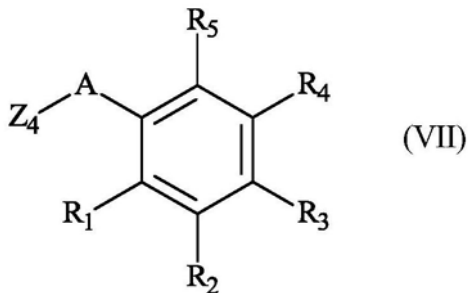
其中 $Z_3$ 代表碘, $Z_4$ 代表氯、羟基,并且A如关于式(I)所定义,其中1与 $Z_4$ 基团连接并且2与 $Z_3$ 基团连接,

将式(II-b)的化合物与式(V)的化合物进行偶联:

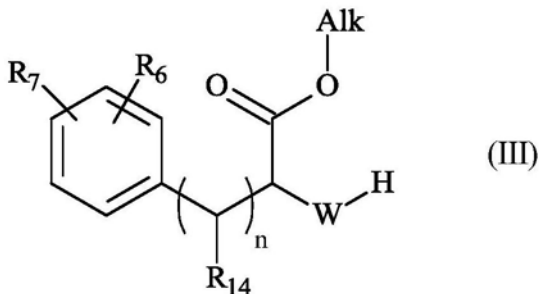


其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 如关于式(I)所定义,并且 $R_{B1}$ 和 $R_{B2}$ 代表氢原子、直链或支链( $C_1$ - $C_6$ )烷基,或者 $R_{B1}$ 和 $R_{B2}$ 与携带它们的氧形成任选甲基化的环,

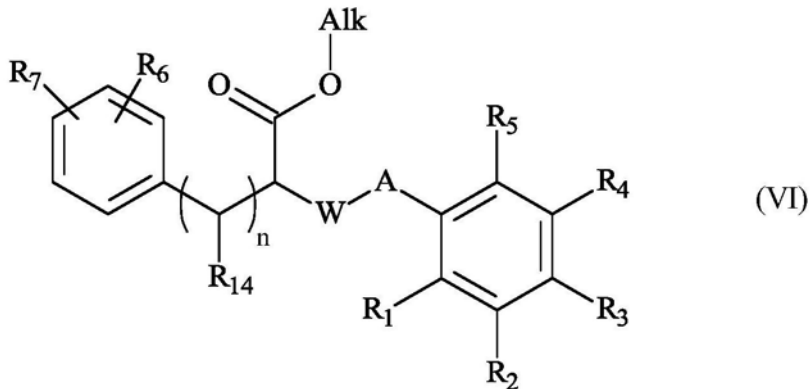
以生成式(VII)的化合物:



其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和A如关于式(I)所定义,并且 $Z_4$ 如上所定义,将式(VII)的化合物进一步与式(III)的化合物进行偶联:



其中 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{14}$ 、W和n如关于式(I)所定义,并且Alk代表直链或支链( $C_1$ - $C_6$ )烷基,以生成式(VI)的化合物:



其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{14}$ 、A、W和n如关于式(I)所定义并且Alk如上所定义，

将式(VI)化合物的Alk-O-C(O)-酯官能团水解生成羧酸，可将其任选地与式 $R_8'$ -OH的醇或式 $R_8'$ -Cl的氯化化合物反应，其中 $R_8'$ 代表直链或支链( $C_1$ - $C_8$ )烷基、-CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基团、芳基、杂芳基、芳烷基( $C_1$ - $C_6$ )基团或杂芳基烷基( $C_1$ - $C_6$ )基团， $R_a$ 和 $R_b$ 如关于式(I)所定义，

以生成式(I)的化合物，可以根据常规的分离技术纯化式(I)的化合物，如果需要，将其转化成其与可药用酸或碱的加成盐，并且任选地根据常规分离技术将其分离成其异构体，

应当理解，在上述方法过程中被认为适合的任意时间，原料试剂或合成中间体的一些基团可以根据合成的需要进行保护，并在随后脱保护和功能基化。

34. 药物组合物，包含根据权利要求1至31任一项的式(I)化合物或其与可药用的酸或碱的加成盐，以及一种或多种可药用的赋形剂。

35. 根据权利要求34的药物组合物，用作促凋亡剂。

36. 根据权利要求35的药物组合物，用于治疗癌症和免疫系统疾病。

37. 根据权利要求36的药物组合物，用于治疗自身免疫病和恶性血液病。

38. 根据权利要求36的药物组合物，用于治疗膀胱癌、脑癌、乳腺癌和子宫癌、慢性淋巴细胞白血病、结肠癌、食道癌和肝癌、原始淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、胰腺癌和小细胞肺癌。

39. 根据权利要求34的药物组合物在制备用作促凋亡剂的药物中的用途。

40. 根据权利要求34的药物组合物在制备用于治疗癌症和免疫系统疾病的药物中的用途。

41. 根据权利要求34的药物组合物在制备用于治疗自身免疫病和恶性血液病的药物中的用途。

42. 根据权利要求34的药物组合物在制备用于治疗如下疾病的药物中的用途：膀胱癌、脑癌、乳腺癌和子宫癌、慢性淋巴细胞白血病、结肠癌、食道癌和肝癌、原始淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、胰腺癌和小细胞肺癌。

43. 用于治疗恶性血液病的根据权利要求1至31任一项的式(I)化合物或其与可药用的酸或碱的加成盐。

44. 用于治疗膀胱癌、脑癌、乳腺癌和子宫癌、慢性淋巴细胞白血病、结肠癌、食道癌和肝癌、原始淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、胰腺癌和小细胞肺癌的根据权利要求1至31任一项的式(I)化合物或其与可药用的酸或碱的加成盐。

45. 根据权利要求1至31任一项的式(I)化合物或其与可药用的酸或碱的加成盐在制备用于治疗恶性血液病的药物中的用途。

46. 根据权利要求1至31任一项的式(I)化合物或其与可药用的酸或碱的加成盐在制备用于治疗如下疾病的药物中的用途：膀胱癌、脑癌、乳腺癌和子宫癌、慢性淋巴细胞白血病、结肠癌、食道癌和肝癌、原始淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、胰腺癌和小细胞肺癌。

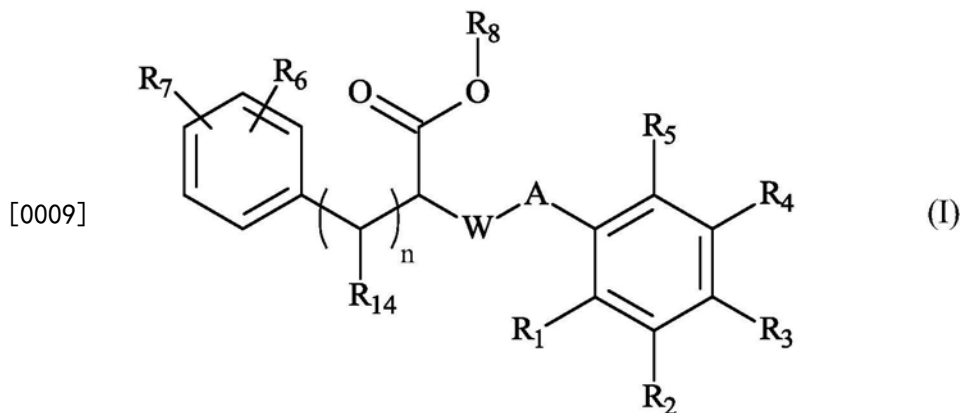
47. 根据权利要求1至31任一项的式(I)化合物与抗癌药的组合产品，所述抗癌药选自基因毒物、有丝分裂抑制剂、抗代谢药、蛋白酶体抑制剂、激酶抑制剂和抗体。



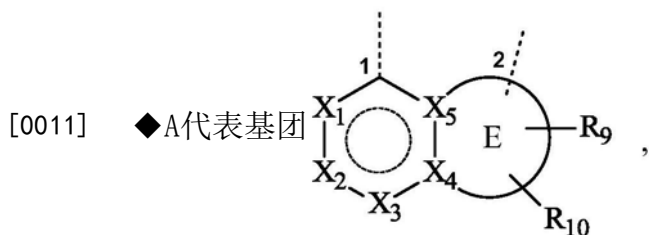
48. 药物组合物,包含权利要求47的组合产品与一种或多种可药用的赋形剂。
49. 用于治疗癌症的根据权利要求47的组合产品。
50. 根据权利要求47的组合产品在制备用于治疗癌症的药物中的用途。
51. 用于治疗需要放疗的癌症的根据权利要求1至31任一项的式(I)化合物。

## 新的二环衍生物、其制备方法以及含有它们的药物组合物

- [0001] 本发明涉及新的二环衍生物、其制备方法以及含有它们的药物组合物。
- [0002] 本发明的化合物是新的且在细胞凋亡和癌学领域中具有非常有价值的药理学特征。
- [0003] 细胞凋亡或程序性细胞死亡是胚胎发育和维持组织动态平衡的关键的生理学过程。
- [0004] 细胞凋亡型细胞死亡涉及形态学变化如核固缩、DNA断裂,以及生化现象如胱天蛋白酶活化,其导致细胞的关键结构成分损伤,从而诱导其分解和死亡。细胞凋亡过程的调节是复杂的且牵涉多种胞内信号传导途经的活化或阻抑(Cory S.等人,Nature Review Cancer,2002,2,647-656)。
- [0005] 细胞凋亡失调牵涉一些病理学情况。细胞凋亡增加与神经变性疾病相关,例如帕金森病、阿尔茨海默病和局部缺血。相反,细胞凋亡执行中的缺陷在癌症及其化学抗性发生、自身免疫疾病、炎症疾病和病毒感染中起显著作用。因此,细胞凋亡缺乏是癌症的表型标记之一(Hanahan D.等人,Cell 2000,100,57-70)。
- [0006] Bcl-2家族的抗细胞凋亡蛋白与大量病理学情况相关。在大量的癌症类型中记载了Bcl-2家族蛋白的参与,例如结肠癌、乳腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、卵巢癌、前列腺癌、慢性淋巴样白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、急性髓性白血病、胰腺癌等。Bcl-2家族的抗细胞凋亡蛋白的过度表达牵涉肿瘤发生、对化疗的抗性和癌症患者的临床预后。值得注意的是,抗细胞凋亡的Bcl-2家族成员Mcl-1在多种类型的癌症中过度表达(Beroukhi R.等人,Nature 2010,899-905)。因此,对于抑制Bcl-2家族蛋白的抗细胞凋亡活性的化合物存在治疗上的需求。
- [0007] 本发明的化合物除了是新的以外,还具有促细胞凋亡(pro-apoptotic)特性,从而使得它们能够用于牵涉细胞凋亡缺陷的病理学情况,例如用于治疗癌症以及免疫和自身免疫疾病。
- [0008] 本发明尤其涉及式(I)的化合物、其对映体、非对映异构体和阻转异构体,以及其与可药用酸或碱的加成盐:



[0010] 其中:




[0012] 其中1与W基团连接并且2与苯环连接,其中:

[0013] -E代表呋喃基、噻吩基或吡咯基环,

[0014] -X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>和X<sub>5</sub>彼此独立地代表碳原子或氮原子,

[0015] -X<sub>2</sub>代表C-R<sub>21</sub>基团或氮原子,并且

[0016] -  表示该环是芳香族的,

[0017] ◆R<sub>1</sub>代表卤原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)多卤代烷基、羟基、羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、氰基、硝基、-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-O-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-O-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>12</sub>、-C(O)-OR<sub>11</sub>、-O-C(O)-R<sub>11</sub>、-C(O)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-NR<sub>11</sub>-C(O)-R<sub>11</sub>'、-NR<sub>11</sub>-C(O)-OR<sub>11</sub>'、-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>-C(O)-R<sub>11</sub>'、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-SO<sub>2</sub>-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

[0018] ◆R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>彼此独立地代表氢原子、卤原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)多卤代烷基、羟基、羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、氰基、硝基、-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-O-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-O-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>12</sub>、-C(O)-OR<sub>11</sub>、-O-C(O)-R<sub>11</sub>、-C(O)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-NR<sub>11</sub>-C(O)-R<sub>11</sub>'、-NR<sub>11</sub>-C(O)-OR<sub>11</sub>'、-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>-C(O)-R<sub>11</sub>'、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'或-SO<sub>2</sub>-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),或者取代基对(R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>)与携带它们的碳原子一起形成由5至7个环成员组成的芳香族或非芳香族环,所述的环可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子,应当理解的是,所形成的环可以被1至2个选自卤素、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-NR<sub>13</sub>R<sub>13</sub>'、-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>或氧代的基团取代,

[0019] ◆R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>彼此独立地代表氢原子、卤原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)多卤代烷基、羟基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、氰基、硝基、-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-O-Cy<sub>1</sub>、-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>、-链烯基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>、-炔基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>、-O-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>12</sub>、-C(O)-OR<sub>11</sub>、-O-C(O)-R<sub>11</sub>、-C(O)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-NR<sub>11</sub>-C(O)-R<sub>11</sub>'、-NR<sub>11</sub>-C(O)-OR<sub>11</sub>'、-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>-C(O)-R<sub>11</sub>'、-SO<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-SO<sub>2</sub>-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

[0020] 或者当连接在两个相邻的碳原子上时,取代基对(R<sub>6</sub>,R<sub>7</sub>)与携带它们的碳原子一起形成由5至7个环成员组成的芳香族或非芳香族环,所述的环可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子,应当理解的是,所形成的环可以被选自直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-NR<sub>13</sub>R<sub>13</sub>'、-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>或氧代的基团取代,

[0021] ◆W代表-CH<sub>2</sub>-基团、-NH-基团或氧原子,

[0022] ◆R<sub>8</sub>代表氢原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基团、芳基、杂芳基、芳烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)基团或杂芳基烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)基团,

[0023] ◆R<sub>9</sub>代表氢原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、直链或支链

$(C_2-C_6)$  炔基、 $-Cy_2$ 、-烷基  $(C_1-C_6)$  - $Cy_2$ 、-链烯基  $(C_2-C_6)$  - $Cy_2$ 、-炔基  $(C_2-C_6)$  - $Cy_2$ 、- $Cy_2-Cy_3$ 、-炔基  $(C_2-C_6)$  -O- $Cy_2$ 、- $Cy_2$ -烷基  $(C_0-C_6)$  -O-烷基  $(C_0-C_6)$  - $Cy_3$ 、卤原子、氰基、-C(O)- $R_{15}$ 或-C(O)- $NR_{15}R_{15}'$ ，

[0024] ◆ $R_{10}$ 代表氢原子、直链或支链  $(C_1-C_6)$  烷基、直链或支链  $(C_2-C_6)$  链烯基、直链或支链  $(C_2-C_6)$  炔基、芳烷基  $(C_1-C_6)$  基团、环烷基烷基  $(C_1-C_6)$  基团、直链或支链  $(C_1-C_6)$  多卤代烷基、-烷基  $(C_1-C_6)$  -O- $Cy_4$ ，

[0025] 或者当连接在两个相邻的碳原子上时，取代基对  $(R_9, R_{10})$  与携带它们的碳原子一起形成由5至7个环成员组成的芳香族或非芳香族环，所述的环可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子，

[0026] ◆ $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 彼此独立地代表氢原子、直链或支链  $(C_1-C_6)$  烷基，或者取代基对  $(R_{11}, R_{11}')$  与携带它们的氮原子一起形成由5至7个环成员组成的芳香族或非芳香族环，所述的环除氮原子外还可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子，应当理解的是，所述的氮可以被代表氢原子或直链或支链  $(C_1-C_6)$  烷基的基团取代，

[0027] ◆ $R_{12}$ 代表- $Cy_5$ 、- $Cy_5$ -烷基  $(C_0-C_6)$  -O-烷基  $(C_0-C_6)$  - $Cy_6$ 、- $Cy_5$ -烷基  $(C_0-C_6)$  - $Cy_6$ 、- $Cy_5$ -烷基  $(C_0-C_6)$  - $NR_{11}$ -烷基  $(C_0-C_6)$  - $Cy_6$ 、- $Cy_5-Cy_6$ -O-烷基  $(C_0-C_6)$  - $Cy_7$ 、-C(O)- $NR_{11}R_{11}'$ 、- $NR_{11}R_{11}'$ 、-OR<sub>11</sub>、-NR<sub>11</sub>-C(O)- $R_{11}'$ 、-O-烷基  $(C_1-C_6)$  -OR<sub>11</sub>、-SO<sub>2</sub>- $R_{11}$ 、-C(O)-OR<sub>11</sub>或-NH-C(O)-NH- $R_{11}$ ，

[0028] ◆ $R_{13}$ 、 $R_{13}'$ 、 $R_{15}$ 和 $R_{15}'$ 彼此独立地代表氢原子或任选取代的直链或支链  $(C_1-C_6)$  烷基，

[0029] ◆ $R_{14}$ 代表氢原子、羟基或羟基  $(C_1-C_6)$  烷基，

[0030] ◆ $R_{21}$ 代表氢原子、卤原子、直链或支链  $(C_1-C_6)$  烷基或氰基，

[0031] ◆ $R_a$ 代表氢原子或直链或支链  $(C_1-C_6)$  烷基，

[0032] ◆ $R_b$ 代表-O-C(O)-O- $R_c$ 基团、-O-C(O)- $NR_cR_c'$ 基团或-O-P(O)(OR<sub>c</sub>)<sub>2</sub>基团，

[0033] ◆ $R_c$ 和 $R_c'$ 彼此独立地代表氢原子、直链或支链  $(C_1-C_8)$  烷基、环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基  $(C_1-C_6)$  烷基，

[0034] 或者取代基对  $(R_c, R_c')$  与携带它们的氮原子一起形成由5至7个环成员组成的非芳香族环，所述的环除氮原子外还可含有1至3个选自氧和氮的杂原子，应当理解的是，所述的氮可被代表直链或支链  $(C_1-C_6)$  烷基的基团取代，

[0035] ◆ $Cy_1$ 、 $Cy_2$ 、 $Cy_3$ 、 $Cy_4$ 、 $Cy_5$ 、 $Cy_6$ 和 $Cy_7$ 彼此独立地代表环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，

[0036] ◆n是等于0或1的整数，

[0037] 应当理解的是：

[0038] -“芳基”是指苯基、萘基、联苯基、茚满基或茚基，

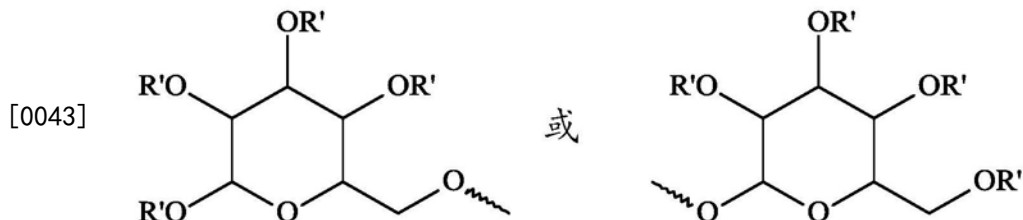
[0039] -“杂芳基”是指由5至10个环成员组成的任意单环或双环基团，其具有至少1个芳香族部分并且包含1至3个选自氧、硫和氮的杂原子，

[0040] -“环烷基”是指包含3至10个环成员的任意单环或双环非芳香族碳环基团，

[0041] -“杂环烷基”是指包含3至10个环成员且包含1至3个选自氧、硫和氮的杂原子的任意单环或双环非芳香族碳环基团，其可包括稠环、桥环或螺环系统，

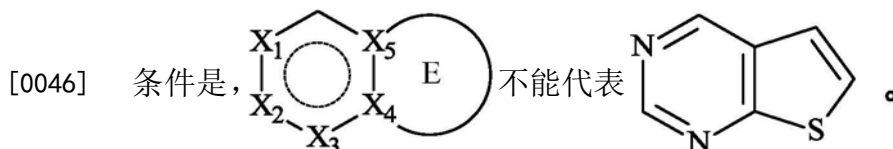
[0042] 所定义的芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基以及烷基、链烯基、炔基、烷氧基可以被

1至4个选自任选取代的直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、任选取代的直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、任选取代的直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、任选取代的直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S-、羟基、氧代(或在适当情况下的N-氧化物)、硝基、氰基、-C(O)-OR'、-O-C(O)-R'、-C(O)-NR'R''、-O-C(O)-NR'R''、-NR'R''、-(C=NR')-OR''、-O-P(O)(OR')<sub>2</sub>、-O-P(O)(O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)多卤代烷基、三氟甲氧基、卤素或下式的己醛糖的基团取代：



[0044] 其中各R' 是独立的；

[0045] 应当理解的是，R' 和R''彼此独立地代表氢原子或任选取代的直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，并且M<sup>+</sup>代表可药用单价阳离子，



[0047] 有利地是，本发明涉及式(I)的化合物其中：

[0048] ◆R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>彼此独立地代表卤原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羟基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基，

[0049] 或者取代基对(R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>)与携带它们的碳原子一起形成由5至7个环成员组成的芳香族环，所述的环可以含有1至3个氮原子，

[0050] ◆R<sub>3</sub>代表氢原子、卤原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羟基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或-O-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'，

[0051] ◆R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>彼此独立地代表氢原子、卤原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羟基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基，

[0052] ◆R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>彼此独立地代表氢原子、卤原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)多卤代烷基、羟基、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、硝基、-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'、-烷基(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>、-O-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>12</sub>或-C(O)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'，

[0053] ◆R<sub>8</sub>代表氢原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基或-CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基团，

[0054] ◆R<sub>9</sub>代表氢原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-Cy<sub>2</sub>或卤原子，

[0055] ◆R<sub>10</sub>代表氢原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、直链或支链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、芳烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)基团、环烷基烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)基团、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)多卤代烷基或-烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-Cy<sub>4</sub>，

[0056] 或者当连接在两个相邻的碳原子上时，取代基对(R<sub>9</sub>,R<sub>10</sub>)与携带它们的碳原子一起形成由5至7个环成员组成的非芳香族环，所述的环可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子，

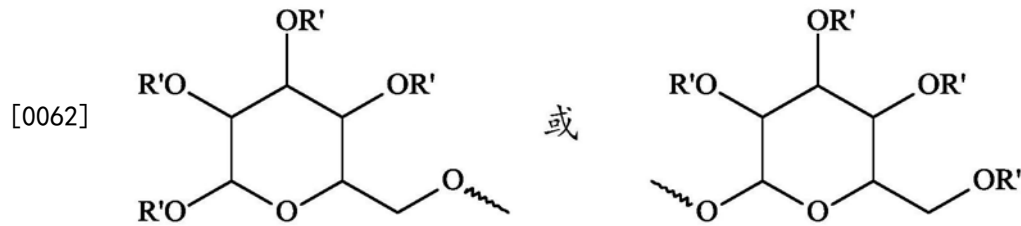
[0057] ◆R<sub>11</sub>和R<sub>11</sub>'彼此独立地代表氢原子、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，

[0058] 或者取代基对 ( $R_{11}, R_{11}'$ ) 与携带它们的氮原子一起形成由5至7个环成员组成的非芳香族环,所述的环除氮原子外还可含有1至3个选自氧和氮的杂原子,应当理解的是,所述的氮可被代表直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基的基团取代,

[0059] ◆ $R_{12}$ 代表  $-C_{Y_5}$  或  $-C_{Y_5}$ -烷基 ( $C_0-C_6$ )- $C_{Y_6}$ ,

[0060] ◆W代表  $-NH-$ 基团或氧原子,

[0061] 所定义的芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基以及烷基、链烯基、炔基、烷氧基可以被1至4个选自任选取代的直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、任选取代的直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、羟基、氧代(或在适当情况下的N-氧化物)、 $-C(O)-OR'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-O-C(O)-NR'R''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-O-P(O)(OR')_2$ 、 $-O-P(O)(O^+M^+)_2$ 、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 多卤代烷基、卤素或下式的己醛醮的基团取代:

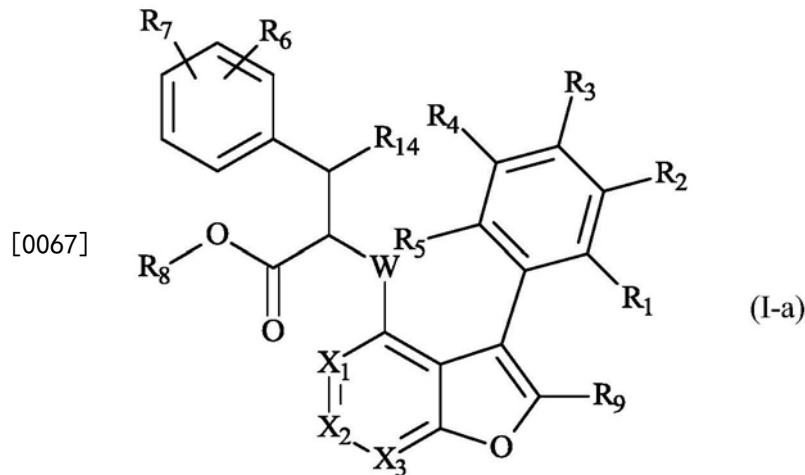


[0063] 其中各 $R'$  是独立的;

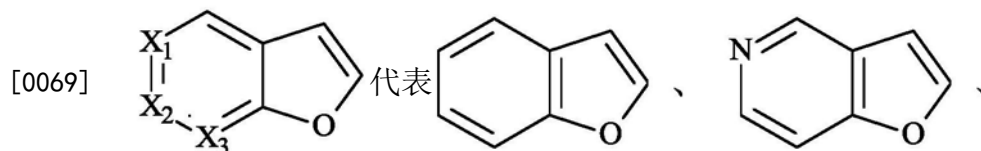
[0064] 应当理解的是, $R'$  和 $R''$ 彼此独立地代表氢原子或任选取代的直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基,并且 $M^+$ 代表可药用单价阳离子。

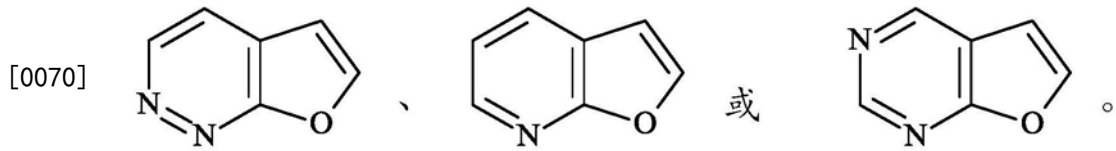
[0065] 尤其是,优选的式(I)的化合物是其中n是0至1的整数的化合物。

[0066] 在本发明的另一个实施方案中,一个有利的可能性包括式(I-a)的化合物:

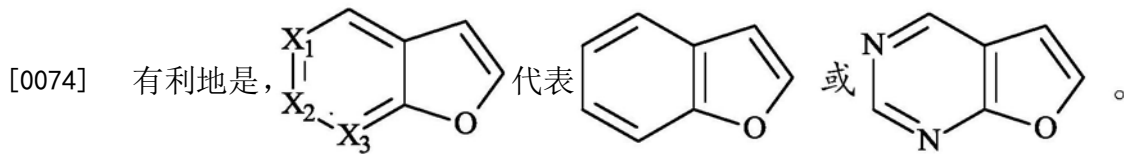
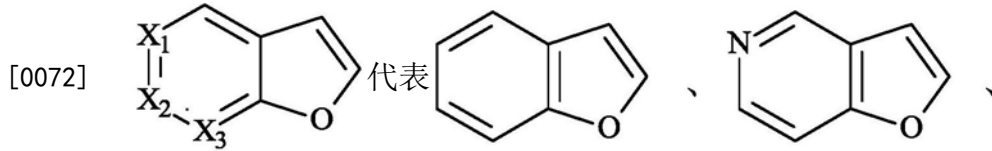


[0068] 其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{14}, X_1, X_2, X_3$ 和W如关于式(I)所定义。尤其是,优选的式(I-a)的化合物是如下化合物,其中

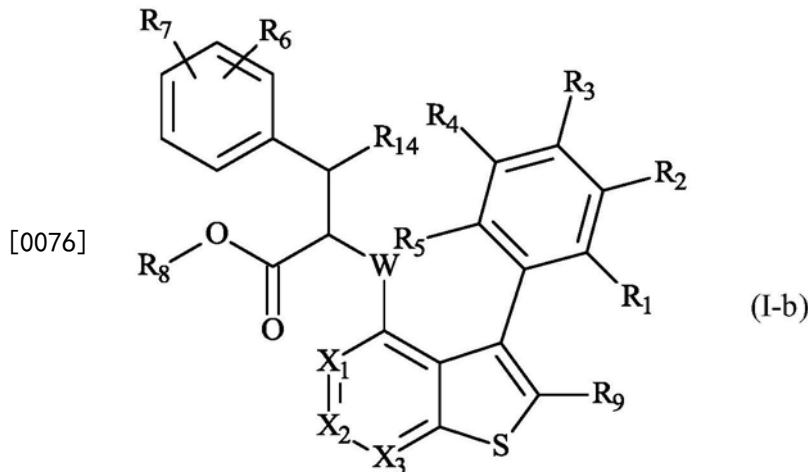




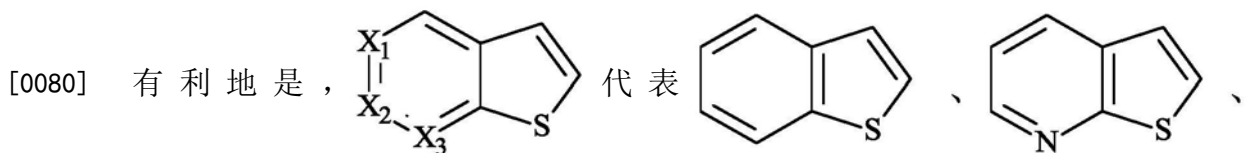
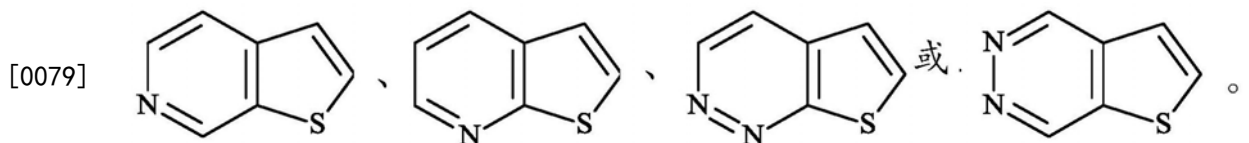
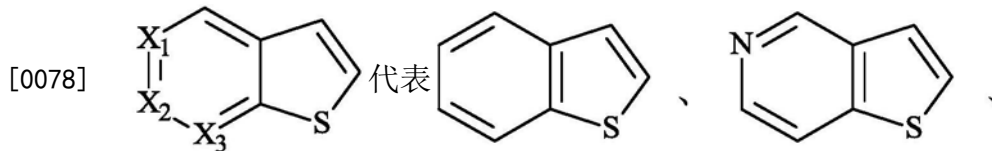
[0071] 更具体地, 优选的式 (I-a) 的化合物是如下化合物, 其中

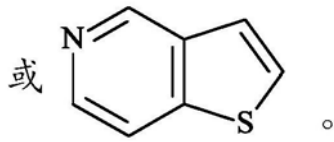


[0075] 在本发明的另一个实施方案中, 一个有利的可能性包括式 (I-b) 的化合物:

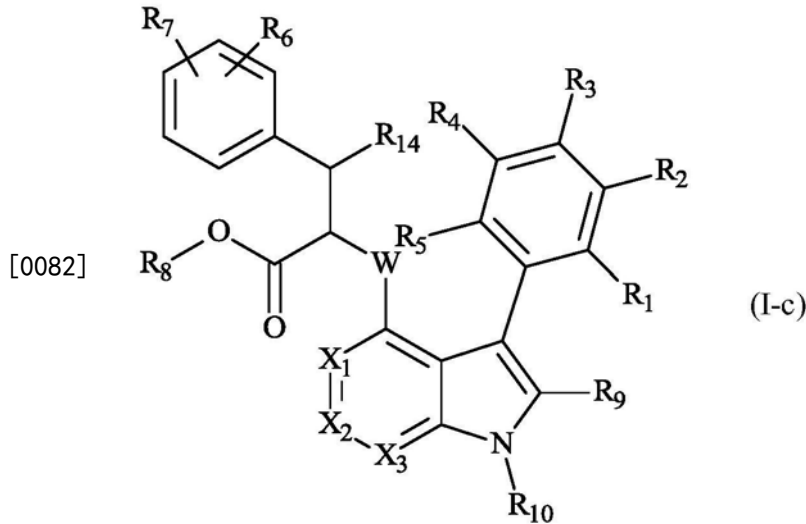


[0077] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{14}$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 和W如关于式 (I) 所定义。尤其是, 优选的式 (I-b) 的化合物是如下化合物, 其中

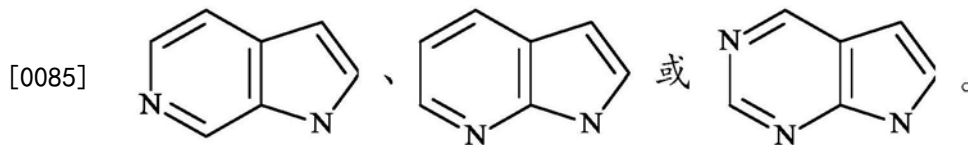
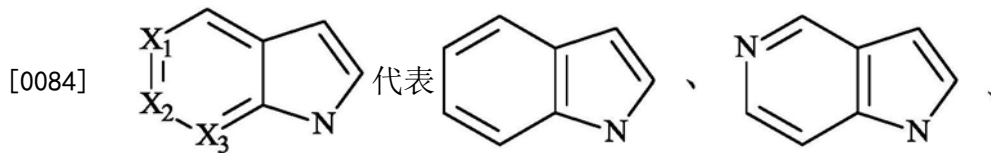




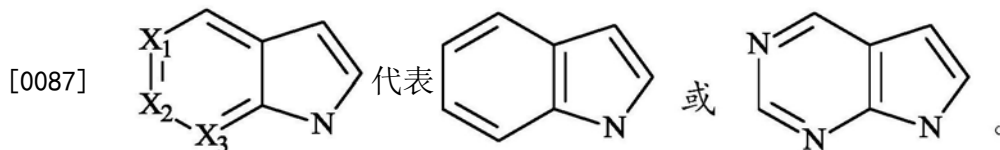
[0081] 在本发明的另一个实施方案中,一个有利的可能性包括式 (I-c) 的化合物:



[0083] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>14</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>和W如关于式 (I) 所定义。尤其是,优选的式 (I-c) 的化合物是如下化合物,其中

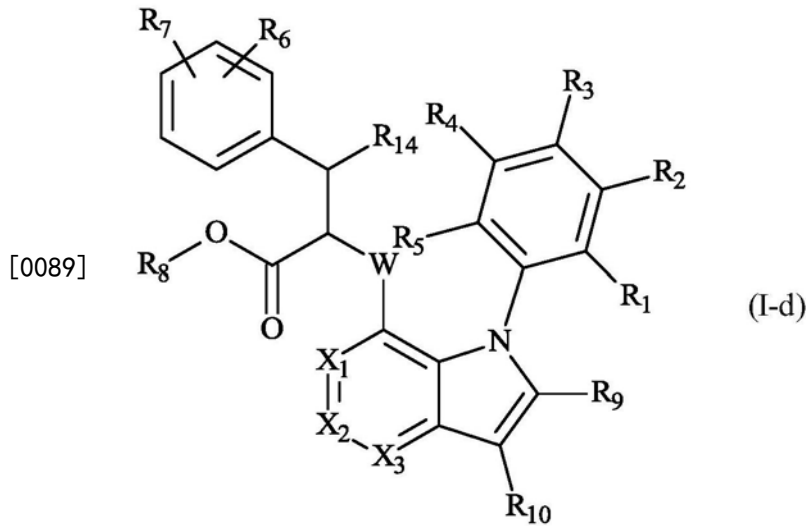


[0086] 更具体地,优选的式 (I-c) 的化合物是如下化合物,其中

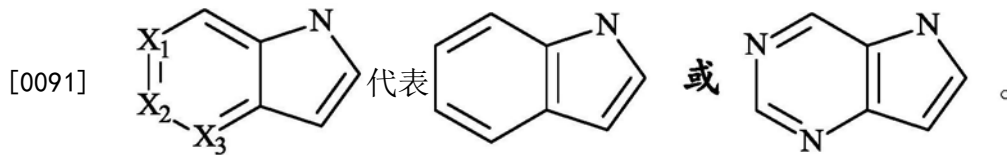


[0088] 在本发明的另一个实施方案中,一个有利的可能性包括式 (I-d) 的化合物:

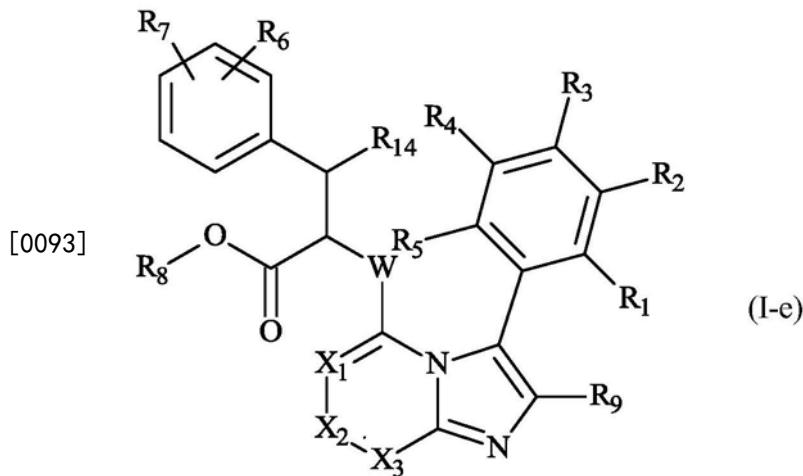




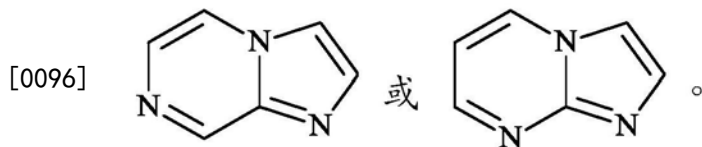
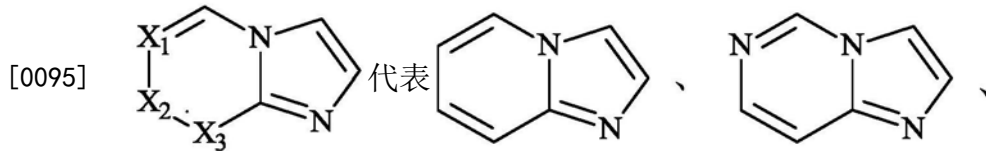
[0090] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>14</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>和W如关于式(I)所定义。尤其是,优选的式(I-d)的化合物是如下化合物,其中

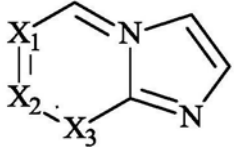
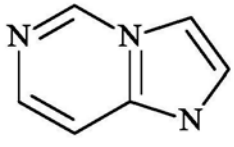
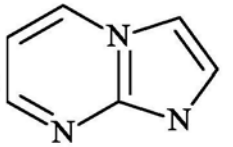


[0092] 在本发明的另一个实施方案中,一个有利的可能性包括式(I-e)的化合物:



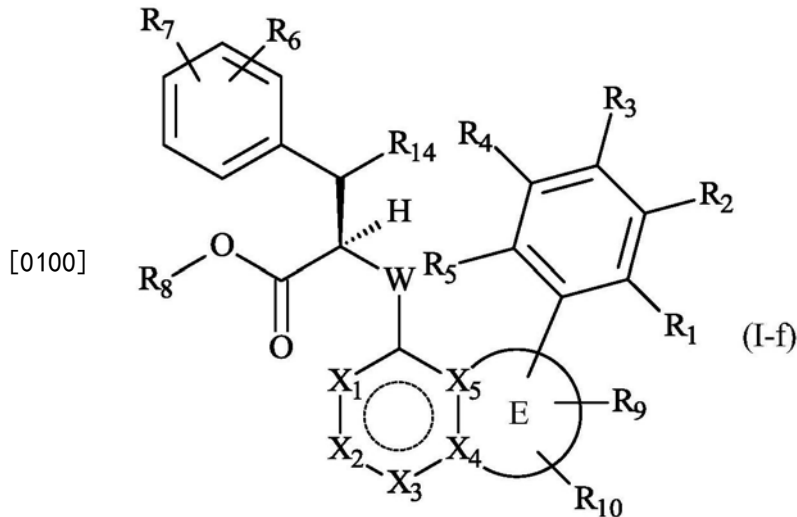
[0094] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>14</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>和W如关于式(I)所定义。尤其是,优选的式(I-e)的化合物是如下化合物,其中



[0097] 有利地是,  代表  或 。

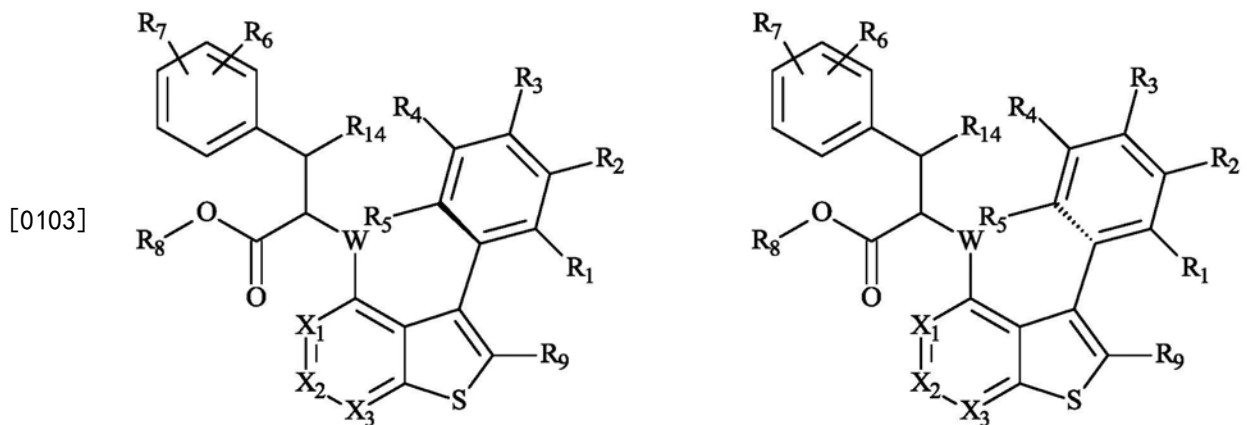
[0098] 式 (I-a)、(I-b)、(I-c) 和 (I-e) 的化合物是特别优选的。式 (I-a) 和 (I-b) 的化合物是更加优选的。

[0099] 在本发明的另一个实施方案中, 一个有利的可能性包括式 (I-f) 的化合物:



[0101] 其中 E、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>14</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub> 和 W 如关于式 (I) 所定义。

[0102] 阻转异构体是由于围绕单键的旋转受阻所产生的立体异构体, 其中, 由于空间张力或其它因素造成的能量差异产生了足够高的旋转障碍, 从而使得单个的构象异构体能够得以分离。例如, 对于式 (I-b) 的化合物 (对于式 (I-a)、(I-c)、(I-d) 和 (I-e) 的化合物也是如此), 阻转异构体如下:



[0104] 对于式 (I-a)、(I-b)、(I-c) 和 (I-d) 的化合物, 优选的阻转异构体是 (S<sub>a</sub>)。对于式 (I-e) 的化合物, 优选的阻转异构体是 (R<sub>a</sub>)。

[0105] 有利地是, 至少一个选自 R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 的基团不代表氢原子。

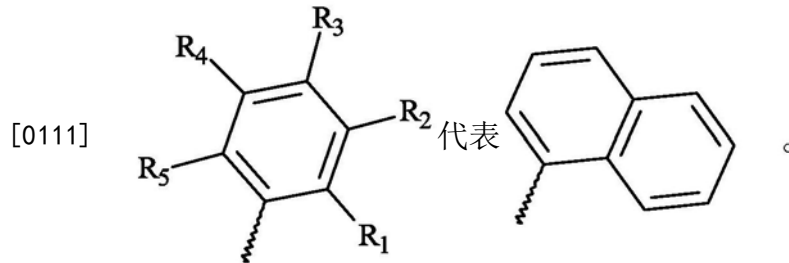
[0106] 优选地, R<sub>14</sub> 代表氢原子。

[0107] R<sub>21</sub> 代表优选氢原子、氟原子、甲基或氰基。更优选地, R<sub>21</sub> 代表氢原子或氟原子。进一步更优选地, R<sub>21</sub> 代表氢原子。

[0108] 在优选的本发明化合物中,  $R_1$  代表直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基或卤原子。更优选地,  $R_1$  代表甲基、乙基、溴原子或氯原子。进一步更优选地,  $R_1$  代表甲基或乙基。

[0109] 有利地是,  $R_2$  代表卤原子、羟基、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基。更优选地,  $R_2$  代表甲氧基、羟基、氟原子、溴原子或氯原子。进一步更优选地,  $R_2$  代表氯原子。

[0110] 在一些优选的本发明实施方案中, 当取代基对 ( $R_1, R_2$ ) 与携带它们的碳原子一起形成芳香族环时,

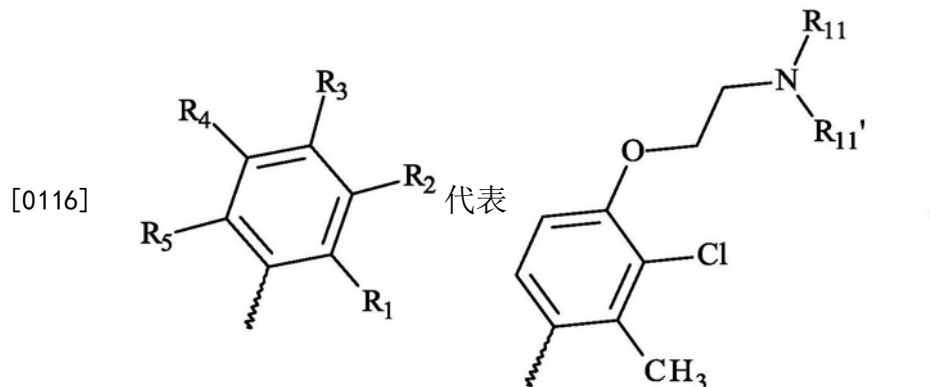


[0112]  $R_3$  优选代表氢原子、羟基、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基或 -O-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $NR_{11}R_{11}'$ 。有利地是,  $R_3$  代表 -O-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $NR_{11}R_{11}'$ 。

[0113]  $R_4$  和  $R_5$  优选代表氢原子。

[0114] 在一个有利的实施方案中, 取代基对 ( $R_1, R_5$ ) 相同并且取代基对 ( $R_2, R_4$ ) 相同。在优选的本发明化合物中, 取代基对 ( $R_1, R_5$ ) 相同并且代表 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、优选甲基, 且取代基对 ( $R_2, R_4$ ) 相同并且代表卤原子、优选氯原子或代表氢原子。

[0115] 在优选的本发明化合物中,

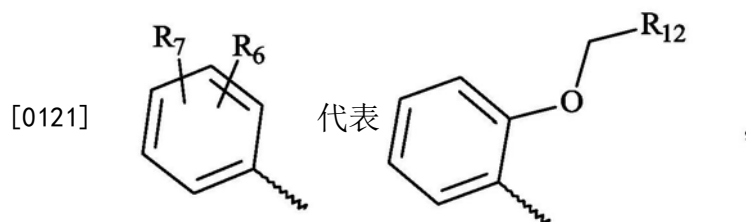


[0117] 其中  $R_{11}$  和  $R_{11}'$  如关于式 (I) 所定义。

[0118] 在本发明的另一个实施方案中,  $R_6$  代表氢原子、任选取代的直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基或 -O-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $R_{12}$  基团。有利地是,  $R_6$  代表 2,2,2-三氟乙氧基、甲氧基或 -O-烷基 ( $C_1-C_6$ ) - $R_{12}$  基团。

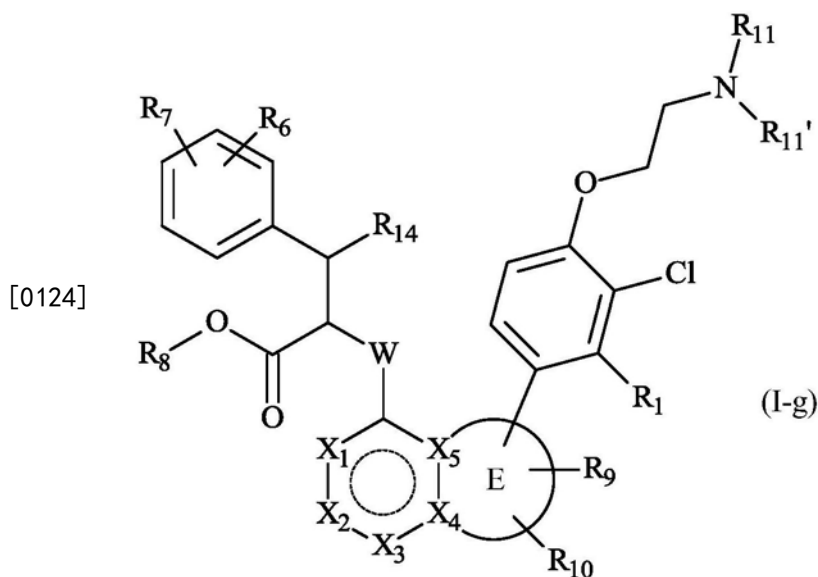
[0119]  $R_7$  优选代表氢原子。

[0120] 在优选的本发明化合物中,



[0122] 其中 $R_{12}$ 如关于式(I)所定义。

[0123] 在本发明的另一个实施方案中,一个有利的可能性包括式(I-g)的化合物:



[0125] 其中 $R_1$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{11}'$ 、 $R_{14}$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、W和E如关于式(I)所定义。

[0126] 优选地, $R_8$ 代表氢原子、 $-CHR_aR_b$ 基团、任选取代的直链或支链( $C_1$ - $C_8$ )烷基或杂芳基烷基( $C_1$ - $C_6$ )基团。优选地, $R_8$ 代表 $-CHR_aR_b$ 基团,其中 $R_a$ 代表氢原子或甲基并且 $R_b$ 代表 $-O-C(O)-O-$ ( $C_1$ - $C_8$ )烷基; $-O-C(O)-O-$ 环烷基; $-O-C(O)-NR_cR_c'$ 基团,其中 $R_c$ 和 $R_c'$ 彼此独立地代表氢原子、直链或支链( $C_1$ - $C_8$ )烷基、( $C_1$ - $C_6$ )烷氧基( $C_1$ - $C_6$ )烷氧基羰基( $C_1$ - $C_6$ )烷基,或者取代基对( $R_c, R_c'$ )与携带它们的氮原子一起形成由5至7个环成员组成的非芳香族环,所述的环除氮原子外还可含有1至3个选自氧和氮的杂原子;或 $-O-P(O)(OH)_2$ 基团。优选的 $R_8$ 基团如下:氢;甲基;乙基;(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基; $-CHR_aR_b$ 基团,其中 $R_a$ 代表甲基并且 $R_b$ 代表 $-O-C(O)-O-CH_2CH_3$ 基团或 $-O-C(O)-N(CH_3)_2$ 基团。进一步更优选地, $R_8$ 代表氢。

[0127] 在优选的本发明化合物中, $R_9$ 代表氢原子、卤原子、直链或支链( $C_1$ - $C_6$ )烷基、直链或支链( $C_2$ - $C_6$ )链烯基、直链或支链( $C_2$ - $C_6$ )炔基、芳基或杂芳基。更优选地, $R_9$ 代表丙-1-炔-1-基、苯基或呋喃-2-基。在一个更优选的实施方案中, $R_9$ 代表丙-1-炔-1-基、4-氟苯基或5-氟呋喃-2-基。进一步更优选地, $R_9$ 代表4-氟苯基。

[0128] 在由式(I-c)化合物组成的有利的可能性中,优选的 $R_{10}$ 基团如下:氢;甲基;异丙基;2,2,2-三氟乙基;苄基;4-甲氧基苄基;苯乙基;3-苯基-丙基;环丙基甲基;环戊基乙基;萘-1-基甲基;2-(萘-1-基氧基)乙基;丁-2-炔-1-基;丙-2-烯-1-基;丁-3-烯-1-基。在另一个实施方案中,当连接在两个相邻的原子上时,取代基对( $R_9, R_{10}$ )与携带它们的碳和氮原子一起形成由5至6个环成员组成的非芳香族环。

[0129] 在由式(I-d)化合物组成的有利的可能性中, $R_{10}$ 优选代表氢原子或卤原子。

[0130] 在优选的本发明化合物中, $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 彼此独立地代表直链或支链( $C_1$ - $C_6$ )烷基,或者取代基对( $R_{11}, R_{11}'$ )与携带它们的氮原子一起形成由5至7个环成员组成的非芳香族环,所述的环除氮原子外还可含有1至3个选自氧、硫和氮的杂原子,应当理解的是,所述的氮可被代表氢原子、直链或支链( $C_1$ - $C_6$ )烷基的基团取代。更优选地, $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 代表甲基,或者取

代基对 ( $R_{11}, R_{11}'$ ) 一起形成4-甲基-哌嗪基或4-乙基-哌嗪基。在一个更优选的实施方案中, 取代基对 ( $R_{11}, R_{11}'$ ) 一起形成4-甲基-哌嗪基。在另一个优选的实施方案中,  $R_{11}$  和  $R_{11}'$  代表甲基。

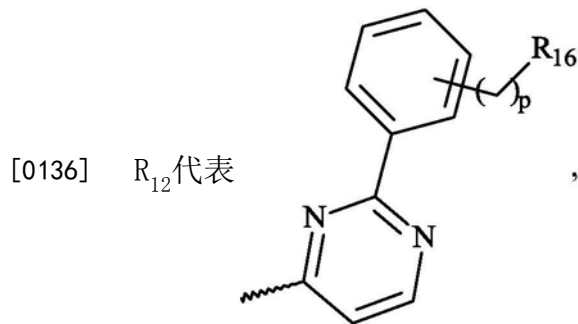
[0131] 有利地是,  $R_{12}$  代表  $-C_{y_5}$  或  $-C_{y_5}$ -烷基 ( $C_0-C_6$ )- $-C_{y_6}$ 。优选地,  $R_{12}$  代表  $-C_{y_5}$  或  $-C_{y_5}-C_{y_6}$ 。

[0132]  $C_{y_5}$  优选代表杂芳基, 特别是嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基或吡啶基。更优选地,  $C_{y_5}$  代表嘧啶-4-基、吡唑-5-基或吡嗪-2-基。在优选的本发明化合物中,  $C_{y_5}$  代表嘧啶-4-基。

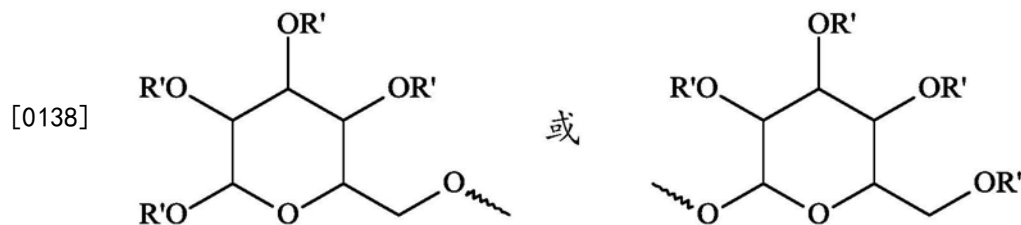
[0133] 在本发明的另一个实施方案中,  $C_{y_5}$  代表杂芳基, 其被任选取代的直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、任选取代的直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、 $-NR'R''$  基团或直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 多卤代烷基取代, 应当理解的是,  $R'$  和  $R''$  彼此独立地代表氢原子或任选取代的直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基。

[0134]  $C_{y_6}$  优选代表苯基。

[0135] 其他优选的本发明化合物是如下化合物, 其中



[0137] 其中  $p$  是等于0或1的整数并且  $R_{16}$  代表氢原子、羟基、任选取代的直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、 $-O-(CHR_{17}-CHR_{18}-O)_q-R'$  基团、 $-O-P(O)(OR')_2$  基团、 $-O-P(O)(O^M)^+$  基团、 $-O-C(O)-NR_{19}R_{20}$  基团、二 ( $C_1-C_6$ ) 烷基氨基 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、卤原子或下式的己醛糖:



[0139] 其中各  $R'$  是独立的;

[0140] 应当理解的是:

[0141] ◆  $R'$  代表氢原子或直链或支链 ( $C_1-C_6$ ) 烷基,

[0142] ◆  $R_{17}$  代表氢原子或 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基,

[0143] ◆  $R_{18}$  代表氢原子或羟基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基,

[0144] ◆  $R_{19}$  代表氢原子或 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基,

[0145] ◆  $R_{20}$  代表 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、 $-(CH_2)_r-NR_{11}R_{11}'$  基团或  $-(CH_2)_r-O-(CHR_{17}-CHR_{18}-O)_q-R'$  基团,

[0146] ◆  $q$  是等于1、2或3的整数并且  $r$  是等于0或1的整数,

[0147] ◆  $M^+$  代表可药用单价阳离子。

[0148] 本发明的己醛糖优选D-甘露糖。优选地, 基团  $-(CH_2)_p-R_{16}$  位于苯基的邻位。

[0149] 可以提及的优选的本发明化合物是：

[0150] - (2R) -2- {[5- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸；

[0151] - (2R) -2- {[5- {3-氯-2-乙基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸；

[0152] -N-[ (5S<sub>a</sub>) -5- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}-D-苯丙氨酸；

[0153] - (2R) -2- {[ (3S<sub>a</sub>) -3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1-苯并噁吩-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸；

[0154] - (2R) -2- {[ (3S<sub>a</sub>) -3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1-苯并呋喃-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸；

[0155] - (2R) -2- {[ (3S<sub>a</sub>) -3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-氟-2-(4-氟苯基)-1-苯并呋喃-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸；

[0156] - (2R) -2- {[3- { (3S<sub>a</sub>) -3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸；

[0157] - (2R) -2- {[ (3S<sub>a</sub>) -3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噁吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸；

[0158] - (2R) -2- [5-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸；

[0159] - (2R) -2- {[ (3S<sub>a</sub>) -3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噁吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸1-[(二甲基氨基甲酰基)氧基]乙酯；

[0160] - (2R) -2- {[ (3S<sub>a</sub>) -3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噁吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸1-[(乙氧基羰基)氧基]乙酯；

[0161] -N-[3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噁吩并[2,3-b]吡啶-4-基]-2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}-D-苯丙氨酸；

[0162] -N-[3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噁吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯丙氨酸；

[0163] -2- {[ (3R<sub>a</sub>) -3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯

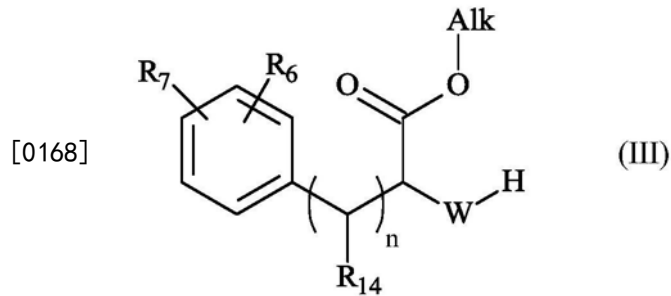
基) 丙酸。

[0164] 本发明还涉及用于制备式 (I) 化合物的方法, 其特征在于将式 (II-a) 的化合物用作原料:

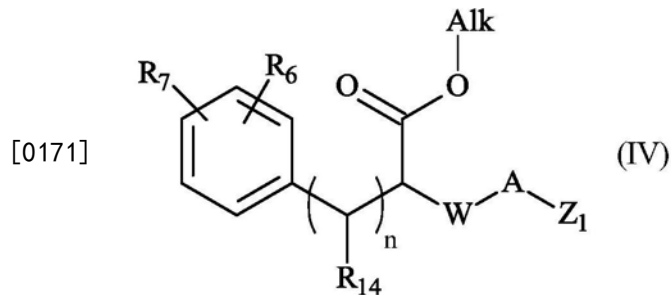


[0166] 其中  $Z_1$  代表溴或碘,  $Z_2$  代表氯、溴或羟基, 并且 A 如关于式 (I) 所定义, 其中 1 与  $Z_2$  基团连接并且 2 与  $Z_1$  基团连接,

[0167] 将式 (II-a) 的化合物与式 (III) 的化合物进行偶联:

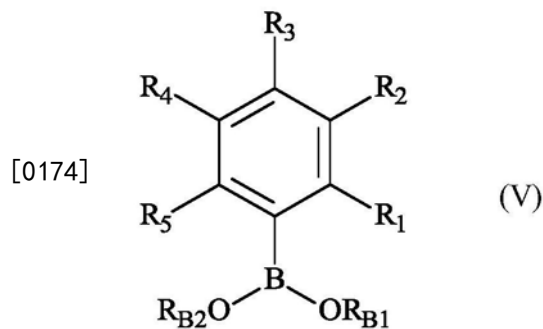


[0169] 其中  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{14}$ 、W 和 n 如关于式 (I) 所定义, 并且 Alk 代表直链或支链 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基, [0170] 以生成式 (IV) 的化合物:



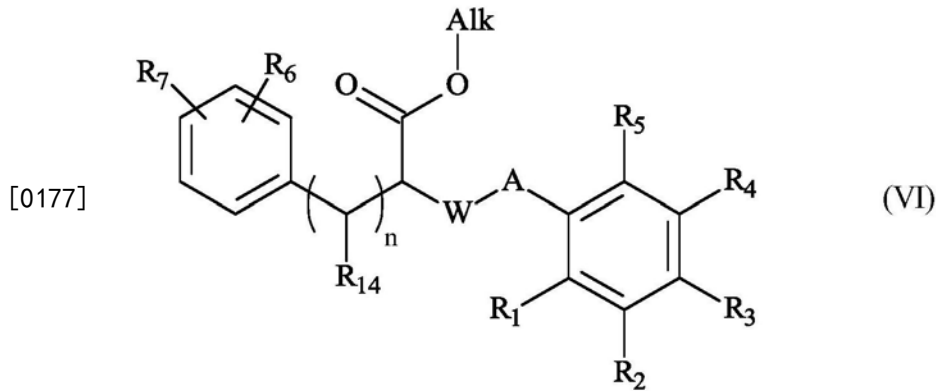
[0172] 其中  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{14}$ 、A、W 和 n 如关于式 (I) 所定义, 并且  $Z_1$  和 Alk 如前所定义,

[0173] 将式 (IV) 的化合物进一步与式 (V) 的化合物进行偶联:



[0175] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  如关于式 (I) 所定义, 并且  $R_{B1}$  和  $R_{B2}$  代表氢原子、直链或支链 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基, 或者  $R_{B1}$  和  $R_{B2}$  与携带它们的氧形成任选甲基化的环,

[0176] 以生成式 (VI) 的化合物:



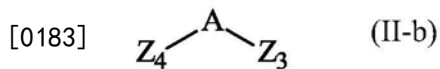
[0178] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{14}$ 、A、W和n如关于式(I)所定义并且Alk如前所定义，

[0179] 将式(VI)化合物的Alk-O-C(O)-酯官能团水解生成羧酸，可将其任选地与式 $R_8'$ -OH的醇或式 $R_8'$ -Cl的氯化物反应，其中 $R_8'$ 代表直链或支链( $C_1$ - $C_8$ )烷基、-CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基团、芳基、杂芳基、芳烷基( $C_1$ - $C_6$ )基团或杂芳基烷基( $C_1$ - $C_6$ )基团， $R_a$ 和 $R_b$ 如关于式(I)所定义，

[0180] 以生成式(I)的化合物，可以根据常规的分选技术纯化式(I)的化合物，如果需要，将其转化成其与可药用酸或碱的加成盐，并且任选地根据常规分离技术将其分离成其异构体，

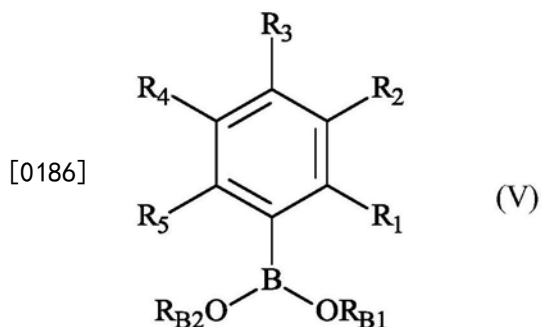
[0181] 应当理解，在上述方法过程中被认为适合的任意时间，原料试剂或合成中间体的一些基团(羟基、氨基…)可以根据合成的需要进行保护，并在随后脱保护和功能基化。

[0182] 在本发明的另一个实施方案中，式(I)的化合物可以用另外一种方法获得，该方法的特征在于将式(II-b)的化合物用作原料：



[0184] 其中 $Z_3$ 代表碘， $Z_4$ 代表氯、羟基，并且A如关于式(I)所定义，其中1与 $Z_4$ 基团连接并且2与 $Z_3$ 基团连接，

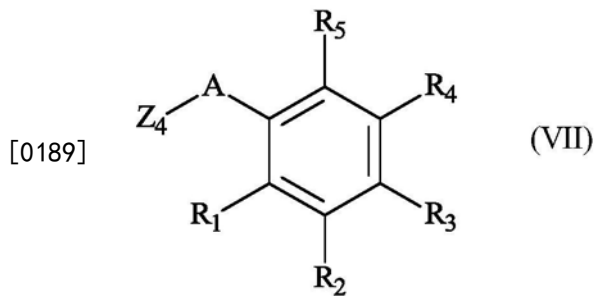
[0185] 将式(II-b)的化合物与式(V)的化合物进行偶联：



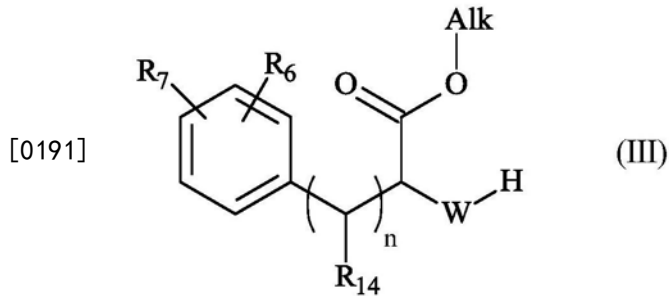
[0187] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 如关于式(I)所定义，并且 $R_{B1}$ 和 $R_{B2}$ 代表氢原子、直链或支链( $C_1$ - $C_6$ )烷基，或者 $R_{B1}$ 和 $R_{B2}$ 与携带它们的氧形成任选甲基化的环，

[0188] 以生成式(VII)的化合物：

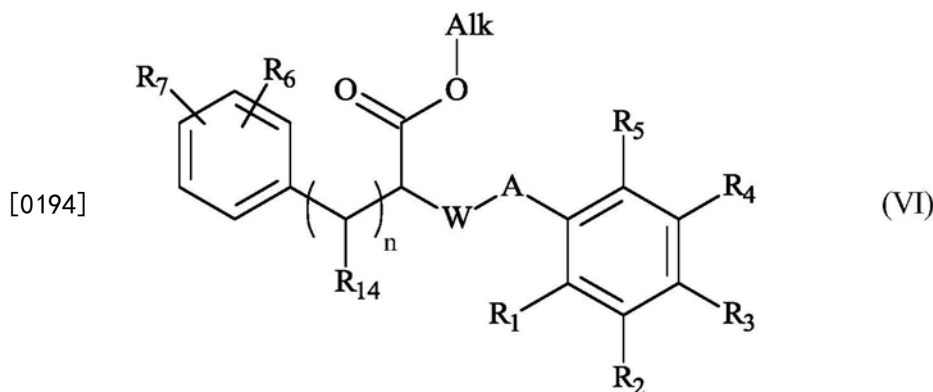




[0190] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和A如关于式(I)所定义,并且 $Z_4$ 如上所定义,将式(VII)的化合物进一步与式(III)的化合物进行偶联:



[0192] 其中 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{14}$ 、W和n如关于式(I)所定义,并且Alk代表直链或支链( $C_1$ - $C_6$ )烷基,  
[0193] 以生成式(VI)的化合物:



[0195] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{14}$ 、A、W和n如关于式(I)所定义并且Alk如上所定义,

[0196] 将式(VI)化合物的Alk-O-C(O)-酯官能团水解生成羧酸,可将其任选地与式 $R_8'$ -OH的醇或式 $R_8'$ -Cl的氯代化合物反应,其中 $R_8'$ 代表直链或支链( $C_1$ - $C_8$ )烷基、-CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基团、芳基、杂芳基、芳烷基( $C_1$ - $C_6$ )基团或杂芳基烷基( $C_1$ - $C_6$ )基团, $R_a$ 和 $R_b$ 如关于式(I)所定义,

[0197] 以生成式(I)的化合物,可以根据常规的分选技术纯化式(I)的化合物,如果需要,将其转化成其与可药用酸或碱的加成盐,并且任选地根据常规分选技术将其分离成其异构体,

[0198] 应当理解,在上述方法过程中被认为适合的任意时间,原料试剂或合成中间体的一些基团(羟基、氨基…)可以根据合成的需要进行保护,并在随后脱保护和功能基化。

[0199] 式(II-a)、(II-b)、(III)、(V)、 $R_8'$ -OH和 $R_8'$ -Cl的化合物可以购买到或者可以由本领域技术人员使用文献中记载的常规化学反应制得。

[0200] 本发明化合物的药理学研究已经证实它们具有促细胞凋亡特性。使细胞凋亡过程在癌细胞中再活化的能力在治疗癌症、免疫和自身免疫疾病中具有重大的治疗意义。

[0201] 更具体地,本发明的化合物可用于治疗化疗或放疗抗性的癌症。

[0202] 在关注的癌症治疗中,可以提及但不限于膀胱癌、脑癌、乳腺癌和子宫癌、慢性淋巴细胞白血病、结肠癌、食道癌和肝癌、原始淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、恶性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、胰腺癌和小细胞肺癌的治疗。

[0203] 本发明还涉及药物组合物,其包含至少一种式(I)的化合物与一种或多种可药用赋形剂的组合。

[0204] 在本发明的药物组合物中,更具体地可以提及适合于口服、胃肠外、鼻、经皮或透皮、直肠、经舌、眼部或呼吸道施用的那些,尤其是片剂或糖衣丸、舌下片、小药囊(sachets)、药包(paquets)、胶囊、舌下给药剂型(glossettes)、锭剂、栓剂、霜剂、软膏剂、皮肤凝胶和可饮用或可注射安瓿。

[0205] 剂量可以根据患者的性别、年龄和体重、施用途径、治疗适应症或任意相关治疗的性质的不同而改变,且范围在0.01mg-1g/24小时内,分一次或多次施用。

[0206] 此外,本发明还涉及式(I)化合物与选自基因毒物、有丝分裂抑制剂、抗代谢药、蛋白酶体抑制剂、激酶抑制剂和抗体的抗癌药的组合,并且还涉及包含该类组合的药物组合物及其在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0207] 有利地是,本发明涉及式(I)化合物与EGFR抑制剂的组合以及包含该类组合的药物组合物。

[0208] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物与mTOR/PI3K抑制剂的组合以及包含该类组合的药物组合物。

[0209] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物与MEK抑制剂的组合以及包含该类组合的药物组合物。

[0210] 优选地,本发明涉及式(I)化合物与HER2抑制剂的组合以及包含该类组合的药物组合物。

[0211] 有利地是,本发明涉及式(I)化合物与RAF抑制剂的组合以及包含该类组合的药物组合物。

[0212] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物与EGFR/HER2抑制剂的组合以及包含该类组合的药物组合物。

[0213] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物与紫杉烷的组合以及包含该类组合的药物组合物。

[0214] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物与蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂或烷化剂的组合以及包含该类组合的药物组合物。

[0215] 式(I)化合物与抗癌剂的组合可以同时或顺序施用。施用途径优选口服途径,并且相应的药物组合物可以瞬间或延迟释放活性成分。组合中的化合物可以以各自含有一种活性成分的两种独立的药物组合物的形式施用,或者以其中的活性成分以混合物存在的单一药物组合物的形式施用。

[0216] 本发明的化合物还可以与放疗组合用于治疗癌症。

[0217] 最后,本发明的化合物可以连接至单克隆抗体或其片段或连接至可以涉及或不涉及单克隆抗体的骨架蛋白。

[0218] 抗体片段必须理解为Fv、scFv、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、F(ab')<sub>1</sub>、scFv-Fc型片段或一般具有

与所来自的抗体相同的结合特异性的双体抗体。根据本发明,本发明的抗体片段可以通过例如如下方法从抗体获得:用酶、例如胃蛋白酶或木瓜蛋白酶消化;和/或通过化学还原裂解二硫键。按照另一种方式,本发明中包含的抗体片段可以通过本领域技术人员已知的基因重组技术得到,或者通过肽合成利用例如肽自动合成仪(例如由Applied Biosystems公司等提供的那些)。

[0219] 可以涉及或不涉及单克隆抗体的骨架蛋白应当被理解是指包含或不免疫球蛋白折叠且产生与单克隆抗体类似的结合能力的蛋白质。本领域技术人员知晓如何选择蛋白质骨架。更具体地,已知所选择的这类骨架应当展示出如下几个特征(Skerra A., J.Mol.Recogn., 2000, 13, 167-187):种系发生(phylogenetically)的良好保守性、具有充分已知的三维分子组成(例如晶体学或NMR)的稳健结构体系、小尺寸、无或仅低程度的翻译后修饰、易于生产、表达和纯化。这类蛋白质骨架可以是但不限于选自下组的结构:纤连蛋白且优选第十纤连蛋白III型结构域(FNfn10)、脂质运载蛋白、anticalin(Skerra A., J.Biotechnol., 2001, 74(4):257-75)、来自葡萄球菌蛋白质A的结构域B的蛋白质Z衍生物、硫氧还蛋白A或具有重复结构域例如“锚蛋白重复单位”(Kohl等人,PNAS, 2003, 100(4), 1700-1705)、“南美犰狳(armadillo)重复单位”、“富含亮氨酸的重复单位”或“三十四肽(tetratricopeptide)重复单位”的任意蛋白质。还可以提及来自毒素(例如蝎、昆虫、植物或软体动物毒素)的骨架衍生物或神经元一氧化氮合酶的蛋白质抑制剂(PIN)。

[0220] 如下制备例和实施例举例说明了本发明,但不以任何方式限定本发明。

[0221] 通用方法

[0222] 所有得自商品来源的试剂不经进一步纯化直接使用。无水溶剂得自商品来源并且不经进一步干燥直接使用。

[0223] 使用配备有预填充硅胶短柱(**RediSep<sup>®</sup> R<sub>f</sub> Gold High Performance**)的ISCO CombiFlash Rf 200i进行快速色谱。

[0224] 使用涂敷Merck 60F254型硅胶的5x 10cm板进行薄层色谱。

[0225] 使用Anton Parr MonoWave或CEM **Discover<sup>®</sup> SP**仪器进行微波加热。

[0226] 制备型HPLC纯化用Armen Spot液相色谱系统进行,使用**Gemini-NX<sup>®</sup> 10 $\mu$ M C18**, 250mm $\times$ 50mm i.d.柱,运行流速118mL/min,UV二极管阵列检测(210-400nm),用25mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液和MeCN作为洗脱剂,除非另有指明。

[0227] 分析型LC-MS:通过高效液相色谱-质谱(HPLC-MS)在带有Agilent 6140四极LC/MS的Agilent HP1200上表征本发明的化合物,正或负离子电喷雾电离模式操作。分子量扫描范围是100到1350。在210nm和254nm进行平行UV检测。样品以1mM的ACN或THF/H<sub>2</sub>O(1:1)溶液形式提供,5 $\mu$ L循环注射。LCMS分析在两种仪器上进行,其中一种采用碱性洗脱剂,另一种采用酸性洗脱剂。

[0228] 碱性LCMS:Gemini-NX, 3 $\mu$ m, C18, 50mm $\times$ 3.00mm i.d.柱,柱温23 $^{\circ}$ C,流速1mL/min,使用5mM碳酸氢铵(溶剂A)和乙腈(溶剂B),梯度:在不同的/一定的时间内从100%溶剂A开始,以100%溶剂B结束。

[0229] 酸性LCMS:ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1.8 $\mu$ m, 50mm $\times$ 4.6mm i.d.柱,柱温40 $^{\circ}$ C,流速1mL/min,使用0.02%v/v甲酸水溶液(溶剂A)和0.02%v/v甲酸的乙腈溶液(溶剂B),梯

度:在不同的/一定的时间内从100%溶剂A开始,以100%溶剂B结束。

[0230]  $^1\text{H}$ -NMR测定用Bruker Avance III 500MHz波谱仪和Bruker Avance III 400MHz波谱仪进行,用DMSO- $d_6$ 或 $\text{CDCl}_3$ 作为溶剂。 $^1\text{H}$  NMR数据为 $\delta$ 值的形式,单位为ppm,采用溶剂残留峰(DMSO- $d_6$ 为2.50ppm, $\text{CDCl}_3$ 为7.26ppm)作为内标。分裂模式被指定为:s(单峰),d(二重峰),t(三重峰),q(四重峰),quint(五重峰),m(多重峰),br s(宽单峰),dd(双二重峰),td(三二重峰),dt(双三重峰),ddd(双双二重峰)。

[0231] 组合气相色谱和低分辨质谱在Agilent 6850气相色谱和Agilent 5975C质谱仪上进行,采用带有0.25 $\mu\text{m}$  HP-5MS涂层的15m $\times$ 0.25mm柱并用氦气作为载气。离子源:EI $^+$ , 70eV, 230 $^\circ\text{C}$ , 四极:150 $^\circ\text{C}$ , 界面:300 $^\circ\text{C}$ 。

[0232] HRMS在Shimadzu IT-TOF上测定,离子源温度200 $^\circ\text{C}$ ,ESI+/-,电离电压:(+)-4.5kV。质量分辨力10000。

[0233] 元素分析在Thermo Flash EA 1112元素分析仪上进行。

[0234] 缩写列表

[0235] 缩写名称

[0236] 2-Me-THF 2-甲基-四氢呋喃

[0237] abs. 绝对的

[0238] Ac 乙酰基

[0239] AIBN 2-[(1-氰基-1-甲基-乙基)偶氮]-2-甲基-丙腈

[0240] AtaPhos 双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钨(II)

[0241] BINAP (2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘)

[0242] cc. 浓的

[0243] dba 二亚苄基丙酮

[0244] DCM 二氯甲烷

[0245] DEAD 偶氮二甲酸二乙酯

[0246] DEE 乙醚

[0247] DIPA 二异丙基胺

[0248] DIPEA 二异丙基乙基胺

[0249] DMA 二甲基乙酰胺

[0250] DME 1,2-二甲氧基乙烷

[0251] DMF 二甲基甲酰胺

[0252] DMSO 二甲基亚砷

[0253] dpfpf 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0254] DTAD 偶氮二甲酸二叔丁酯

[0255] EDC.HCl N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0256] eq. 当量

[0257] Et 乙基

[0258] HILIC 亲水作用液相色谱

[0259] HMDS 六甲基二硅氮烷

[0260]  $^i\text{Pr}$  异丙基

[0261]	LDA	二异丙基氨基锂
[0262]	MCPBA	间氯过氧苯甲酸
[0263]	Me	甲基
[0264]	MeCN	乙腈
[0265]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0266]	MW	微波
[0267]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0268]	<sup>n</sup> Bu	正丁基
[0269]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0270]	Ph	苯基
[0271]	PPA	多聚磷酸
[0272]	rac.	外消旋的
[0273]	r. t.	室温
[0274]	S <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	二甲基二硫化物
[0275]	SPhos	2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯
[0276]	TBAF	四丁基氟化铵
[0277]	TBAOH	四丁基氢氧化铵
[0278]	<sup>t</sup> Bu	叔丁基
[0279]	TEA	三乙胺
[0280]	TFA	三氟乙酸
[0281]	THF	四氢呋喃
[0282]	TIPSCl	三异丙基氯硅烷
[0283]	TLC	薄层色谱
[0284]	Ts	甲苯磺酰基
[0285]	X-Phos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0286] 一般程序Ia

[0287] 将1当量制备例1a、2当量适当的乳酸酯衍生物、10mL/mmol <sup>t</sup>BuOH和5当量Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>置于烧瓶中并于55℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩,用1M HCl水溶液中和,用盐水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂,除非另有说明。

[0288] 一般程序Ib

[0289] 将1当量制备例1a、2当量适当的氨基酸衍生物、10mL/mmol DMSO和3当量K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>置于烧瓶中并于45℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用1M HCl水溶液中和,用盐水稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过HILIC色谱纯化,除非另有说明。

[0290] 一般程序II

[0291] 步骤A

[0292] 将1当量适当的5-溴-咪唑并[2,3-d]嘧啶基-乳酸酯衍生物、1.25当量适当的硼酸衍生物、10mol%AtaPhos和3当量Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶于1:1二恶烷和水的混合物(10mL/mmol 5-溴-咪

喃并[2,3-d]嘧啶基-乳酸酯衍生物)并于105℃下在微波反应器中搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用1M HCl水溶液中和,用盐水稀释并用THF萃取。将合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物用制备型反相色谱纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂。

[0293] 步骤B

[0294] 将得到的中间体溶于1:1二恶烷和水的混合物(25mL/mmol)并加入10当量 $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ 。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和,用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将非对映异构体用制备型反相色谱纯化和分离,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂。

[0295] 一般程序III

[0296] 将1当量适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物、3当量适当的氨基酸衍生物、10mL/mmol DMSO和4当量 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 于150℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用1M HCl水溶液酸化,将沉淀过滤并通过制备型反相色谱纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂。

[0297] 一般程序IVa

[0298] 将1当量适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物、3当量适当的硼酸衍生物、3当量TBAOH、0.2当量乙酸钡、0.4当量三环己基磷四氟硼酸盐和3.5mL/mmol DME在氮气氛下于120℃下在微波反应器中搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用硅藻土过滤并用MTBE和水洗涤。将各层分离,将水层用MTBE洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用40mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ 水溶液(pH=4)和MeCN作为洗脱剂。

[0299] 一般程序IVb

[0300] 将1当量适当的5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物、3当量适当的硼酸衍生物、3当量TBAOH、0.2当量乙酸钡、0.4当量丁基二-1-金刚烷基磷和7mL/mmol DME在氮气氛下回流搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用硅藻土过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,用DCM和MeOH作为洗脱剂。

[0301] 一般程序V

[0302] 将1当量适当的苯并咪喃-4-醇衍生物、2.5当量适当的乳酸酯衍生物、2.5当量DTAD和2.5当量 $\text{PPh}_3$ 溶于干燥甲苯(20mL/mmol)并于55℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物浓缩并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂。

[0303] 一般程序VI

[0304] 将1当量适当的3-溴-苯并咪喃衍生物、2当量适当的硼酸衍生物、2当量 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、10mol%Ataphos、1.5当量三叔丁基磷四氟硼酸盐、THF(10mL/mmol)和水(4mL/mmol)在氮气氛下于110℃下在微波反应器中搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用1M HCl水溶液酸化并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂。将得到的中间体溶于二恶烷:水1:1(10mL/mmol),加入10当量 $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ 并将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用水稀释,用1M HCl水溶液酸化并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱

纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂。

[0305] 制备例1a:5-溴-4-氯-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶

[0306] 步骤A:2-(4-氟苯甲酰基)丙二腈

[0307] 将81mL 1M NaOEt的EtOH溶液(81mmol)冷却至0℃并加入6.14g丙二腈(93mmol)。将混合物于0℃搅拌1小时,然后加入16.8g 2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(77.4mmol)。将混合物于0℃搅拌1小时,然后室温搅拌至不再观察到进一步的转化。减压除去挥发性物质并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到2-(4-氟苯甲酰基)丙二腈。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.1 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 4.41 (t, 1H), 3.75 (d, 2H)

[0308] 步骤B:2-氨基-5-(4-氟苯基)咪唑-3-甲腈

[0309] 将6.56g 2-(4-氟苯甲酰基)丙二腈(28.5mmol)溶于140mL AcOH并加入6g Amberlite 15H<sup>+</sup>。将混合物于90℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物过滤,将滤液减压浓缩。将残余物用DCM重结晶得到2-氨基-5-(4-氟苯基)咪唑-3-甲腈。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.69 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.96 (s, 1H)

[0310] 步骤C:6-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-酮

[0311] 将1290mg 2-氨基-5-(4-氟苯基)咪唑-3-甲腈(6.38mmol)和25.5mL乙酸酐置于烧瓶中并于室温下搅拌30分钟。然后将挥发性物质减压蒸发。将残余物溶于51mL AcOH并在微波反应器中于160℃加热30分钟,然后于180℃加热15分钟。然后将混合物冷却至室温并将沉淀过滤得到6-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-酮。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 12.66 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (m, 2H)

[0312] 步骤D:5-溴-6-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-酮

[0313] 将1704mg 6-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-酮(7.4mmol)溶于74mL AcOH,然后加入1182mg溴(7.4mmol)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物过滤,将滤液减压浓缩。将残余物用15mL MeOH浸煮,过滤并晾干得到5-溴-6-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-酮。MS: (M-H)<sup>+</sup>=309.0

[0314] 步骤E:制备例1a

[0315] 将1680mg 5-溴-6-(4-氟苯基)-3H-咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-酮(5.44mmol)溶于12.7mL  $\text{POCl}_3$ (136mmol)并加入690 $\mu\text{L}$  DMA(5.44mmol)。将混合物于110℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物冷却至0℃并倒入冰水中。过滤分离粗产物并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到制备例1a。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.87 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.47 (m, 2H)

[0316] 制备例1b:5-溴-4-氯-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0317] 步骤A:6-氨基-5-[(2-乙基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基]嘧啶-4-醇

[0318] 在氮气氛下,将257mg 6-氨基-5-[(2-乙基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基]-2-硫基-嘧啶-4-醇(0.1mmol)、0.77mL浓 $\text{NH}_3$ 水溶液、768mg阮内镍和11mL水置于烧瓶中并加热回流,直至不再观察到进一步的转化。然后将温热的反应混合物用硅藻土过滤并用温水洗涤。将滤液减压浓缩。粗产物(6-氨基-5-[(2-乙基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基]嘧啶-4-醇)不经进一步纯化直接使用。

[0319]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.44 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 2.62 (s, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.81 (t, 3H)

[0320] MS (M+H) : 226.2

[0321] 步骤B: 6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇

[0322] 将4.193g 6-氨基-5-[(2-乙基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基]嘧啶-4-醇(18.6mmol)溶于280mL 0.2M HCl水溶液。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。将沉淀过滤,用水洗涤并干燥得到6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇。

[0323]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.67 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.12 (t, 1H), 2.56 (m, 2H), 1.21 (t, 3H)

[0324] MS (M+H) : 164.2

[0325] 步骤C: 5-溴-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇

[0326] 将1.63g 6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇(10mmol)溶于20mL DMF并冷却至0℃。加入1mL溴(20mmol)并将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用水和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩得到5-溴-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇。

[0327]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.08 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 2.60 (q, 2H), 1.16 (t, 3H)

[0328] MS (M+H) : 243.8

[0329] 步骤D: 制备例1b

[0330] 将1936mg 5-溴-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇(8mmol)、4.5mL  $\text{POCl}_3$ 和969mg N,N-二甲基苯胺(8mmol)置于烧瓶中并于100℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物倒入冰水中并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩得到制备例1b。

[0331]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.79 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 2.91 (q, 2H), 1.37 (t, 3H)

[0332] MS (M+H) : 260.0

[0333] 制备例1c: 3-溴-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-醇

[0334] 步骤A: 2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-醇

[0335] 在氮气氛下,将2.37g 2-溴间苯二酚(12.5mmol)溶于30mL干燥THF并加入4.17mL TEA(30mmol)和1.92mL  $\text{AcCl}$ (27mmol)。将混合物搅拌5分钟后,加入2.4g 1-乙炔基-4-氟苯(20mmol)、561mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.5mmol)、1.45g三叔丁基磷四氟硼酸盐(5mmol)、476mg  $\text{CuI}$ (2.5mmol)和10mL干燥的DIPA并将混合物于80℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后加入2g  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 并将混合物于80℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并通过制备型反相色谱纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-醇。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.00 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H)

[0336] 步骤B: 乙酸[2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯

[0337] 将456mg 2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-醇(2mmol)溶于10mL干燥THF,然后小心地依次加入156 $\mu\text{L}$   $\text{AcCl}$ (2.2mmol)和306 $\mu\text{L}$  TEA(2.2mmol)。将混合物在氮气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去溶剂并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到乙酸[2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.84 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)



[0338] 步骤C: 乙酸[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯

[0339] 将688mg 乙酸[2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯(2.54mmol)和589mg NBS(3.31mmol)溶于20mL MeCN并于70°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去溶剂并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到乙酸[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.11(m, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.34(t, 1H), 7.19(m, 2H), 7.00(dd, 1H), 2.45(s, 3H)

[0340] 步骤D: 制备例1c

[0341] 将175mg 乙酸[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯(0.5mmol)与150μL 1M NaOEt的EtOH溶液和5mL EtOH一起于室温及氮气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用50mL浓NH<sub>4</sub>Cl水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液浓缩得到制备例1c。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.16(br s, 1H), 8.08(m, 2H), 7.38(m, 2H), 7.17(t, 1H), 7.08(d, 1H), 6.70(d, 1H)

[0342] 制备例1d: 3-溴-6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-醇

[0343] 步骤A: 5-氟-2-碘-苯-1,3-二醇

[0344] 将3.81g(29.7mmol) 5-氟苯-1,3-二醇溶于600mL水并在0°C下加入8.08g(31.8mmol)碘,然后将混合物搅拌30分钟。然后用NaHCO<sub>3</sub>溶液将pH调至3并将混合物搅拌至不再观察到进一步的转化。然后用NaHCO<sub>3</sub>溶液将pH调至8,加入20g Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>并将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤,将滤液浓缩然后通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-氟-2-碘-苯-1,3-二醇。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.54(s, 2H), 6.19(d, 2H)

[0345] 步骤B: 乙酸(3-乙酰氧基-5-氟-2-碘-苯基)酯

[0346] 将4.78g 3-溴-6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-醇(18.8mmol)溶于150mL THF并加入5.70g TEA(56.5mmol),然后在室温下滴加4.267g Ac<sub>2</sub>O(41.4mmol)。将混合物搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到乙酸(3-乙酰氧基-5-氟-2-碘-苯基)酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.24(d, 2H), 2.34(s, 6H)

[0347] 步骤C: 6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-醇

[0348] 将5.9g 乙酸(3-乙酰氧基-5-氟-2-碘-苯基)酯(17.45mmol)在氮气氛下溶于70mL干燥THF和70mL干燥DIPA,然后加入3.77g 1-乙炔基-4-氟苯(31.4mmol)、587mg Pd(OAc)<sub>2</sub>(2.62mmol)、1.52g三叔丁基磷四氟硼酸盐(5.24mmol)和500mg CuI(2.62mmol)并将混合物于60°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后加入2.93g LiOH×H<sub>2</sub>O并将混合物于60°C下搅拌直至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并通过制备型反相色谱纯化,用25mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-醇。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.60(s, 1H), 7.89(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.32(m, 2H), 6.99(m, 1H), 6.48(dd, 1H)

[0349] 步骤D: 乙酸[6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯

[0350] 将2.49mg 6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-醇(10.1mmol)溶于50mL干燥THF,然后小心地依次加入791μL AcCl(11.1mmol)和1.55mL TEA(11.1mmol)。将混合物在氮气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去溶剂,将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和

EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到乙酸[6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.95 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 2.40 (s, 3H)

[0351] 步骤E: 乙酸[3-溴-6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯

[0352] 将2.96g乙酸[6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯(10.27mmol)和2.28g NBS (12.84mmol)溶于120mL MeCN并于60℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去溶剂,将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到乙酸[3-溴-6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.07 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H)

[0353] 步骤F: 制备例1d

[0354] 将3.35g乙酸[3-溴-6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]酯(9.12mmol)与8.67mL 1M NaOEt的EtOH溶液和90mL EtOH一起于室温及氮气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用50mL浓NH<sub>4</sub>Cl水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液浓缩得到制备例1d。

[0355] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.78 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 6.54 (dd, 1H)

[0356] 制备例2a: (2R)-2-乙酰氧基-3-(2-羟基苯基)丙酸乙酯

[0357] 和

[0358] 制备例2b: (2S)-2-乙酰氧基-3-(2-羟基苯基)丙酸乙酯

[0359] 步骤A: 乙酸[2-(溴甲基)苯基]酯

[0360] 将60.07g乙酸2-甲基苯基酯(400mmol)和106.8g NBS (600mmol)置于一个1L的烧瓶中。加入500mL环己烷,然后在剧烈搅拌下在30分钟内加入3.284g AIBN (20mmol)。将混合物于80℃下搅拌至不再观察到进一步的转化,然后冷却至室温。将沉淀滤出并用环己烷洗涤。将母液减压浓缩,将粗产物不经进一步纯化直接用于步骤B。

[0361] 步骤B: 制备例2a和2b

[0362] 将23.10g无水LiCl (545mmol)和65.36g无水ZnCl<sub>2</sub> (479.6mmol)置于一个2L的烧瓶中,然后在0.1mmHg下于160℃干燥1小时。在氩气氛下冷却至室温后,加入26.49g镁屑 (1090mmol)和1L预先冷却的(0℃)干燥THF。将形成的混合物浸入冰浴中,然后搅拌30分钟。将100g乙酸[2-(溴甲基)苯基]酯(步骤A的粗产物,约436mmol)溶于120mL干燥的THF并在15分钟内加入到预先冷却的无机物中。加完试剂后,将形成的混合物搅拌45分钟,同时保持温度在0-5℃之间。然后在5分钟内加入64.82mL 2-氧代乙酸乙酯(654mmol, 50%的甲苯溶液)并将形成的混合物继续搅拌15分钟。过滤除去剩余的无机物,然后将滤液用500mL MeOH稀释。将其搅拌至乙酰基从苯酚氧到烷基氧的分子内迁移完成。然后加入30mL乙酸并将挥发性物质减压蒸发。向残余物中加入350mL水并将其用EtOAc萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。然后加入100mL己烷并将其在0℃下搅拌30分钟。过滤收集形成的白色结晶并用己烷洗涤。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.53 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (t, 1H), 5.10 (dd, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.09 (t, 3H)

[0363] 将对映体通过手性色谱分离。柱: OD; 洗脱剂: 庚烷/EtOH; 收集的先洗脱的对映体

为制备例2b, 99.8% ee; 收集的后洗脱的对映体为制备例2a, 99.9% ee。

[0364] 制备例2c: (2R)-2-羟基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪啉-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0365] 步骤A: (2R)-2-羟基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪啉-4-基]甲氧基]苯基]丙酸

[0366] 将30.3g制备例2a (120mmol)、38.9g制备例5b (180mmol) 和47.2g三苯基膦 (180mmol) 溶于120mL干燥甲苯, 然后加入82mL DEAD (180mmol, 40%的甲苯溶液)。将混合物在氮气氛下于50℃搅拌至不再观察到进一步的转化。将挥发性物质减压蒸发。然后加入300mL DEE, 将混合物超声处理并过滤, 用DEE洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物溶于125mL THF, 然后加入溶于125mL水的24g NaOH (0.6mol)。将混合物于50℃搅拌至不再观察到进一步的转化。用浓HCl将pH调至5, 然后减压除去挥发性物质。加入100mL水和350mL DCM, 将混合物于0℃搅拌并将沉淀过滤, 用冷水和DCM洗涤并减压干燥得到(2R)-2-羟基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪啉-4-基]甲氧基]苯基]丙酸。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.88 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.50 (d, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H)

[0367] 步骤B: 制备例2c

[0368] 将51.7g (2R)-2-羟基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪啉-4-基]甲氧基]苯基]丙酸 (136mmol) 溶于520mL EtOH, 然后加入20mL浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。将混合物于60℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用水稀释, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和并用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化, 用EtOAc和MeOH作为洗脱剂进行洗脱得到制备例2c。C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>的HRMS计算值: 408.1685, 实测值: 409.1757 (M+H)

[0369] 制备例2d: (2S)-2-羟基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪啉-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0370] 制备例2d按照制备例2c的方式合成, 但用制备例2b代替制备例2a作为原料。

[0371] 制备例2e: (2R)-2-羟基-3-(2-甲氧基苯基)丙酸乙酯

[0372] 和

[0373] 制备例2f: (2S)-2-羟基-3-(2-甲氧基苯基)丙酸乙酯

[0374] 将2-羟基-3-(2-甲氧基苯基)丙酸乙酯的对映体通过手性色谱分离; 柱: AD, 洗脱剂: 2-PrOH; 收集的先洗脱的对映体为制备例2e, 99.8% ee。收集的后洗脱的对映体为制备例2f, 97.8% ee。

[0375] 制备例2g: (2R)-2-羟基-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸乙酯

[0376] 步骤A: (2R)-2-乙酰氧基-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸乙酯

[0377] 将1当量制备例2a、2当量吡嗪-2-基甲醇和2当量三苯基膦溶于干燥甲苯(酚的浓度为0.2M), 然后加入2当量DTAD。将混合物在氮气氛下于50℃进行搅拌。在达到适当的转化后, 减压除去挥发性物质。将粗品中间体通过快速色谱纯化, 用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-乙酰氧基-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸乙酯。

[0378] 步骤B: 制备例2g

[0379] 将(2R)-2-乙酰氧基-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸乙酯溶于乙醇(0.5M), 然后加入2mol% NaOEt溶液(1.0M的乙醇溶液)。将形成的混合物于室温下搅拌。如果转化不

完全,补加NaOEt溶液。将混合物浓缩至其体积的一半,然后加入水和盐水并将其用EtOAc萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用DCM和甲醇作为洗脱剂进行洗脱得到制备例2g。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.88 (s, 1H), 8.64 (dd, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.27 (dd, 2H), 4.29 (dq, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.09 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 1.08 (t, 3H)

[0380] 制备例2h: (2S)-2-羟基-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]丙酸乙酯

[0381] 步骤A: (2S)-2-羟基-3-(2-羟基苯基)丙酸乙酯

[0382] 将13.633g制备例2b (54mmol) 溶于200mL干燥EtOH,然后加入30mL NaOEt溶液(1M的EtOH溶液)并将混合物于室温下搅拌。如需要,重复加入NaOEt溶液直至乙酰基的裂解完全。将混合物用600mL水稀释并将其用EtOAc萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。得到的(2S)-2-羟基-3-(2-羟基苯基)丙酸乙酯不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0383] 步骤B: 制备例2h

[0384] 将9.18g (2S)-2-羟基-3-(2-羟基苯基)丙酸乙酯(43.7mmol)溶于130mL干燥DMF,然后加入6.040g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43.7mmol)。搅拌5分钟后,在5分钟内加入7.7mL三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(48mmol)。将形成的混合物搅拌至不再观察到进一步的转化。将反应混合物用盐水稀释,然后用EtOAc萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.23 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.75 (q, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.00 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 1.09 (t, 3H)

[0385] 制备例2i: (2R)-2-氨基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸

[0386] 步骤A: (2R)-2-氨基-3-(2-羟基苯基)丙酸乙酯盐酸盐

[0387] 将653mg (2R)-2-氨基-3-(2-羟基苯基)丙酸盐酸盐(3.0mmol)溶于6mL HCl (1.25M的EtOH溶液)并于60℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将反应混合物小心地用10%NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。产物应在冰箱中保存。

[0388] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.05-6.95 (m, 2H), 6.72 (dm, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.65 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 1.12 (t, 3H)

[0389] C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>的HRMS计算值: 209.1052; 实测值: 210.1128 (M+H)

[0390] 步骤B: (2R)-2-氨基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0391] 将3.96g (2R)-2-氨基-3-(2-羟基苯基)丙酸乙酯盐酸盐(18.9mmol)溶于200mL干燥甲苯,然后加入5.69g PPh<sub>3</sub> (21.7mmol)、4.69g制备例5b (21.7mmol)并将混合物加热至35℃,然后加入5.0g DTAD (21.7mmol)并将混合物于45℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化,用EtOAc和MeOH作为洗脱剂进行洗脱。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.92 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.46 (td, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.06 (td, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.91 (td, 1H), 5.27/5.23 (d, 2H), 4.01 (q, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (dd, 1H), 3.08 (br, 2H), 3.03/2.83 (dd, 2H), 1.07 (t, 3H)

[0392]  $C_{23}H_{25}N_3O_4$ 的HRMS计算值:407.1845;实测值:408.1928 (M+H)

[0393] 步骤C:制备例2i

[0394] 将3.20g (2R)-2-氨基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯(7.85mmol)溶于10mL THF,然后加入10mL水和420mg  $LiOH \times H_2O$  (10mmol)并将混合物于室温下搅拌至水解完全。然后将其用水稀释并用2M HCl水溶液中和。将形成的沉淀过滤,用水洗涤并干燥得到制备例2i。

[0395]  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :8.88 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (dd, 1H), 3.49/2.83 (dd, 2H)

[0396]  $C_{21}H_{21}N_3O_4$ 的HRMS计算值:379.1532;实测值:380.1610 (M+H)

[0397] 制备例3a:2-氯-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯酚

[0398] 步骤A: (4-溴-2-氯-苯氧基)-三甲基-硅烷

[0399] 将20.8g 4-溴-2-氯-苯酚(100mmol)溶于150mL干燥THF,然后加入24.2g HMDS (150mmol)。将反应混合物在氩气氛下于85°C搅拌1.5小时然后减压浓缩。得到的粗产物不经进一步纯化直接使用。 $^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ ): 7.49 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 0.26 (s, 9H)

[0400] 步骤B:4-溴-2-氯-3-甲基-苯酚

[0401] 将48mL  $^nBuLi$ 的己烷溶液(120mmol, 2.5M的己烷溶液)在-78°C及氩气氛下滴加到12.1g干燥DIPA (120mmol)的250mL干燥THF溶液中。将混合物在相同的温度下搅拌30分钟,然后滴加28.0g (4-溴-2-氯-苯氧基)-三甲基-硅烷(100mmol)。2.5小时后,滴加21.3g MeI (150mmol),然后移走冷却浴并将混合物搅拌过夜。用100mL  $NH_3$ 水溶液和200mL饱和 $NH_4Cl$ 水溶液终止反应并用EtOAc萃取。将有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将得到的深色物质与纯己烷一起回流数次(150-150mL等份)并倾析,留下黑色的焦油。将合并的有机相减压浓缩得到19.0g粗产物,其不经进一步纯化直接使用。 $^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :7.32 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.49 (s, 3H)

[0402] 步骤C: (4-溴-2-氯-3-甲基-苯氧基)-三甲基-硅烷

[0403] 将20.8g HMDS (129mmol)加入到19.0g 4-溴-2-氯-3-甲基-苯酚(86.0mmol)的150mL干燥THF溶液中。将混合物在氩气球囊气氛下于85°C搅拌1.5小时然后减压浓缩。得到的产物不经进一步纯化直接使用。 $^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :7.30 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 2.50 (s, 3H), 0.28 (s, 9H)

[0404] 步骤D:制备例3a

[0405] 将25.2g (4-溴-2-氯-3-甲基-苯氧基)-三甲基-硅烷(86.0mmol)的250mL干燥THF溶液在氩气氛下冷却至-78°C,然后滴加38mL  $^nBuLi$ 溶液(94.6mmol, 2.5M的己烷溶液)。5分钟后,滴加19.2g 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(103mmol)。移走冷却浴并将混合物缓慢升温至室温。然后将混合物加入到200mL饱和氯化铵水溶液中并用EtOAc萃取。将合并的有机层减压浓缩并使其通过硅胶垫,用己烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱。将粗产物用EtOAc和己烷的混合物重结晶得到制备例3a。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :10.40 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (s, 12H)

[0406] 制备例3b:1-[2-[2-氯-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯

氧基]乙基]-4-甲基-哌嗪

[0407] 将10.0g制备例3a (37.2mmol)、8.7g 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醇(60.3mmol)和15.8g PPh<sub>3</sub>(60.3mmol)溶于100mL干燥甲苯,然后滴加27mL DEAD(60.3mmol,40%的甲苯溶液)。将混合物在氩气氛下于50℃搅拌至不再观察到进一步的转化。将挥发性物质减压蒸发并加入100mL Et<sub>2</sub>O。将沉淀出的白色结晶滤出并用Et<sub>2</sub>O洗涤。将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化,用CHCl<sub>3</sub>和MeOH作为洗脱剂。将得到的淡棕色油用己烷结晶得到米白色固体状制备例3b。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:7.56(d,1H),6.99(d,1H),4.15(t,2H),2.72(t,2H),2.51(s,3H),2.50(br s,4H),2.29(br s,4H),2.13(s,3H),1.29(s,12H)

[0408] 制备例3c:2-(3-氯-2-甲基-苯基)-5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼己环

[0409] 将4.94g(3-氯-2-甲基苯基)硼酸(29mmol)和3.021g新戊二醇(29mmol)在Amberlite 15H<sup>+</sup>(用甲苯干燥)的存在下于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用硅藻土过滤并用2-Me-THF洗涤。将滤液减压浓缩得到制备例3c。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):7.59(dd,1H),7.38(dd,1H),7.10(t,1H),3.79(s,4H),2.57(s,3H),1.05(s,6H)

[0410] 制备例4:(2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0411] 采用一般程序Ia并用制备例2c作为适当的乳酸酯衍生物,得到制备例4。MS:(M+H)<sup>+</sup>=700.4

[0412] 制备例5a:(E)-4-(二甲基氨基)-1,1-二甲氧基-丁-3-烯-2-酮

[0413] 将502.1g 1,1-二甲氧基丙-2-酮(4.25mol)和506.4g 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺(4.25mol)在一个2L的烧瓶中混合并于105℃下搅拌3小时。通过蒸馏连续除去形成的MeOH。当MeOH形成停止后(在65℃的温度计头部温度下),将反应混合物真空蒸馏(将压力缓慢降低至30毫巴)以除去副产物和未反应的原料。将粗产物在0.1毫巴下蒸馏。收集温度计头部温度在107-118℃之间(浴温160-165℃)的馏分得到黄色油。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:7.59(d,1H),5.17(d,1H),4.42(s,1H),3.25(s,6H),3.09(s,3H),2.78(s,3H)

[0414] 制备例5b:[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲醇

[0415] 步骤A:4-(二甲氧基甲基)-2-(2-甲氧基苯基)嘧啶

[0416] 向1.2当量2-甲氧基苯甲脒乙酸盐和1当量制备例5a在干燥甲醇(0.5mL/mmol)中的混合物中分批加入1.2当量NaOEt并将混合物于75℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将反应混合物冷却并减压浓缩。向残余物中加入水并将其用DCM萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到4-(二甲氧基甲基)-2-(2-甲氧基苯基)嘧啶。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:8.93(d,1H),7.55-7.44(m,3H),7.16(d,1H),7.06(m,1H),5.31(s,1H),3.76(s,3H),3.37(s,6H)

[0417] 步骤B:制备例5b

[0418] 将261mg 4-(二甲氧基甲基)-2-(2-甲氧基苯基)嘧啶(1.0mmol)溶于2mL HCl的二恶烷溶液(4M溶液),然后加入2mL水并将该混合物于50℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃,然后分批加入320mg NaOH(8.0mmol)。用10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液将pH调至8,然后加入76mg 硼氢化钠(2.0mmol)并将混合物在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物用5mL水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯

化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到制备例5b。

[0419]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.84 (d, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.66 (t, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.75 (s, 3H)

[0420] 制备例6: (2R)-2-[(7-苄基-5-溴-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苄基-丙酸

[0421] 步骤A: 7-苄基-5-溴-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0422] 将255mg NaH (6.38mmol) 和50mL干燥THF在氮气氛下加入到50mL Schlenk管中并将该浆液冷却至0°C。然后加入1.792g制备例1b (5.8mmol)。将混合物在0°C下搅拌30分钟后,加入773 $\mu\text{L}$ 苄基溴 (6.38mmol), 将混合物升温至室温并搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用饱和氯化铵水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到7-苄基-5-溴-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0423]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.60 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 2.79 (q, 2H), 1.07 (t, 3H)

[0424] MS (M+H): 351.8

[0425] 步骤B: 制备例6

[0426] 采用一般程序III并用7-苄基-5-溴-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物,用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到制备例6。MS (M+H): 279.2

[0427] 制备例7a: N-[2-苄基氧基-6-(2,2-二溴乙烯基)苯基]-3-氯-2-甲基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯胺

[0428] 步骤A: (4-溴-2-氯-苯氧基)-三异丙基-硅烷

[0429] 将200g 4-溴-2-氯-苯酚 (0.97mol) 和126mL TIPSCl (1.18mol) 溶于1.6L DCM。加入167g咪唑 (2.45mol) 并将混合物于室温下搅拌2小时。然后将挥发性物质减压蒸发并将残余物溶于1.5L EtOAc。将混合物用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。通过蒸馏除去三异丙基硅烷基氢氧化物杂质 (120°C, 0.01mmHg)。将残余物用短的硅胶垫过滤,用己烷洗脱并减压浓缩。产物(无色油)不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0430]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 1.31 (七重峰, 3H), 1.14 (d, 18H)

[0431] MS (EI, 70eV) m/z (% 相对强度, [离子]): 63 (30), 79 (24), 93 (41), 170 (17), 235 (19), 251 (16), 265 (24), 293 (23), 319 (77), 321 (100), 323 (28), 362 (1,  $[\text{M}^+]$ )

[0432] 步骤B: (4-溴-2-氯-3-甲基-苯氧基)-三异丙基-硅烷

[0433] 将76.0mL干燥DIPA (0.54mol) 在氮气氛下溶于1.2L干燥THF并于-78°C下滴加51.2mL  $^n\text{BuLi}$ 溶液 (0.512mol, 10M的己烷溶液)。将混合物在相同的温度下搅拌45分钟。然后在-78°C下滴加178g (4-溴-2-氯-苯氧基)-三异丙基-硅烷 (0.488mol) 并将白色的悬浮液搅拌至不再观察到进一步的转化。然后在该温度下加入36.5mL MeI (0.586mmol) 并将反应混合物搅拌过夜,无需进一步冷却。将挥发性物质减压蒸发。将残余物溶于1.5L EtOAc,用盐水洗涤。将有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物用短的硅胶垫过滤,用己烷洗脱然后减压浓缩得到浅黄色油状产物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.30 (d, 1H), 6.68

(d, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.32 (七重峰, 3H), 1.14 (d, 18H)

[0434] 步骤C: N-苄基-3-氯-2-甲基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯胺

[0435] 将7.56g (4-溴-2-氯-3-甲基-苯氧基)-三异丙基-硅烷(20mmol)和4.29g苄基胺(40mmol)溶于16mL干燥甲苯,然后加入450mg Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(0.5mmol)、450mg X-Phos(1mmol)和9.77g Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30mmol)并将混合物于100℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用硅藻土过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用己烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到N-苄基-3-氯-2-甲基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯胺。

[0436] 步骤D: 3-氯-2-甲基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯胺

[0437] 将3.50g N-苄基-3-氯-2-甲基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯胺(8.66mmol)溶于100mL MeOH和20mL EtOAc,然后加入80mg 10%Pd/C并将混合物在1巴氢气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用硅藻土过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用己烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到3-氯-2-甲基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯胺。

[0438] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.58 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.24 (m, 3H), 1.06 (d, 18H)

[0439] MS: (M+H)<sup>+</sup> = 314.2

[0440] 步骤E: 3-苄基氧基-2-溴-苯甲醛

[0441] 将4.554g 2-溴-3-羟基苯甲醛(22.65mmol)、4.262g苄基溴(24.92mmol)和4.696g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(33.98mmol)溶于20mL DMSO并于50℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物倒入水中。将沉淀过滤得到3-苄基氧基-2-溴-苯甲醛。MS (EI, 70eV) m/z (%相对强度, [离子]): 65 (10), 91 (100), 290 (5, [M<sup>+</sup>]), 292 (5, [M<sup>+</sup>])

[0442] 步骤F: 3-苄基氧基-2-(3-氯-2-甲基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯氨基)苯甲醛

[0443] 将5.0g 3-苄基氧基-2-溴-苯甲醛(17.17mmol)、5.391g 3-氯-2-甲基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯胺(17.17mmol)、16.782g Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(51.51mmol)、393mg Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(0.43mmol)和535mg rac.BINAP(0.86mmol)在85mL甲苯中混合并于120℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。减压除去挥发性物质,将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到3-苄基氧基-2-(3-氯-2-甲基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯氨基)苯甲醛。MS: (M+H)<sup>+</sup> = 524.2

[0444] 步骤G: 制备例7a

[0445] 将7.7g 3-苄基氧基-2-(3-氯-2-甲基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯氨基)苯甲醛(14.69mmol)和7.308g四溴化碳(22.03mmol)在0℃下溶于160mL DCM,然后加入11.56g PPh<sub>3</sub>(44.07mmol)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去溶剂,将残余物溶于Et<sub>2</sub>O。然后加入庚烷并将形成的沉淀过滤,将滤液减压浓缩。然后加入庚烷,将混合物搅拌10分钟并再次过滤。将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到制备例7a。

[0446] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.28-7.23 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (dd, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.05 (d, 18H)

[0447] MS: (M+H)<sup>+</sup> = 680.0



[0448] 制备例7b: (2R)-2-[1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)吡啶-7-基]氧基-3-(2-甲氧基苯基)丙酸乙酯

[0449] 步骤A: [4-[7-苄基氧基-2-(4-氟苯基)吡啶-1-基]-2-氯-3-甲基-苯氧基]-三异丙基-硅烷

[0450] 将2720mg制备例7a (4mmol)、1119mg 4-氟苯基硼酸 (8mmol)、4245mg  $K_3PO_4$  (20mmol)、90mg  $Pd(OAc)_2$  (0.4mmol) 和328mg SPhos (0.8mmol) 在氮气氛下在60mL干燥甲苯中混合并于100℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去溶剂,将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到[4-[7-苄基氧基-2-(4-氟苯基)吡啶-1-基]-2-氯-3-甲基-苯氧基]-三异丙基-硅烷。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.33 (d, 2H), 7.29-t.22 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.92-6.84 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.31 (m, 3H), 1.13 (t, 18H)

[0451] 步骤B: 4-[7-苄基氧基-2-(4-氟苯基)吡啶-1-基]-2-氯-3-甲基-苯酚

[0452] 将2600mg [4-[7-苄基氧基-2-(4-氟苯基)吡啶-1-基]-2-氯-3-甲基-苯氧基]-三异丙基-硅烷 (2.96mmol)、2.96mL TBAF溶液 (2.96mmol, 1M的THF溶液) 和50mL THF于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去溶剂,将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到4-[7-苄基氧基-2-(4-氟苯基)吡啶-1-基]-2-氯-3-甲基-苯酚。

[0453]  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 10.27 (br s, 1H), 7.28-7.18 (m, 6H), 7.10 (t, 2H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 1.75 (s, 3H)

[0454] MS:  $(M+H)^+ = 458.0$ 。

[0455] 步骤C: 7-苄基氧基-1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)吡啶

[0456] 将1.2g 4-[7-苄基氧基-2-(4-氟苯基)吡啶-1-基]-2-氯-3-甲基-苯酚 (2.1mmol)、606mg 1-(2-羟基乙基)-4-甲基哌嗪 (4.2mmol) 和2.1g  $PPh_3$  (6.3mmol) 在氮气氛下溶于50mL干燥甲苯并将混合物冷却至0℃。然后加入1451mg DTAD (6.3mmol), 将混合物加热至45℃并搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去溶剂,将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc和MeOH作为洗脱剂进行洗脱得到7-苄基氧基-1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)吡啶。MS:  $(M+H)^+ = 584.2$

[0457] 步骤D: 1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)吡啶-7-醇

[0458] 将1280mg 7-苄基氧基-1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)吡啶 (2.19mmol) 溶于100mL EtOH, 然后加入100mg 10% Pd/C。将混合物在1巴氢气氛下室温搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用硅藻土过滤并将滤液浓缩得到1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)吡啶-7-醇。

[0459]  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9.04 (br s, 1H), 7.25 (dd, 2H), 7.17-7.03 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.58-2.42 (br s, 4H), 2.40-2.17 (br s, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)

[0460] MS: (M+H)<sup>+</sup> = 494.2

[0461] 步骤E: 制备例7b

[0462] 将494mg 1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)吡啶-7-醇(1mmol)、449mg制备例2f(2mmol)和786mg PPh<sub>3</sub>(3mmol)在氮气氛下溶于10mL干燥甲苯并将混合物冷却至0℃。然后加入691mg DTAD(3mmol),将混合物加热至45℃并搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去溶剂,将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc和MeOH作为洗脱剂进行洗脱得到非对映异构体混合物形式的制备例7b。

[0463] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.43/6.98(d, 1H), 7.28(m, 2H), 7.23/7.24(d, 1H), 7.17/7.18(t, 1H), 7.14(m, 2H), 7.12/6.88(d, 1H), 6.95/6.94(t, 1H), 6.91/6.91(d, 1H), 6.79/6.78(s, 1H), 6.73/6.75(t, 1H), 6.52/6.60(d, 1H), 6.46/6.40(d, 1H), 4.85/4.76(dd, 1H), 4.25-4.01(m, 2H), 4.01-3.89(m, 2H), 3.77/3.76(s, 3H), 2.70-2.60(m, 3H), 2.54-2.30(m, 5H), 2.21(br s, 4H), 2.13/2.09(s, 3H), 1.59/2.08(s, 3H), 0.99/0.98(t, 3H)

[0464] MS: (M+H)<sup>+</sup> = 700.0

[0465] 实施例1: (2R)-2-[[5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[0466] 采用一般程序II并用制备例4作为适当的5-溴-呋喃并[2,3-d]嘧啶衍生物,用制备例3b作为适当的硼酸衍生物,得到非对映异构体混合物形式的实施例1。C<sub>47</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>的HRMS计算值:858.2944,实测值:430.1547和430.1555(M+2H)

[0467] 实施例2: (2R)-2-[[5-{3-氯-2-乙基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[0468] 步骤A: 1-[2-(4-溴-2-氯-苯氧基)乙基]-4-甲基-哌嗪

[0469] 将10.373g 4-溴-2-氯苯酚(50mmol)、14.442g 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醇(100mmol)和26.229g PPh<sub>3</sub>(100mmol)在氮气氛下溶于250mL干燥甲苯,然后加入23.027g DTAD(100mmol)。将混合物于50℃搅拌至不再观察到进一步的转化。将挥发性物质减压蒸发并将残余物通过快速色谱纯化,用EtOAc和MeOH作为洗脱剂进行洗脱。MS(M+H):333.0

[0470] 步骤B: 1-[2-(4-溴-2-氯-3-乙基-苯氧基)乙基]-4-甲基-哌嗪

[0471] 将2.0g 1-[2-(4-溴-2-氯-苯氧基)乙基]-4-甲基-哌嗪(6mmol)在氮气氛下溶于50mL干燥THF并冷却至-78℃。加入6mL LDA溶液(12mmol, 2M的THF溶液)并将混合物搅拌3小时,然后加入982mg碘乙烷(6.3mmol)并将混合物升温至室温。用饱和氯化铵水溶液终止反应,用EtOAc萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液减压浓缩。MS(M+H):360.8

[0472] 步骤C: 1-[2-[2-氯-3-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯氧基]乙基]-4-甲基-哌嗪

[0473] 将2099mg 1-[2-(4-溴-2-氯-3-乙基-苯氧基)乙基]-4-甲基-哌嗪(5.8mmol)在氮气氛下溶于30mL干燥THF并冷却至-78℃。滴加4.65mL<sup>n</sup>BuLi溶液(11.61mmol, 2.5M的THF溶液)。将其搅拌5小时,然后加入2.6mL 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(12.77mmol)并将混合物搅拌30分钟。然后将其升温至室温并将其减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用EtOAc和MeOH作为洗脱剂进行洗脱。MS(M+H):409.2

[0474] 步骤D: 实施例2

[0475] 采用一般程序II并用制备例4作为适当的5-溴-咪唑并[2,3-d]嘧啶衍生物,用1-[2-[2-氯-3-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯氧基]乙基]-4-甲基-哌嗪作为适当的硼酸衍生物,得到非对映异构体混合物形式的实施例2。 $C_{48}H_{46}ClFN_6O_7$ 的HRMS计算值:872.3101,实测值:437.1620和437.1620 (M+2H)

[0476] 实施例3: (2R)-2-[[5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基]-3-(2-甲氧基苯基)丙酸

[0477] 步骤A: (2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-(2-甲氧基苯基)丙酸乙酯

[0478] 采用一般程序Ia并用制备例2e作为适当的乳酸酯衍生物,得到(2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-(2-甲氧基苯基)丙酸乙酯。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.53 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.11 (t, 3H)

[0479] 步骤B: 实施例3

[0480] 采用一般程序II并用(2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-(2-甲氧基苯基)丙酸乙酯作为适当的5-溴-咪唑并[2,3-d]嘧啶衍生物,用制备例3b作为适当的硼酸衍生物,得到非对映异构体混合物形式的实施例3。 $C_{36}H_{36}ClFN_4O_6$ 的HRMS计算值:674.2307,实测值:675.2367和675.2364 (M+H)

[0481] 实施例4: (2R)-2-[[5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基]-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸

[0482] 步骤A: (2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸乙酯

[0483] 采用一般程序Ia并用制备例2g作为适当的乳酸酯衍生物,得到(2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸乙酯。MS: (M+H) $^+$ =595.0

[0484] 步骤B: 实施例4

[0485] 采用一般程序II并用(2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸乙酯作为适当的5-溴-咪唑并[2,3-d]嘧啶衍生物,用制备例3b作为适当的硼酸衍生物,得到非对映异构体混合物形式的实施例4。 $C_{40}H_{38}ClFN_6O_6$ 的HRMS计算值:752.2525,实测值:753.2645和753.2606 (M+H)

[0486] 实施例5: (2R)-2-[[6-(5-氯咪唑-2-基)-5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基]-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸

[0487] 步骤A: 2-[2-(2-咪唑基)-2-氧代-乙基]丙二腈

[0488] 将46.2mL 1M NaOEt的EtOH溶液(46.2mmol)和400mL EtOH冷却至0°C并加入3.2g 丙二腈(48.4mmol)。将混合物于0°C搅拌1小时,然后加入8.35g 2-溴-1-(2-咪唑基)乙酮(44mmol)。将混合物于0°C搅拌1小时,然后在室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。减压除去挥发性物质,将残余物在Et<sub>2</sub>O中浸煮,过滤,然后通过快速色谱纯化,用DCM和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到2-[2-(2-咪唑基)-2-氧代-乙基]丙二腈。MS: (M+H) $^+$ =175.2

[0489] 步骤B: 2-氨基-5-(2-咪唑基)咪唑-3-甲腈

[0490] 将4.587g 2-[2-(2-呋喃基)-2-氧代-乙基]丙二腈(26.34mmol)溶于150mL EtOH并加入4.6g Amberlite 15H<sup>+</sup>。将混合物于90℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物过滤,用DCM和EtOAc洗涤。将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到2-氨基-5-(2-呋喃基)呋喃-3-甲腈。MS: (M+H)<sup>+</sup>=175.4

[0491] 步骤C:6-(2-呋喃基)-3H-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-酮

[0492] 将1310mg 2-氨基-5-(2-呋喃基)呋喃-3-甲腈(7.52mmol)和30mL乙酸甲酐置于烧瓶中并于室温下搅拌30分钟。然后将挥发性物质减压蒸发并将残余物溶于60mL AcOH,然后在180℃下辐射50分钟。将混合物冷却至室温并将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到6-(2-呋喃基)-3H-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-酮。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.68 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.67 (m, 1H)

[0493] 步骤D:6-(5-氯-2-呋喃基)-3H-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-酮

[0494] 将1.183g 6-(2-呋喃基)-3H-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-酮(5.85mmol)溶于55mL THF并加入860mg NCS(6.44mmol)。将混合物于40℃搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物冷却至0℃并将沉淀过滤,干燥得到6-(5-氯-2-呋喃基)-3H-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-酮。MS: (M+H)<sup>+</sup>=237.0

[0495] 步骤E:5-溴-6-(5-氯-2-呋喃基)-3H-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-酮

[0496] 将1000mg 6-(5-氯-2-呋喃基)-3H-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-酮(4.23mmol)溶于40mL AcOH,然后加入776mg溴(4.86mmol)。将混合物于40℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去挥发性物质。将残余物用DCM浸煮然后过滤得到5-溴-6-(5-氯-2-呋喃基)-3H-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-酮。MS: (M-H)<sup>+</sup>=314.8

[0497] 步骤F:5-溴-4-氯-6-(5-氯-2-呋喃基)呋喃并[2,3-d]嘧啶

[0498] 将1110mg 5-溴-6-(5-氯-2-呋喃基)-3H-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-酮(3.52mmol)溶于8.21mL POCl<sub>3</sub>(88.1mmol),然后加入447μL DMA(3.52mmol)。将混合物于110℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物冷却至-78℃并加入冰。然后将其超声处理并将沉淀过滤。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-6-(5-氯-2-呋喃基)呋喃并[2,3-d]嘧啶。MS: (M+H)<sup>+</sup>=335.0

[0499] 步骤G:(2R)-2-[5-溴-6-(5-氯-2-呋喃基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸乙酯

[0500] 将1当量5-溴-4-氯-6-(5-氯-2-呋喃基)呋喃并[2,3-d]嘧啶、2当量制备例2g、10mL/mmol <sup>t</sup>BuOH和5当量Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>置于烧瓶中并于55℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩,用盐水稀释,用1M HCl水溶液中和并用EtOAc萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-[5-溴-6-(5-氯-2-呋喃基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸乙酯。MS: (M+H)<sup>+</sup>=601.0

[0501] 步骤H:实施例5

[0502] 采用一般程序II并用(2R)-2-[5-溴-6-(5-氯-2-呋喃基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]丙酸乙酯作为适当的5-溴-呋喃并[2,3-d]嘧啶衍生物,用制备例3b作为适当的硼酸衍生物,得到非对映异构体混合物形式的实施例5。

$C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_7$ 的HRMS计算值:758.2023,实测值:759.2119和759.2156 (M+H)

[0503] 实施例6: (2R) -3- {2- [(1-叔丁基-1H-吡唑-5-基) 甲氧基] 苯基} -2- {[5- {3-氯-4-[2- (二甲基氨基) 乙氧基]-2-甲基苯基} -6- (4-氟苯基) 咪唑并[2,3-d] 嘧啶-4-基] 氧基} 丙酸

[0504] 步骤A: 1-叔丁基-5- (二甲氧基甲基) -1H-吡唑

[0505] 将1.2当量叔丁基胍盐酸盐和1当量制备例5a溶于干燥甲醇(0.5mL/mmol), 然后分批加入1.2eq NaOEt并将混合物于75°C下搅拌2小时。将反应混合物冷却并减压浓缩。将残余物用水稀释并将其用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到1-叔丁基-5- (二甲氧基甲基) -1H-吡唑。

[0506]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.34 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.24 (s, 6H), 1.57 (s, 9H)。还得到了1-叔丁基-3- (二甲氧基甲基) -1H-吡唑。

[0507]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.75 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.24 (s, 6H), 1.50 (s, 9H)

[0508] 步骤B: (1-叔丁基-1H-吡唑-5-基) 甲醇

[0509] 将1当量1-叔丁基-5- (二甲氧基甲基) -1H-吡唑与1M HCl水溶液(3mL/mmol) 一起在50°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。将反应混合物冷却至0°C, 然后分批加入2.85当量固体NaOH。用10%  $K_2CO_3$  水溶液将pH调至8, 然后分批加入2当量硼氢化钠, 保持温度低于5°C, 并于0°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用EtOAc萃取, 将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(1-叔丁基-1H-吡唑-5-基) 甲醇。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.27 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.31 (t, 1H), 4.61 (d, 2H), 1.56 (s, 9H)

[0510] 步骤C: (2R) -3- [2- [(2-叔丁基吡唑-3-基) 甲氧基] 苯基] -2-羟基-丙酸

[0511] 将2.51g制备例2a (9.96mmol)、2.0g (1-叔丁基-1H-吡唑-5-基) 甲醇(13mmol) 和3.39g三苯基膦(13mmol) 溶于12mL干燥甲苯, 然后加入5.9mL DEAD(13mmol)。将混合物在氮气氛围下于50°C搅拌至不再观察到进一步的转化。将挥发性物质减压蒸发。然后加入30mL  $Et_2O$ , 将混合物超声处理并过滤(以除去 $PPh_3$ 和 $PPh_3O$ )。将滤液减压浓缩。将残余物溶于THF, 然后加入溶于8mL水的2g NaOH。将混合物于50°C搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用2M HCl水溶液酸化并减压除去THF。将残余物用DCM萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤并将滤液减压浓缩得到(2R) -3- [2- [(2-叔丁基吡唑-3-基) 甲氧基] 苯基] -2-羟基-丙酸。MS (M+H): 319.0

[0512] 步骤D: (2R) -3- [2- [(2-叔丁基吡唑-3-基) 甲氧基] 苯基] -2-羟基-丙酸乙酯

[0513] 将7.2g (2R) -3- [2- [(2-叔丁基吡唑-3-基) 甲氧基] 苯基] -2-羟基-丙酸溶于75mL EtOH, 然后加入2mL浓 $H_2SO_4$ 。将混合物于60°C搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用水稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和并用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化, 用EtOAc和MeOH作为洗脱剂进行洗脱得到(2R) -3- [2- [(2-叔丁基吡唑-3-基) 甲氧基] 苯基] -2-羟基-丙酸乙酯。MS (M+H): 347.0

[0514] 步骤E: (2R) -2- [5-溴-6- (4-氟苯基) 咪唑并[2,3-d] 嘧啶-4-基] 氧基-3- [2- [(2-叔丁基吡唑-3-基) 甲氧基] 苯基] 丙酸乙酯

[0515] 采用一般程序Ia并用(2R)-3-[2-[(2-叔丁基吡唑-3-基)甲氧基]苯基]-2-羟基-丙酸乙酯作为适当的乳酸酯衍生物,得到(2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-[(2-叔丁基吡唑-3-基)甲氧基]苯基]丙酸乙酯。MS (M+H): 636.6-638.6

[0516] 步骤F: 2-[2-氯-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯氧基]-N,N-二甲基-乙胺

[0517] 将10.0g制备例3a (37.2mmol)、5.366g N,N-二甲基乙醇胺 (60.3mmol) 和15.8g PPh<sub>3</sub> (60.3mmol) 溶于100mL干燥甲苯,然后滴加27mL DEAD (60.3mmol, 40%的甲苯溶液)。将混合物在氩气氛下于50℃搅拌至不再观察到进一步的转化。将挥发性物质减压蒸发并加入100mLEt<sub>2</sub>O。将沉淀的白色结晶滤出并用Et<sub>2</sub>O洗涤。将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化,用CHCl<sub>3</sub>和MeOH作为洗脱剂进行洗脱。将得到的淡棕色油用己烷结晶得到2-[2-氯-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯氧基]-N,N-二甲基-乙胺。

[0518] <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.63 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 1.33 (s, 12H)

[0519] MS (M+H): 340.1

[0520] 步骤G: 实施例6

[0521] 采用一般程序II并用(2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-[(2-叔丁基吡唑-3-基)甲氧基]苯基]丙酸乙酯作为适当的5-溴-咪唑并[2,3-d]嘧啶衍生物,用2-[2-氯-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯氧基]-N,N-二甲基-乙胺作为适当的硼酸衍生物,得到实施例6。C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>的HRMS计算值: 741.2729,两种非对映体的实测值: 742.2813和742.2808 (M+H)。

[0522] 实施例7: N-[ (5S<sub>a</sub>) -5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-甲氧基-D-苯丙氨酸

[0523] 步骤A: (2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-(2-甲氧基苯基)丙酸

[0524] 采用一般程序Ib并用(2R)-2-氨基-3-(2-甲氧基苯基)丙酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-(2-甲氧基苯基)丙酸。MS: (M+H)<sup>+</sup> = 487.8

[0525] 步骤B: 实施例7

[0526] 将1当量(2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-(2-甲氧基苯基)丙酸、1.5当量制备例3b、5mol% AtaPhos和2当量Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>在1:1 THF和水的混合物(10mL/mmol 5-溴-咪唑并[2,3-d]嘧啶衍生物)中搅拌并在微波反应器中加热至110℃,直至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用盐水稀释,用1M HCl水溶液将pH调至4,然后用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将得到的非对映异构体的混合物通过HILIC色谱纯化和分离。得到实施例7,其为后洗脱的非对映异构体。C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>的HRMS计算值: 673.2467,实测值: 337.6286 (M+2H)

[0527] 实施例8: N-[ (5S<sub>a</sub>) -5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-D-苯丙氨酸

[0528] 和

[0529] 实施例9:N-[ $(5R_a)$ -5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-D-苯丙氨酸

[0530] 步骤A:(2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-(2-羟基苯基)丙酸

[0531] 采用一般程序Ib并用D-(R)-2-氨基-3-(2-羟基-苯基)-丙酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-(2-羟基苯基)丙酸。MS:(M+H)<sup>+</sup>=473.6

[0532] 步骤B:(2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-5-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0533] 将163mg (2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-(2-羟基苯基)丙酸溶于3mL HCl溶液(1.25M的EtOH溶液)并于60°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物减压浓缩,用水稀释。将沉淀过滤并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-(2-羟基苯基)丙酸乙酯。MS:(M+H)<sup>+</sup>=501.6

[0534] 步骤C:(2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-5-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0535] 将500mg (2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-(2-羟基苯基)丙酸乙酯(1mmol)、540mg制备例5b(2.5mmol)和656mg PPh<sub>3</sub>(2.5mmol)在氮气氛下溶于20mL干燥甲苯,然后加入576mg DTAD(2.5mmol)。将混合物于60°C搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-5-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯。HRMS (M+H)<sup>+</sup>:698.1402

[0536] 步骤D:实施例8和9

[0537] 将1当量(2R)-2-[[5-溴-6-(4-氟苯基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-5-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯、1.5当量制备例3b、5mol% AtaPhos和2当量Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>在1:1THF和水的混合物(10mL/mmol 5-溴-呋喃并[2,3-d]嘧啶衍生物)中搅拌并加热至70°C并搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用盐水稀释,用1M HCl水溶液将pH调至4然后用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗品中间体通过快速色谱纯化,用DCM和MeOH作为洗脱剂进行洗脱。然后将其溶于二恶烷:水1:1(20mL/mmol)并加入10当量LiOH×H<sub>2</sub>O。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和,用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩得到非对映异构体混合物。将其通过制备型反相色谱分离和纯化,用25mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱。得到的先洗脱的非对映异构体为实施例8。C<sub>47</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>的HRMS计算值:857.3104,实测值:429.6637(M+2H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例9。C<sub>47</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>的HRMS计算值:857.3104,实测值:429.6648(M+2H)

[0538] 实施例10:N-[7-甲基-5-(萘-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0539] 步骤A:4-氯-5-碘-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0540] 在氮气氛下,向一个50mL的Schlenk管中加入220mg NaH(5.5mmol)和40mL干燥THF并将该浆液冷却至0℃。然后加入1471mg 4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5mmol)。搅拌30分钟后,加入346μL MeI(5.5mmol)并将混合物升温至室温,然后搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用饱和氯化铵水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩得到4-氯-5-碘-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0541]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.65 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 3.83 (s, 3H)

[0542] MS: (M+H) $^+$  = 294.0

[0543] 步骤B:4-氯-7-甲基-5-(1-萘基)吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0544] 将1当量4-氯-5-碘-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶、1.1当量1-萘硼酸新戊二醇酯、1.1当量碳酸银、0.15当量Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>和2-Me-THF(15mL/mmol 5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物)在氮气氛下于110℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用盐水稀释,用1M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到4-氯-7-甲基-5-(1-萘基)吡咯并[2,3-d]嘧啶。MS: (M+H) $^+$  = 294.2

[0545] 步骤C:实施例10

[0546] 采用一般程序III并用4-氯-7-甲基-5-(1-萘基)吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物,用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到实施例10。  
C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的HRMS计算值:422.1743,实测值:423.1804 (M+H)

[0547] 实施例11:N-[5-(萘-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0548] 步骤A:7-(苯磺酰基)-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0549] 在氮气氛下,向一个50mL的Schlenk管中加入220mg NaH(5.5mmol)和40mL干燥THF并将该浆液冷却至0℃。然后加入1471mg 4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5mmol)。搅拌30分钟后,加入1.4mL苯磺酰氯(5.25mmol)并将混合物升温至室温,然后搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用饱和氯化铵水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。然后将其用MTBE浸煮,过滤得到7-(苯磺酰基)-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0550]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.75 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.56 (m, 2H)

[0551] MS: (M+H) $^+$  = 419.8

[0552] 步骤B:7-(苯磺酰基)-4-氯-5-(1-萘基)吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0553] 将1当量7-(苯磺酰基)-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶、1.1当量1-萘硼酸新戊二醇酯、1.1当量碳酸银、0.15当量Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>和2-Me-THF(15mL/mmol 5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物)在氮气氛下于110℃搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用盐水稀释,用1M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到7-(苯磺酰基)-4-氯-5-(1-萘基)吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0554]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.82 (s, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 2H)



[0555] MS: (M+H)<sup>+</sup>=420.0

[0556] 步骤C: 实施例11

[0557] 采用一般程序III, 用7-(苯磺酰基)-4-氯-5-(1-萘基)吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物, 得到实施例11。C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的HRMS计算值: 408.1586, 实测值: 409.1670 (M+H)

[0558] 实施例12: N-[7-苄基-6-乙基-5-(萘-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸, 非对映异构体1

[0559] 和

[0560] 实施例13: N-[7-苄基-6-乙基-5-(萘-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸, 非对映异构体2

[0561] 采用一般程序Iva, 用制备例6作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用1-萘硼酸新戊二醇酯作为适当的硼酸衍生物, 得到的先洗脱的非对映异构体为实施例12。C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的HRMS计算值: 526.2369, 实测值: 527.2431 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例13。C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 526.2369的HRMS计算值, 实测值: 527.2423 (M+H)

[0562] 实施例14: N-{6-乙基-5-(萘-1-基)-7-[2-(萘-1-基氧基)乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-D-苯丙氨酸, 非对映异构体1

[0563] 和

[0564] 实施例15: N-{6-乙基-5-(萘-1-基)-7-[2-(萘-1-基氧基)乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-D-苯丙氨酸, 非对映异构体2

[0565] 步骤A: 5-溴-4-氯-6-乙基-7-[2-(1-萘基氧基)乙基]吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0566] 将94mg 2-(1-萘基氧基)乙醇(0.5mmol)、131mg PPh<sub>3</sub>(0.5mmol)和66mg制备例1b(0.25mmol)在氮气氛下溶于2.5mL干燥THF并冷却至0℃。然后滴加230μL DEAD(0.5mmol, 40%的甲苯溶液)。将混合物于40℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去挥发性物质并将残余物通过快速色谱纯化, 用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-6-乙基-7-[2-(1-萘基氧基)乙基]吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0567] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.69 (s, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.51-7.31 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 4.90 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 3.08 (q, 2H), 1.26 (t, 3H)

[0568] MS: (M+H)<sup>+</sup>=430.0

[0569] 步骤B: (2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-[2-(1-萘基氧基)乙基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸

[0570] 采用一般程序III, 用5-溴-4-氯-6-乙基-7-[2-(1-萘基氧基)乙基]吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物, 得到(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-[2-(1-萘基氧基)乙基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸。

[0571] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.96 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.52-7.32 (m, 4H), 7.29-7.15 (m, 5H), 6.94 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.94 (q, 1H), 4.72 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.92 (q, 2H), 1.19 (t, 3H)

[0572] MS: (M+H)<sup>+</sup>=559.2

[0573] 步骤C: 实施例14和15

[0574] 采用一般程序Iva,用(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-[2-(1-萘基氧基)乙基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用1-萘硼酸新戊二醇酯作为适当的硼酸衍生物,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例14。 $C_{39}H_{34}N_4O_3$ 的HRMS计算值:606.2631,实测值:607.2711 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例15。 $C_{39}H_{34}N_4O_3$ 的HRMS计算值:606.2631,实测值:607.2705 (M+H)

[0575] 实施例16:N-[6-乙基-5-(萘-1-基)-7-(2-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸,非对映异构体1

[0576] 和

[0577] 实施例17:N-[6-乙基-5-(萘-1-基)-7-(2-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸,非对映异构体2

[0578] 步骤A:5-溴-4-氯-6-乙基-7-苯乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0579] 将3.1mL 2-苯基乙醇(25.9mmol)、3.397g  $PPh_3$ (12.95mmol)和3.40g制备例1b(12.95mmol)在氮气氛下溶于110mL干燥THF并冷却至0℃。然后滴加11.87mL DEAD(40%的甲苯溶液)。将混合物于40℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去挥发性物质并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-6-乙基-7-苯乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0580]  $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ :8.61(s, 1H), 7.32-7.16(m, 3H), 7.11(m, 2H), 4.51(t, 2H), 3.06(t, 2H), 2.70(q, 2H), 1.10(t, 3H)

[0581] MS: (M+H)<sup>+</sup>=364.0

[0582] 步骤B:(2R)-2-[(5-溴-6-乙基-7-苯乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸

[0583] 采用一般程序III,用5-溴-4-氯-6-乙基-7-苯乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[(5-溴-6-乙基-7-苯乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸。

[0584]  $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ :12.80(br s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.34-7.17(m, 8H), 7.13(m, 2H), 6.45(d, 1H), 4.91(q, 1H), 4.33(t, 2H), 3.31(dd, 1H), 3.18(dd, 1H), 3.00(t, 2H), 2.55(q, 2H), 1.04(t, 3H)

[0585] MS: (M+H)<sup>+</sup>=493.2

[0586] 步骤C:实施例16和17

[0587] 采用一般程序IVa,用(2R)-2-[(5-溴-6-乙基-7-苯乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用1-萘硼酸新戊二醇酯作为适当的硼酸衍生物,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例16。 $C_{35}H_{32}N_4O_2$ 的HRMS计算值:540.2525,实测值:541.2592 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例17。 $C_{35}H_{32}N_4O_2$ 的HRMS计算值:540.2525,实测值:541.2619 (M+H)

[0588] 实施例18:N-[6-乙基-5-(萘-1-基)-7-(3-苯基丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸,非对映异构体1

[0589] 和

[0590] 实施例19:N-[6-乙基-5-(萘-1-基)-7-(3-苯基丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸,非对映异构体2

[0591] 步骤A:5-溴-4-氯-6-乙基-7-(3-苯基丙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0592] 将3.52mL 3-苯基-丙醇(25.9mmol)、3.397g PPh<sub>3</sub>(12.95mmol)和3.4g制备例1b(12.95mmol)在氮气氛下溶于110mL干燥THF并冷却至0℃。然后滴加11.87mL DEAD(40%的甲苯溶液)。将混合物于40℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去挥发性物质并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-6-乙基-7-(3-苯基丙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0593] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:8.60(s, 1H), 7.31-7.22(m, 2H), 7.21-7.13(m, 3H), 4.32(t, 2H), 2.85(q, 2H), 2.65(t, 2H), 2.05(m, 2H), 1.16(t, 3H)

[0594] MS: (M+H)<sup>+</sup>=378.0

[0595] 步骤B:(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-(3-苯基丙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸

[0596] 采用一般程序III,用5-溴-4-氯-6-乙基-7-(3-苯基丙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-(3-苯基丙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸。

[0597] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:12.95(br s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.33-7.12(m, 10H), 6.35(d, 1H), 4.94(q, 1H), 4.16(t, 2H), 3.28(dd, 1H), 3.16(dd, 1H), 2.68(q, 2H), 2.61(t, 2H), 1.97(m, 2H), 1.09(t, 3H)

[0598] MS: (M+H)<sup>+</sup>=507.2

[0599] 步骤C:实施例18和19

[0600] 采用一般程序IVa,用(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-(3-苯基丙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用1-萘硼酸新戊二醇酯作为适当的硼酸衍生物,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例18。C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的HRMS计算值:554.2682,实测值:555.2742(M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例19。C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的HRMS计算值:554.2682,实测值:555.2756(M+H)

[0601] 实施例20:N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0602] 和

[0603] 实施例21:N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0604] 步骤A:5-溴-4-氯-6-乙基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0605] 将65mg制备例1b(0.25mmol)溶于1mL干燥THF,然后加入20.3μL干燥MeOH(0.5mmol)和0.5mL氰基亚甲基三正丁基膦溶液(0.5mmol, 1M的甲苯溶液)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。减压除去挥发性物质。将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-6-乙基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0606] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:8.56(s, 1H), 3.84, (s, 3H), 2.91(q, 2H), 1.26(t, 3H)

[0607] MS: (M+H)<sup>+</sup>=274.0

[0608] 步骤B:(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸

[0609] 采用一般程序III,用5-溴-4-氯-6-乙基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的

4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸。

[0610]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.05 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.32 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.68, (s, 3H), 3.29 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.75 (q, 2H), 1.13 (t, 3H)

[0611] MS: (M+H) $^+$ =403.0

[0612] 步骤C: 实施例20和21

[0613] 采用一般程序IVa, 用(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物, 得到的先洗脱的非对映异构体为实施例20。 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算值: 448.1666, 实测值: 449.1753 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例21。 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算值: 448.1666, 实测值: 449.1752 (M+H)

[0614] 实施例22: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-7-(环丙基甲基)-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0615] 和

[0616] 实施例23: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-7-(环丙基甲基)-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0617] 步骤A: 5-溴-4-氯-7-(环丙基甲基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0618] 将65mg制备例1b (0.25mmol) 溶于1mL干燥THF, 然后加入40 $\mu$ L环丙烷甲醇(0.5mmol)和0.5mL氰基亚甲基三正丁基膦溶液(0.5mmol, 1M的甲苯溶液)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。减压除去挥发性物质。将残余物通过快速色谱纯化, 用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-7-(环丙基甲基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0619]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (s, 1H), 4.18 (d, 2H), 2.94 (q, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.24-1.14 (m, 1H), 0.60-0.51 (m, 2H), 0.51-0.43 (m, 2H)

[0620] MS: (M+H) $^+$ =314.0

[0621] 步骤B: (2R)-2-[[5-溴-7-(环丙基甲基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸

[0622] 采用一般程序III, 用5-溴-4-氯-7-(环丙基甲基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物, 得到(2R)-2-[[5-溴-7-(环丙基甲基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸。

[0623]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.05 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 6.34 (d, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.29 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.78 (q, 2H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.16 (t, 3H), 0.47-0.42 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 2H)

[0624] MS: (M+H) $^+$ =443.0

[0625] 步骤C: 实施例22和23

[0626] 采用一般程序IVa, 用(2R)-2-[[5-溴-7-(环丙基甲基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物, 得到的先洗脱的非对映异构体为实施例22。 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算

值:488.1979,实测值:489.2064 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例23。

$C_{28}H_{29}ClN_4O_2$ 的HRMS计算值:488.1979,实测值:489.2048 (M+H)

[0627] 实施例24:N-[ $(5R_a)$ -5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-(丙-2-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0628] 和

[0629] 实施例25:N-[ $(5S_a)$ -5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-(丙-2-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0630] 步骤A:7-烯丙基-5-溴-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0631] 将65mg制备例1b (0.25mmol) 溶于1mL干燥THF,然后加入34 $\mu$ L烯丙基-醇 (0.5mmol) 和0.5mL氰基亚甲基三正丁基膦溶液 (0.5mmol, 1M的甲苯溶液)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。减压除去挥发性物质。将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到7-烯丙基-5-溴-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0632]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :8.57 (s, 1H), 6.02-5.90 (m, 1H), 5.25-5.16 (m, 1H), 5.00-4.85 (m, 3H), 2.87 (q, 2H), 1.26 (t, 3H)

[0633] MS: (M+H) $^+$ =300.0

[0634] 步骤B:(2R)-2-[[7-烯丙基-5-溴-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸

[0635] 采用一般程序III,用7-烯丙基-5-溴-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[[7-烯丙基-5-溴-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸。

[0636]  $^1H$  NMR (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ :13.06 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 6.35 (d, 1H), 6.01-5.89 (m, 1H), 5.10 (dd, 1H), 5.01-4.93 (m, 1H), 4.87-4.73 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.70 (q, 2H), 1.12 (t, 3H)

[0637] MS: (M+H) $^+$ =429.0

[0638] 步骤C:实施例24和25

[0639] 采用一般程序IVa,用(2R)-2-[[7-烯丙基-5-溴-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例24。 $C_{27}H_{27}ClN_4O_2$ 的HRMS计算值:474.1823,实测值:475.1908。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例25。 $C_{27}H_{27}ClN_4O_2$ 的HRMS计算值:474.1823,实测值:475.1909

[0640] 实施例26:N-[7-(丁-2-炔-1-基)- $(5R_a)$ -5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0641] 和

[0642] 实施例27:N-[7-(丁-2-炔-1-基)- $(5S_a)$ -5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0643] 步骤A:5-溴-7-丁-2-炔基-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0644] 将37 $\mu$ L 2-丁炔-1-醇 (0.5mmol)、131mg  $PPh_3$  (0.5mmol) 和66mg制备例1b (0.25mmol) 在氮气氛下溶于2.5mL干燥THF并冷却至0 $^{\circ}C$ 。然后滴加230 $\mu$ L DEAD (0.5mmol, 40%的甲苯溶液)。将混合物于40 $^{\circ}C$ 搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去挥发性

物质并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-7-丁-2-炔基-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0645]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.59 (s, 1H), 5.03 (q, 2H), 2.99 (q, 2H), 1.77 (t, 3H), 1.33 (t, 3H)

[0646] MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 312.0$

[0647] 步骤B: (2R)-2-[(5-溴-7-丁-2-炔基-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸

[0648] 采用一般程序III,用5-溴-7-丁-2-炔基-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[(5-溴-7-丁-2-炔基-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸。

[0649]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.25 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.45 (d, 1H), 5.02-4.96 (m, 2H), 4.93 (q, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.80 (q, 2H), 1.74 (t, 3H), 1.19 (t, 3H)

[0650] MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 441.0$

[0651] 步骤C: 实施例26和27

[0652] 采用一般程序IVa,用(2R)-2-[(5-溴-7-丁-2-炔基-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例26。 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算值: 486.1823,实测值: 487.1893 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例27。 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算值: 486.1823,实测值: 487.1893 (M+H)

[0653] 实施例28: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-(2,2,2-三氟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0654] 和

[0655] 实施例29: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-(2,2,2-三氟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0656] 步骤A: 5-溴-4-氯-6-乙基-7-(2,2,2-三氟乙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0657] 将72 $\mu\text{L}$ 三氟乙醇(1mmol)、262mg  $\text{PPh}_3$ (1mmol)和130mg制备例1b(0.5mmol)在氮气氛下溶于5mL干燥THF并冷却至0 $^\circ\text{C}$ 。然后滴加460 $\mu\text{L}$  DEAD(0.5mmol,40%的甲苯溶液)。将混合物于40 $^\circ\text{C}$ 搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去挥发性物质并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-6-乙基-7-(2,2,2-三氟乙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0658]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.62 (s, 1H), 4.90 (q, 2H), 2.94 (q, 2H), 1.28 (t, 3H)

[0659] MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 342.0$

[0660] 步骤B: (2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-(2,2,2-三氟乙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸

[0661] 采用一般程序III,用5-溴-4-氯-6-乙基-7-(2,2,2-三氟乙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-(2,2,2-三氟乙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸。

[0662]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.11 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 6.44 (d, 1H), 5.12 (q, 2H), 5.00-4.93 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.78 (q, 2H), 1.14 (t, 3H)

[0663] MS: (M+H) $^+$  = 471.0

[0664] 步骤C: 实施例28和29

[0665] 采用一般程序IVa, 用(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-(2,2,2-三氟乙基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物, 得到的先洗脱的非对映异构体为实施例28。C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的HRMS计算值: 516.1540, 实测值: 517.1624 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例29。C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的HRMS计算值: 516.1540, 实测值: 517.1606 (M+H)

[0666] 实施例30: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-7-(2-环戊基乙基)-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0667] 和

[0668] 实施例31: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-7-(2-环戊基乙基)-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0669] 步骤A: 5-溴-4-氯-7-(2-环戊基乙基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0670] 将124 $\mu\text{L}$  2-环戊基乙醇(1mmol)、262mg PPh<sub>3</sub>(1mmol)和130mg制备例1b(0.5mmol)在氮气氛下溶于5mL干燥THF并冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 。然后滴加460 $\mu\text{L}$  DEAD(0.5mmol, 40%的甲苯溶液)。将混合物于40 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去挥发性物质并将残余物通过快速色谱纯化, 用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-7-(2-环戊基乙基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0671]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.55 (s, 1H), 4.31-4.20 (m, 2H), 2.89 (q, 2H), 1.91-1.72 (m, 5H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.23-1.05 (m, 2H)

[0672] MS: (M+H) $^+$  = 356.0

[0673] 步骤B: (2R)-2-[[5-溴-7-(2-环戊基乙基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸

[0674] 采用一般程序III, 用5-溴-4-氯-7-(2-环戊基乙基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物, 得到(2R)-2-[[5-溴-7-(2-环戊基乙基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸。

[0675]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.04 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.32 (d, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.29 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.74 (q, 2H), 1.79-1.70 (m, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 1.12-1.01 (m, 2H)

[0676] MS: (M+H) $^+$  = 485.2

[0677] 步骤C: 实施例30和31

[0678] 采用一般程序IVa, 用(2R)-2-[[5-溴-7-(2-环戊基乙基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物, 得到的先洗脱的非对映异构体为实施例30。C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的HRMS计

算值:530.2449,实测值:531.2528 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例31。  
 $C_{31}H_{35}ClN_4O_2$ 的HRMS计算值:530.2449,实测值:531.2547 (M+H)

[0679] 实施例32:N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-(萘-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0680] 和

[0681] 实施例33:N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-(萘-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0682] 步骤A:5-溴-4-氯-6-乙基-7-(1-萘基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0683] 将158mg 1-萘甲醇(1mmol)、262mg PPh<sub>3</sub>(1mmol)和130mg制备例1b(0.5mmol)在氮气氛下溶于5mL干燥THF并冷却至0℃。然后滴加460μL DEAD(0.5mmol,40%的甲苯溶液)。将混合物于40℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去挥发性物质并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-6-乙基-7-(1-萘基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0684] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:8.58(s,1H),8.09(d,1H),7.95-7.89(m,1H),7.79(d,1H),7.66-7.54(m,2H),7.25(t,1H),6.45(dd,1H),6.03(s,2H),2.76(q,2H),1.08(t,3H)

[0685] MS:(M+H)<sup>+</sup>=400.0

[0686] 步骤B:(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-(1-萘基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸

[0687] 采用一般程序III,用5-溴-4-氯-6-乙基-7-(1-萘基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-(1-萘基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸。

[0688] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:13.14(br s,1H),8.27(d,1H),8.15(s,1H),7.98(d,1H),7.83(d,1H),7.66-7.56(m,2H),7.37-7.20(m,6H),6.48(d,1H),6.40(d,1H),5.94(s,2H),4.99(q,1H),3.33(dd,1H),3.22(dd,1H),2.62(q,2H),0.89(t,3H)

[0689] MS:(M+H)<sup>+</sup>=529.0

[0690] 步骤C:实施例32和33

[0691] 采用一般程序IVa,用(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-(1-萘基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例32。 $C_{35}H_{31}ClN_4O_2$ 的HRMS计算值:574.2136,实测值:575.2211 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例33。 $C_{35}H_{31}ClN_4O_2$ 的HRMS计算值:574.2136,实测值:575.2203 (M+H)

[0692] 实施例34:N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-(4-甲氧基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0693] 和

[0694] 实施例35:N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-(4-甲氧基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0695] 步骤A:5-溴-4-氯-6-乙基-7-(4-甲氧基苄基)甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0696] 将138mg 4-甲氧基苄醇(1mmol)、262mg PPh<sub>3</sub>(1mmol)和130mg制备例1b(0.5mmol)在氮气氛下溶于5mL干燥THF并冷却至0℃。然后滴加460μL DEAD(0.5mmol,40%的甲苯溶



液)。将混合物于40℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去挥发性物质并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-6-乙基-7-[ (4-甲氧基苯基) 甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶。MS: (M+H)<sup>+</sup>=380.0

[0697] 步骤B: (2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-[ (4-甲氧基苯基) 甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸

[0698] 采用一般程序III,用5-溴-4-氯-6-乙基-7-[ (4-甲氧基苯基) 甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-[ (4-甲氧基苯基) 甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸。

[0699] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.07 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 5H), 7.03 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.37 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.99 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.65 (q, 2H), 0.91 (t, 3H)

[0700] MS: (M+H)<sup>+</sup>=508.8

[0701] 步骤C: 实施例34和35

[0702] 采用一般程序IVa,用(2R)-2-[[5-溴-6-乙基-7-[ (4-甲氧基苯基) 甲基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例34。C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>C<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的HRMS计算值:554.2085,实测值:555.2176 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例35。C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>C<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的HRMS计算值:554.2085,实测值:555.2140 (M+H)

[0703] 实施例36:N-[7-苄基-(5R<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0704] 和

[0705] 实施例37:N-[7-苄基-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0706] 采用一般程序IVa,用制备例6作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例36。C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>C<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的HRMS计算值:524.1979,实测值:525.2048 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例37。C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>C<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的HRMS计算值:524.1979,实测值:525.2064 (M+H)

[0707] 实施例38:N-[ (5R<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-(丙-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0708] 和

[0709] 实施例39:N-[ (5S<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-7-(丙-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0710] 步骤A:5-溴-4-氯-6-乙基-7-异丙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0711] 将76μL 2-丙醇(1mmol)、262mg PPh<sub>3</sub>(1mmol)和130mg制备例1b(0.5mmol)在氮气氛下溶于5mL干燥THF并冷却至0℃。然后滴加460μLDEAD(0.5mmol,40%的甲苯溶液)。将混合物于40℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去挥发性物质并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-6-乙基-7-异丙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0712]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (s, 1H), 4.71 (sp, 1H), 2.92 (q, 2H), 1.72 (d, 6H), 1.25 (t, 3H)

[0713] MS: (M+H) $^+$  = 302.0

[0714] 步骤B: (2R)-2-[(5-溴-6-乙基-7-异丙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸

[0715] 采用一般程序III, 用5-溴-4-氯-6-乙基-7-异丙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物, 得到(2R)-2-[(5-溴-6-乙基-7-异丙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸。

[0716]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.04 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.35-7.17 (m, 5H), 6.33 (d, 1H), 4.95 (q, 1H), 4.64 (sp, 1H), 3.28 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.76 (q, 2H), 1.59 (d, 6H), 1.11 (t, 3H)

[0717] MS: (M+H) $^+$  = 431.2

[0718] 步骤C: 实施例38和39

[0719] 采用一般程序IVa, 用(2R)-2-[(5-溴-6-乙基-7-异丙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-溴-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物, 得到的先洗脱的非对映异构体为实施例38。 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算值: 476.1979, 实测值: 477.2057 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例39。 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算值: 476.1979, 实测值: 477.2063 (M+H)

[0720] 实施例40: (2R)-2-[(7-苄基-(5S<sub>a</sub>)-5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基]-3-苯基丙酸

[0721] 步骤A: 7-苄基-5-溴-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0722] 将255mg NaH (6.38mmol) 和50mL干燥THF在氮气氛下加入到50mL Schlenk管中并将该浆液冷却至0°C。然后加入1.792g制备例1b (5.8mmol)。将混合物在0°C下搅拌30分钟后, 加入773 $\mu\text{L}$ 苄基溴 (6.38mmol), 将混合物升温至室温并搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用饱和氯化铵水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到7-苄基-5-溴-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0723]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.58 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.10-6.96 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.78 (q, 2H), 1.05 (t, 3H)

[0724] 步骤B: (2R)-2-(7-苄基-5-溴-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯

[0725] 将1.639g 7-苄基-5-溴-4-氯-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (4.67mmol) 溶于47mL干燥DMSO, 然后加入2.948g (2R)-2-羟基-3-苯基-丙酸甲酯 (16.4mmol) 和7.234g  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (22.2mmol) 并将混合物在氮气氛下于100°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用水和盐水稀释, 用DCM萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用庚烷和 $^i\text{Pr}_2\text{O}$ 作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-(7-苄基-5-溴-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯。

[0726]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.29 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.36-7.19 (m, 6H), 7.06-6.96 (m, 2H), 5.60 (dd, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.41-3.28 (m, 2H), 2.72 (q, 2H), 1.03 (t,

3H)

[0727] MS: (M+H)<sup>+</sup> = 494.2

[0728] 步骤C: (2R)-2-[7-苄基-(5Sa)-5-[3-氯-2-甲基-4-羟基苯基]-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-苯基-丙酸甲酯

[0729] 将1.20g (2R)-2-(7-苄基-5-溴-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯(2.43mmol)、1.98g制备例3a(7.21mmol)、110mgPd(OAc)<sub>2</sub>(0.49mmol)、350mg丁基-二金刚烷基膦(0.98mmol)和7.35mL1M TBAOH水溶液在18mL DME中的混合物在微波照射下于100℃加热至不再观察到进一步的转化。将反应混合物用硅藻土过滤。向滤液中加入水,将其酸化至pH=4并用MTBE萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。

[0730] 将残余物在10mL MeOH和40μL浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>的混合物中加热至不再观察到进一步的转化。减压除去挥发性物质,将残余物用水稀释,将pH调至5并将其用DCM萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-[7-苄基-(5S<sub>a</sub>)-5-[3-氯-2-甲基-4-羟基苯基]-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-苯基-丙酸甲酯,其为后洗脱的非对映异构体。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.14(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.34-7.27(m, 2H), 7.27-7.22(m, 1H), 7.17-7.07(m, 4H), 7.05(d, 2H), 6.98(dd, 1H), 6.64(d, 2H), 5.60(d, 1H), 5.51(d, 1H), 5.43(dd, 1H), 3.56(s, 3H), 3.00(dd, 1H), 2.85(dd, 1H), 2.60-2.51(m, 1H), 2.48-2.38(m, 1H), 2.04(s, 3H), 0.84(t, 3H)

[0731] 步骤D: 实施例40

[0732] 将139mg (2R)-2-[7-苄基-(5S<sub>a</sub>)-5-[3-氯-2-甲基-4-羟基苯基]-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-苯基-丙酸甲酯(0.25mmol)、72mg 1-(2-羟基乙基)-4-甲基哌嗪(0.50mmol)和166mg与树脂结合的PPh<sub>3</sub>(0.5mmol)在氮气氛下溶于3mL干燥甲苯,然后加入115mg DTAD(0.5mmol)。将混合物于50℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用DCM稀释,过滤并将滤液减压浓缩,然后用庚烷、EtOAc和MeOH作为洗脱剂通过快速色谱纯化。将得到的中间体溶于10mL MeOH,然后加入500mgLiOH×H<sub>2</sub>O并将混合物于50℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用盐水稀释,用1M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用40mM NH<sub>4</sub>OAc水溶液溶液(pH=4,用AcOH调节)和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到实施例40。C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>C1N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的HRMS计算值:667.2925,实测值:668.2992(M+H)

[0733] 实施例41:N-[6-溴-7-(丁-3-烯-1-基)-(5R<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0734] 和

[0735] 实施例42:N-[6-溴-7-(丁-3-烯-1-基)-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0736] 步骤A: 7-丁-3-烯基-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0737] 将5.0g 4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(17mmol)、2.842g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20.57mmol)、2.15mL 4-溴-1-丁烯(20.57mmol)和26mL干燥DMF于室温及氮气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc洗脱得到7-丁-

3-烯基-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0738]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.62 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.82-5.69 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.04 (dd, 1H), 4.33 (t, 2H), 2.60 (q, 2H)

[0739] MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 334.0$

[0740] 步骤B: (2R)-2-[(7-丁-3-烯基-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸

[0741] 采用一般程序III,用7-丁-3-烯基-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[(7-丁-3-烯基-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.32 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.80-5.67 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 5.04-5.00 (s, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.51 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 2.54 (q, 2H)

[0742] 步骤C: (2R)-2-[[7-丁-3-烯基-5-(3-氯-2-甲基-苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸

[0743] 采用一般程序IVb,用(2R)-2-[(7-丁-3-烯基-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物,得到(2R)-2-[[7-丁-3-烯基-5-(3-氯-2-甲基-苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.86 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 1H), 7.33-6.95 (m, 6H), 6.89-6.80 (m, 2H), 5.84-5.40 (m, 1H), 5.08-4.93 (m, 3H), 4.84 (br s, 1H), 4.37-4.15 (m, 2H), 3.16 (d, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.56 (q, 2H), 2.22-2.04 (s, 3H)。

[0744] 步骤D: 实施例41和42

[0745] 将512mg (2R)-2-[[7-丁-3-烯基-5-(3-氯-2-甲基-苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸(1mmol)溶于4.5mL干燥DMF并加入187mg NBS(1mmol)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物倒入水中,用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用0.1% TFA水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例41。 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BrClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算值:538.0771,实测值:541.0831 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例42。 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BrClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算值:538.0771,实测值:541.0835 (M+H)

[0746] 实施例43: N-[6-溴-(5R<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-7-(丙-2-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0747] 和

[0748] 实施例44: N-[6-溴-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-7-(丙-2-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0749] 步骤A: 7-烯丙基-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0750] 将176.5mg 4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.6mmol)、100.7mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.73mmol)、63 $\mu\text{L}$ 烯丙基溴(0.73mmol)和1mL干燥DMF于室温及氮气氛围下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc洗脱得到7-烯丙基-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶。MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 320.0$

- [0751] 步骤B: (2R)-2-[(7-烯丙基-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸
- [0752] 采用一般程序III,用7-烯丙基-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为适当的4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用D-苯丙氨酸作为适当的氨基酸衍生物,得到(2R)-2-[(7-烯丙基-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸。
- [0753]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.09 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34-7.18 (m, 5H), 6.52 (bd, 1H), 6.05-5.90 (m, 1H), 5.15 (dd, 1H), 5.07-4.94 (m, 2H), 4.74 (d, 2H), 3.38 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H)
- [0754] MS: (M+H) $^+$  = 449.0
- [0755] 步骤C: (2R)-2-[[7-烯丙基-5-(3-氯-2-甲基-苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸
- [0756] 采用一般程序IVb,用(2R)-2-[(7-烯丙基-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸作为适当的5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3c作为适当的硼酸衍生物,得到(2R)-2-[[7-烯丙基-5-(3-氯-2-甲基-苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸。
- [0757]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.89 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.59-7.42 (br, 1H), 7.31-7.10 (m, 6H), 6.91-6.81 (br, 2H), 6.12-5.98 (m, 1H), 5.16 (dd, 1H), 5.09-4.96 (m, 2H), 4.90-4.76 (br, 3H), 3.17 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.23-2.04 (br s, 3H)
- [0758] MS: (M+H) $^+$  = 447.0
- [0759] 步骤D: 实施例43和44
- [0760] 将447mg (2R)-2-[[7-烯丙基-5-(3-氯-2-甲基-苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-3-苯基-丙酸 (1mmol) 溶于4.5mL干燥DMF并加入187mg NBS (1mmol)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物倒入水中,用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用0.1% TFA水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例43。 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算值: 524.0615, 实测值: 525.0675 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例44。 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算值: 524.0615, 实测值: 525.0674 (M+H)
- [0761] 实施例45: (2R)-2-[(7-苄基-5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基]-3-苯基丙酸
- [0762] 步骤A: 7-苄基-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶
- [0763] 将1.68g 4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (6mmol)、1.24mL 苄醇 (12mmol)、3.144g  $\text{PPh}_3$  (12mmol) 和60mL干燥THF在氮气氛下冷却至0 $^\circ\text{C}$ ,然后加入5.5mL DEAD溶液 (12mmol, 40%的甲苯溶液) 并将混合物于40 $^\circ\text{C}$ 下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物倒入水中并用 $\text{Et}_2\text{O}$ 萃取。将合并的有机层用水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc洗脱得到7-苄基-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶。
- [0764]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.67 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 5.47 (s, 2H)
- [0765] MS (M+H) : 369.9
- [0766] 步骤B: (2R)-2-(7-苄基-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯

[0767] 将1当量7-苄基-4-氯-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶、3当量(2R)-2-羟基-3-苯基-丙酸甲酯、3当量 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 和干燥DMSO(6mL/mmol)于100℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用1M HCl水溶液酸化并用DCM萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-(7-苄基-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯。MS (M+H):514.1

[0768] 步骤C:实施例45

[0769] 采用一般程序IVb,用(2R)-2-(7-苄基-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯作为适当的5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物并用制备例3b作为适当的硼酸衍生物,得到(2R)-2-[7-苄基-5-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-苯基-丙酸甲酯。将其溶于二恶烷:水1:1(20mL/mmol)并加入10当量 $\text{LiOH}\times\text{H}_2\text{O}$ 。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用0.1%TFA水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到实施例45。 $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_4$ 的HRMS计算值:639.2612,实测值:640.2654 (M+H)

[0770] 实施例46:N-[5-(3-氯-2-甲基苯基)-7,8-二氢-6H-嘧啶并[5,4-b]吡咯啉-4-基]-D-苯丙氨酸

[0771] 将210mg实施例43和44的1:1混合物(两种非对映异构体的混合物,0.4mmol)溶于3mL MeOH并加入70 $\mu\text{L}$ 浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (1.2mmol)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物倒入冰水中,用饱和碳酸氢钠水溶液中和并用EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。然后将其溶于干燥的THF(6mL/mmol)并冷却至0℃。加入5当量9-硼杂双环[3.3.1]壬烷溶液(0.5M的THF溶液)并将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后加入20当量2M NaOH水溶液和20mol% $\text{PdCl}_2\times\text{dppf}$ 。将混合物于80℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用硅藻土过滤,用EtOAc洗涤。将滤液的分层分离,将水层用2M HCl水溶液酸化至pH 3然后用EtOAc萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用40mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ 水溶液(pH=4,用AcOH调节)和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到非对映异构体混合物形式的实施例46。 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的HRMS计算值:446.1510,实测值:447.159和447.1591 (M+H)

[0772] 实施例47:N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6,7,8,9-四氢嘧啶并[5,4-b]中氮茛-4-基]-D-苯丙氨酸

[0773] 和

[0774] 实施例48:N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-氯-2-甲基苯基)-6,7,8,9-四氢嘧啶并[5,4-b]中氮茛-4-基]-D-苯丙氨酸

[0775] 将1.29g实施例41和42的1:1混合物(两种非对映异构体的混合物,2.3mmol)溶于10mL MeOH并加入0.4mL浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (6.9mmol)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物倒入冰水中,用饱和碳酸氢钠水溶液中和并用EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。然后将其溶于干燥的THF(6mL/mmol)并冷却至0℃。加入5当量9-硼杂双环[3.3.1]壬烷溶液(0.5M的THF溶液)并将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后加入20当量2M NaOH水溶液和20mol% $\text{PdCl}_2\times\text{dppf}$ 。将混合物于80℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用硅藻土过滤,用

EtOAc洗涤。将滤液各层分离,将水层用2M HCl水溶液酸化至pH 3然后用EtOAc萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用0.1% TFA水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱。得到的先洗脱的非对映异构体为实施例47。 $C_{26}H_{25}ClN_4O_2$ 的HRMS计算值:460.1666,实测值:461.1747 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例48。 $C_{26}H_{25}ClN_4O_2$ 的HRMS计算值:460.1666,实测值:461.1752 (M+H)

[0776] 实施例49: (2R)-2- {[ (3S<sub>a</sub>)-3-(3-氯-4-羟基-2-甲基苯基)-2-乙基-1-苯并噻吩-4-基]氧基}-3-苯基丙酸

[0777] 和

[0778] 实施例50: (2R)-2- {[ (3R<sub>a</sub>)-3-(3-氯-4-羟基-2-甲基苯基)-2-乙基-1-苯并噻吩-4-基]氧基}-3-苯基丙酸

[0779] 步骤A: (2R)-2-(2-乙基苯并噻吩-4-基)氧基-3-苯基-丙酸

[0780] 将270mg (2R)-2-羟基-3-苯基-丙酸(1.63mmol)、40mg CuI(0.21mmol)和325mg  $CS_2CO_3$ (1mmol)称量加入装备有螺帽和橡胶隔片的7mL小瓶中。向小瓶中充入氩气并用注射器加入5mL干燥DMF和288mg 2-乙基-4-碘-苯并[b]噻吩(1mmol)。将混合物在黑暗中于110°C搅拌20小时。所有的后续步骤均在黑暗中或在红光下进行。加入10mL水并用2M HCl水溶液将pH调至3。然后将其用EtOAc萃取。将合并的有机层用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物在制备型TLC板上纯化(硅胶层,甲苯:AcOH 9:1作为洗脱剂)得到(2R)-2-(2-乙基苯并噻吩-4-基)氧基-3-苯基-丙酸。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :12.53(br s, 1H), 7.42-7.36(m, 3H), 7.30(t, 2H), 7.25-7.18(m, 1H), 7.13(t, 1H), 7.07(br, 1H), 6.65(d, 1H), 4.98(dd, 1H), 3.29(dd, 1H), 3.22(dd, 1H), 2.89(q, 2H), 1.30(t, 3H)

[0781] 步骤B: (2R)-2-(2-乙基苯并噻吩-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯

[0782] 将1.434g (2R)-2-(2-乙基苯并噻吩-4-基)氧基-3-苯基-丙酸(4.39mmol)溶于20mL MeOH并加入20 $\mu$ L浓 $H_2SO_4$ 。将混合物于80°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物减压浓缩,然后用水稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩得到(2R)-2-(2-乙基苯并噻吩-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :7.46-7.33(m, 5H), 7.33-7.26(m, 1H), 7.16(bd, 1H), 7.13(t, 1H), 6.65(d, 1H), 4.99(dd, 1H), 3.75(s, 3H), 3.46-3.32(m, 2H), 3.01-2.91(m, 2H), 1.42(t, 3H)

[0783] 步骤C: (2R)-2-(2-乙基-3-碘-苯并噻吩-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯

[0784] 将1.278g (2R)-2-(2-乙基苯并噻吩-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯(3.75mmol)、2.284g  $I_2$ (9mmol)和2.5g  $Ag_2SO_4$ (8mmol)溶于10mL EtOH并于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物过滤,将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到860mg (2R)-2-(2-乙基-3,7-二碘-苯并噻吩-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯,将其溶于20mL THF,加入150mg 10%Pd/C并将混合物在4巴氢气下室温搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用硅藻土过滤,将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-(2-乙基-3-碘-苯并噻吩-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :7.53(d, 1H), 7.49-7.41(m, 2H), 7.34-7.27(m, 2H), 7.26-7.18(m, 2H), 6.77(d, 1H), 5.33(dd, 1H), 3.61(s, 3H), 3.43(dd, 1H), 3.32(dd, 1H), 2.94-2.85(m, 2H), 1.25(t, 3H)

[0785] 步骤D: 实施例49和50

[0786] 将320mg (2R)-2-(2-乙基-3-碘-苯并噻吩-4-基)氧基-3-苯基-丙酸甲酯(0.686mmol)和368mg制备例3a(1.37mmol)在氮气氛下溶于4mL 2-Me-THF, 然后加入1.37mL TBAOH溶液(1.37mmol, 1M的THF溶液)和49mg AtaPhos(0.069mmol)并将混合物在封闭的小瓶中于90°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用30mL DCM稀释, 用10mL 1M HCl水溶液洗涤。将有机层减压浓缩, 然后溶于5mL MeOH。加入100mg LiOH×H<sub>2</sub>O并将混合物于50°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用盐水稀释, 用1M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化, 用0.1% TFA水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例49。C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>C<sub>10</sub>S的HRMS计算值: 466.1006, 实测值: 465.0956 (M-H)。得到的先洗脱的非对映异构体为实施例50。C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>C<sub>10</sub>S的HRMS计算值: 466.1006, 实测值: 465.0971 (M-H)

[0787] 实施例51: (2R)-2-[(3S<sub>a</sub>)-3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙基-1-苯并噻吩-4-基]氧基-3-苯基丙酸

[0788] 步骤A: (2R)-2-[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基-苯基)-2-乙基-苯并噻吩-4-基]氧基-3-苯基-丙酸甲酯

[0789] 将140mg实施例49(0.3mmol)溶于3mL MeOH并加入50μL浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。将混合物于80°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物减压浓缩并将残余物用水稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基-苯基)-2-乙基-苯并噻吩-4-基]氧基-3-苯基-丙酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.02 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.23-7.12 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 5.01 (dd, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.38 (dd, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.12 (t, 3H)

[0790] 步骤B: 实施例51

[0791] 将63mg (2R)-2-[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基-苯基)-2-乙基-苯并噻吩-4-基]氧基-3-苯基-丙酸甲酯(0.13mmol)、23mg 1-(2-羟基乙基)-4-甲基哌嗪(0.156mmol)和41mg PPh<sub>3</sub>(0.156mmol)在氮气氛下溶于2mL干燥THF, 然后加入36mg DTAD(0.156mmol)。将混合物于50°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化, 用庚烷、EtOAc和MeOH作为洗脱剂进行洗脱。将得到的中间体溶于5mL MeOH, 然后加入100mg LiOH×H<sub>2</sub>O并将混合物于50°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用盐水稀释, 用1M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化, 用40mM NH<sub>4</sub>OAc水溶液(pH=4, 用AcOH调节)和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到实施例51。C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>C<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S的HRMS计算值: 592.2163, 实测值: 593.2238 (M+H)

[0792] 实施例52: (2R)-2-[(3R<sub>a</sub>)-3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1-苯并噻吩-4-基]氧基-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸

[0793] 和

[0794] 实施例53: (2R)-2-[(3S<sub>a</sub>)-3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1-苯并噻吩-4-基]氧基-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲



氧基}苯基)丙酸

[0795] 步骤A:N,N-二乙基氨基甲酸(3-溴苯基)酯

[0796] 将5.0g 3-溴苯酚(28.9mmol)和4.31g二乙基氨基甲酰氯(31.8mmol)溶于50mL吡啶并于100℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到N,N-二乙基氨基甲酸(3-溴苯基)酯。MS(EI, 70eV) m/z (%相对强度, [离子]): 56(9), 72(42), 100(100), 174(4), 176(4), 271(4, [M<sup>+</sup>]), 273(4, [M<sup>+</sup>])

[0797] 步骤B:N,N-二乙基氨基甲酸(3-溴-2-碘-苯基)酯

[0798] 将2.72g N,N-二乙基氨基甲酸(3-溴苯基)酯(10mmol)在氮气氛下溶于50mL干燥THF并冷却至-78℃。加入6mL LDA溶液(12mmol, 2M的THF、庚烷、乙基苯溶液)并将混合物于-78℃下搅拌30分钟。然后加入3.18g I<sub>2</sub>(12.5mmol)并将混合物于-78℃下搅拌30分钟,然后将其升温至室温。然后将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到N,N-二乙基氨基甲酸(3-溴-2-碘-苯基)酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.60(dd, 1H), 7.35(t, 1H), 7.17(dd, 1H), 3.47(q, 2H), 3.31(q, 2H), 1.27(t, 3H), 1.14(t, 3H)

[0799] 步骤C:N,N-二乙基氨基甲酸[3-溴-2-[2-(4-氟苯基)乙炔基]苯基]酯

[0800] 将2.60g N,N-二乙基氨基甲酸(3-溴-2-碘-苯基)酯(6.53mmol)、863mg 1-乙炔基-4-氟苯(7.19mmol)、229mg Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.33mmol)、130mg碘化亚铜(I)(0.65mmol)和1.43g二乙基胺(19.6mmol)溶于25mL干燥DMF并于50℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到N,N-二乙基氨基甲酸[3-溴-2-[2-(4-氟苯基)乙炔基]苯基]酯。MS(EI, 70eV) m/z (%相对强度, [离子]): 56(2), 72(35), 100(100), 261(2), 263(2), 389(2, [M<sup>+</sup>]), 391(2, [M<sup>+</sup>])

[0801] 步骤D:N,N-二乙基氨基甲酸[2-[2-(4-氟苯基)乙炔基]-3-甲硫基-苯基]酯

[0802] 将2.5g N,N-二乙基氨基甲酸[3-溴-2-[2-(4-氟苯基)乙炔基]苯基]酯(6.56mmol)溶于65mL干燥THF并冷却至-78℃,然后加入4.3mL <sup>n</sup>BuLi溶液(6.88mmol, 1.6M的己烷溶液)。将混合物于-78℃搅拌30分钟。然后加入742mg S<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>(7.87mmol)并将混合物于-78℃搅拌30分钟,然后将其升温至室温。然后将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到N,N-二乙基氨基甲酸[2-[2-(4-氟苯基)乙炔基]-3-甲硫基-苯基]酯。MS(EI, 70eV) m/z (%相对强度, [离子]): 56(2), 72(46), 100(100), 342(40), 357(1, [M<sup>+</sup>])

[0803] 步骤E:N,N-二乙基氨基甲酸[2-(4-氟苯基)-3-碘-苯并噻吩-4-基]酯

[0804] 将1100mg N,N-二乙基氨基甲酸[2-[2-(4-氟苯基)乙炔基]-3-甲硫基-苯基]酯(3.08mmol)和937mg I<sub>2</sub>(3.7mmol)溶于20mL DCM并于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤得到N,N-二乙基氨基甲酸[2-(4-氟苯基)-3-碘-苯并噻吩-4-基]酯。

[0805] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.74(dd, 1H), 7.56(m, 2H), 7.40(t, 1H), 7.18(m, 2H), 7.12(dd, 1H), 3.60(q, 2H), 3.46(q, 2H), 1.36(t, 3H), 1.26(t, 3H)

[0806] MS(EI, 70eV) m/z (%相对强度, [离子]): 72(42), 100(100), 170(16), 342(37), 369(5), 469(1, [M<sup>+</sup>])

[0807] 步骤F:N,N-二乙基氨基甲酸[3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)苯并噻吩-4-基]酯

[0808] 将1当量N,N-二乙基氨基甲酸[2-(4-氟苯基)-3-碘-苯并噻吩-4-基]酯、2当量制备例3b、2当量Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、0.1当量Ataphos和THF:水3:1(10mL/mmol苯并噻吩衍生物)在氮气氛下于70℃搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用水稀释并用DCM萃取。将有机相用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到N,N-二乙基氨基甲酸[3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)苯并噻吩-4-基]酯。MS:(M+H)<sup>+</sup>=610.2

[0809] 步骤G:3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)苯并噻吩-4-醇

[0810] 将1.8g N,N-二乙基氨基甲酸[3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)苯并噻吩-4-基]酯(3mmol)溶于80mL EtOH并加入1.2g NaOH(30mmol)。将混合物于80℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化,用DCM和MeOH作为洗脱剂进行洗脱得到3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)苯并噻吩-4-醇。MS:(M+H)<sup>+</sup>=511.2

[0811] 步骤H:实施例52和53

[0812] 将470mg 3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)苯并噻吩-4-醇(0.92mmol)、1.12g制备例2d(2.76mmol)和726mg PPh<sub>3</sub>(2.76mmol)溶于10mL干燥甲苯,然后加入635mg DTAD(2.76mmol)。将混合物于50℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱。将形成的中间体溶于10mL二恶烷:水1:1,加入400mg LiOH×H<sub>2</sub>O并将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。将其用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用25mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱。得到的先洗脱的非对映异构体为实施例52。C<sub>49</sub>H<sub>46</sub>C<sub>1</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S的HRMS计算值:872.2811,实测值:437.1457(M+2H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例53。C<sub>49</sub>H<sub>46</sub>C<sub>1</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S的HRMS计算值:872.2811,实测值:437.1491(M+2H)

[0813] 实施例54:2-苄基-3-[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基苯基)-2-乙基-1-苯并噻吩-4-基]丙酸

[0814] 步骤A:(Z)-2-苄基-3-(2-乙基苯并噻吩-4-基)丙-2-烯酸甲酯

[0815] 将576mg 2-乙基-4-碘-苯并[b]噻吩(2mmol)、717mg 2-苄基丙烯酸甲酯(4mmol)、556μL TEA(4mmol)和24mg PdCl<sub>2</sub>(0.1mmol)溶于10mL DMF并在微波反应器中于130℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(Z)-2-苄基-3-(2-乙基苯并噻吩-4-基)丙-2-烯酸甲酯。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)非对映异构体的比例1.00/0.77=主要的/次要的,δ:8.06-8.28(s,1H),7.68-7.76(d,1H),7.44-6.98(m,8H),4.25-3.93(s,2H),3.78-3.82(s,3H),2.97-2.99(q,2H),1.41-1.43(t,3H)

[0816] 步骤B:2-苄基-3-(2-乙基苯并噻吩-4-基)丙酸甲酯

[0817] 将432mg (Z)-2-苄基-3-(2-乙基苯并噻吩-4-基)丙-2-烯酸甲酯(1.28mmol)、137mg 10%Pd/C、5mL AcOH和20mL MeOH在4巴氢气氛下室温搅拌至不再观察到进一步的转

化。将混合物用硅藻土过滤,将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到2-苄基-3-(2-乙基苯并噻吩-4-基)丙酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.61 (d, 1H), 7.38-7.05 (m, 7H), 6.80 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 3H), 2.90 (q, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 1.35 (t, 3H)

[0818] 步骤C: 2-苄基-3-(2-乙基-3-碘-苯并噻吩-4-基)丙酸甲酯

[0819] 将346mg 2-苄基-3-(2-乙基苯并噻吩-4-基)丙酸甲酯(1.02mmol)、305mg I<sub>2</sub>(1.2mmol)和468mg Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1.5mmol)溶于5mL EtOH并于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物过滤,将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到2-苄基-3-(2-乙基-3-碘-苯并噻吩-4-基)丙酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.67 (dd, 1H), 7.28-7.06 (m, 7H), 4.29-4.17 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.97 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)

[0820] 步骤D: 实施例54

[0821] 将1当量2-苄基-3-(2-乙基-3-碘-苯并噻吩-4-基)丙酸甲酯、2当量制备例3a、2当量TBAOH溶液(1M的水溶液)、0.1当量Ataphos和2-Me-THF(5mL/mmol苯并噻吩衍生物)在氮气氛下于100℃搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物用水稀释并用DCM萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将形成的中间体溶于MeOH(5mL/mmol苯并噻吩衍生物),加入10当量LiOH×H<sub>2</sub>O并将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。将其用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物用制备型反相色谱纯化,用0.1%TFA水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到实施例54。C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>C<sub>10</sub>S的HRMS计算值:464.1213,实测值:463.1158(M-H)

[0822] 实施例55: (2R)-2-[[ (1R<sub>a</sub>)-1-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-7-基]氧基]-3-(2-甲氧基苯基)丙酸

[0823] 和

[0824] 实施例56: (2R)-2-[[ (1S<sub>a</sub>)-1-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-7-基]氧基]-3-(2-甲氧基苯基)丙酸

[0825] 将600mg制备例7b(0.86mmol)溶于20mL二恶烷:水1:1并加入600mg LiOH×H<sub>2</sub>O。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用水稀释,用1M HCl水溶液酸化并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩并通过制备型反相色谱纯化,用25mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液和MeCN作为洗脱剂。得到的先洗脱的非对映异构体为实施例55。C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>C<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的HRMS计算值:671.2562,实测值:672.2618(M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例56。C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>C<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的HRMS计算值:671.2562,实测值:672.2652(M+H)

[0826] 实施例57: (2R)-2-[[3-氯-(1S<sub>a</sub>)-1-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶-7-基]氧基]-3-(2-甲氧基苯基)丙酸

[0827] 将240mg制备例7b(0.34mmol)溶于3mL DCM并加入46mg NCS(0.34mmol)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。然后将其溶于5mL二恶烷:水1:1并加入140mg LiOH×H<sub>2</sub>O。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用水稀释,用1M HCl水溶液酸化并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用25mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液和MeCN作为洗脱剂。得到的后洗脱的

非对映异构体为实施例57。 $C_{38}H_{38}Cl_2FN_3O_5$ 的HRMS计算值:705.2173,实测值:706.2227 (M+H)

[0828] 实施例58: (2R)-2- {[ (1R<sub>a</sub>)-1- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(呋喃-2-基)-1H-吡啶-7-基]氧基}-3-(2-甲氧基苯基)丙酸

[0829] 和

[0830] 实施例59: (2R)-2- {[ (1S<sub>a</sub>)-1- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(呋喃-2-基)-1H-吡啶-7-基]氧基}-3-(2-甲氧基苯基)丙酸

[0831] 和

[0832] 实施例60: (2R)-2- {[ (1S<sub>a</sub>)-1- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(5-氟呋喃-2-基)-1H-吡啶-7-基]氧基}-3-(2-甲氧基苯基)丙酸

[0833] 步骤A: 4-[7-苄基氧基-2-(5-氟-2-呋喃基)吡啶-1-基]-2-氯-3-甲基-苯酚

[0834] 将1360mg制备例7a (2mmol)、848mg 2-(5-氟-2-呋喃基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环 (4mmol)、2123mg  $K_3PO_4$  (10mmol)、45mg  $Pd(OAc)_2$  (0.2mmol) 和164mg SPhos (0.4mmol) 溶于30mL干燥甲苯并于75°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去溶剂,将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱。然后加入2mL TBAF溶液 (2mmol, 1M的THF溶液) 和25mL THF并将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到4-[7-苄基氧基-2-(5-氟-2-呋喃基)吡啶-1-基]-2-氯-3-甲基-苯酚。MS: (M+H)<sup>+</sup>=448.0

[0835] 步骤B: 7-苄基氧基-1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(5-氟-2-呋喃基)吡啶

[0836] 将650mg 4-[7-苄基氧基-2-(5-氟-2-呋喃基)吡啶-1-基]-2-氯-3-甲基-苯酚 (1.01mmol)、288mg 1-(2-羟基乙基)-4-甲基哌嗪 (2mmol) 和786mg  $PPh_3$  (3mmol) 溶于20mL干燥甲苯。然后加入690mg DTAD (3mmol) 并将混合物于45°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其减压浓缩并通过快速色谱纯化,用DCM和MeOH作为洗脱剂进行洗脱得到7-苄基氧基-1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(5-氟-2-呋喃基)吡啶。MS: (M+H)<sup>+</sup>=574.2

[0837] 步骤C: 1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(2-呋喃基)吡啶-7-醇和1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(5-氟-2-呋喃基)吡啶-7-醇的混合物

[0838] 将1300mg 7-苄基氧基-1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(5-氟-2-呋喃基)吡啶 (2.26mmol) 溶于100mL MeOH并加入100mg 10%Pd/C。将混合物在1巴氢气氛下室温搅拌过夜。将混合物用硅藻土过滤并将滤液减压浓缩得到1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(2-呋喃基)吡啶-7-醇 (MS: (M+H)<sup>+</sup>=466.2) 和1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(5-氟-2-呋喃基)吡啶-7-醇 (MS: (M+H)<sup>+</sup>=484.2) 的7:3混合物。

[0839] 步骤D: 实施例58、59和60

[0840] 将465mg 1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(2-呋喃基)吡啶-7-醇和1-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(5-氟-2-呋喃基)吡啶-7-醇的7:3混合物 (1mmol)、449mg (2S)-2-羟基-3-苯基-丙酸乙酯 (2mmol) 和

786mg  $\text{PPh}_3$  (3mmol) 溶于10mL干燥甲苯。然后加入691mg DTAD (3mmol) 并将混合物于45°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其减压浓缩并将残余物通过快速色谱纯化,用DCM和MeOH作为洗脱剂进行洗脱。然后将其溶于5mL二恶烷:水1:1并加入140mg  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ 。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用水稀释,用1M HCl水溶液酸化并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂。得到的先洗脱的非对映异构体为实施例58。 $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_6$ 的HRMS计算值:643.2449,实测值:644.2512 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例59。 $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_6$ 的HRMS计算值:643.2449,实测值:644.2521 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例60。 $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClFN}_3\text{O}_6$ 的HRMS计算值:661.2355,实测值:662.2411 (M+H)

[0841] 实施例61: (2R) -2- {[ (3R<sub>a</sub>) -3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基} -2-(4-氟苯基)-1-苯并咪唑-4-基]氧基} -3-(2-甲氧基苯基)丙酸

[0842] 和

[0843] 实施例62: (2R) -2- {[ (3S<sub>a</sub>) -3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基} -2-(4-氟苯基)-1-苯并咪唑-4-基]氧基} -3-(2-甲氧基苯基)丙酸

[0844] 步骤A: (2S) -3-(2-甲氧基苯基) -2-(对-甲苯基磺酰基氧基)丙酸乙酯

[0845] 将3000mg制备例2f (13.38mmol) 溶于10mL吡啶并在0°C下加入2933mg TsCl (15.38mmol)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1M柠檬酸水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩得到(2S) -3-(2-甲氧基苯基) -2-(对-甲苯基磺酰基氧基)丙酸乙酯。MS (EI, 70eV) m/z (%相对强度, [离子]): 65 (7), 77 (14), 91 (49), 123 (33), 133 (33), 165 (100), 207 (65), 307 (13), 512 (7, [M<sup>+</sup>])

[0846] 步骤B: (2R) -2-[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并咪唑-4-基]氧基-3-(2-甲氧基苯基)丙酸乙酯

[0847] 将1当量制备例1c、1.5当量(2S) -3-(2-甲氧基苯基) -2-(对-甲苯基磺酰基氧基)丙酸乙酯、2当量 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 和DMSO (10mL/mmol苯并咪唑衍生物)于60°C及氮气气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用盐水稀释,用1M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(2R) -2-[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并咪唑-4-基]氧基-3-(2-甲氧基苯基)丙酸乙酯。MS (EI, 70eV) m/z (%相对强度, [离子]): 91 (56), 133 (41), 165 (100), 207 (93), 281 (26), 305 (9), 512 (3, [M<sup>+</sup>]), 514 (3, [M<sup>+</sup>])

[0848] 步骤C: 实施例61和62

[0849] 采用一般程序VI,用(2R) -2-[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并咪唑-4-基]氧基-3-(2-甲氧基苯基)丙酸乙酯作为适当的3-溴-苯并咪唑衍生物并用制备例3b作为适当的硼酸衍生物,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例61。 $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{ClFN}_2\text{O}_6$ 的HRMS计算值:672.2402,实测值:673.2465 (M+H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例62。 $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{ClFN}_2\text{O}_6$ 的HRMS计算值:672.2402,实测值:673.2486 (M+H)

[0850] 实施例63: (2R) -2- {[ (3R<sub>a</sub>) -3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基} -2-(4-氟苯基)-1-苯并咪唑-4-基]氧基} -3-(2- {[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲

氧基}苯基)丙酸

[0851] 和

[0852] 实施例64: (2R)-2- {[ (3S<sub>a</sub>)-3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1-苯并呋喃-4-基]氧基}-3-(2-[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸

[0853] 步骤A: (2R)-2-[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]氧基苯基]丙酸乙酯

[0854] 采用一般程序V,用制备例1c作为适当的苯并呋喃-4-醇衍生物并用制备例2d作为适当的乳酸酯衍生物,得到(2R)-2-[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]氧基苯基]丙酸乙酯。MS: (M+H)<sup>+</sup>=699.2

[0855] 步骤B: 实施例63和64

[0856] 采用一般程序VI,用(2R)-2-[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]氧基苯基]丙酸乙酯作为适当的3-溴-苯并呋喃衍生物并用制备例3b作为适当的硼酸衍生物,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例63。C<sub>49</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>的HRMS计算值:856.3039,实测值:429.1582 (M+2H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例64。C<sub>49</sub>H<sub>46</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>的HRMS计算值:856.3039,实测值:429.1604 (M+2H)

[0857] 实施例65: (2R)-2- {[ (3S<sub>a</sub>)-3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1-苯并呋喃-4-基]氧基}-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]丙酸

[0858] 步骤A: (2R)-2-[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]丙酸乙酯

[0859] 采用一般程序V,用制备例1c作为适当的苯并呋喃-4-醇衍生物并用制备例2h作为适当的乳酸酯衍生物,得到(2R)-2-[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]丙酸乙酯。MS: (M+Na)<sup>+</sup>=604.4

[0860] 步骤B: 实施例65

[0861] 采用一般程序VI,用(2R)-2-[3-溴-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]丙酸乙酯作为适当的3-溴-苯并呋喃衍生物并用制备例3b作为适当的硼酸衍生物,得到的后洗脱的非对映异构体为

[0862] 实施例65。C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>的HRMS计算值:740.2276,实测值:741.2372 (M+H)

[0863] 实施例66: (2R)-2- {[ (3S<sub>a</sub>)-3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-氟-2-(4-氟苯基)-1-苯并呋喃-4-基]氧基}-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]丙酸

[0864] 步骤A: (2R)-2-[3-溴-6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]丙酸乙酯

[0865] 采用一般程序V,用制备例1d作为适当的苯并呋喃-4-醇衍生物并用制备例2h作为适当的乳酸酯衍生物,得到(2R)-2-[3-溴-6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]丙酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.07 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.82 (q, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.10 (t, 3H)

[0866] 步骤B: 实施例66

[0867] 采用一般程序VI,用(2R)-2-[3-溴-6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]丙酸乙酯作为适当的3-溴-苯并呋喃衍生物并用制备例3b作为适当的硼酸衍生物,得到的后洗脱的非对映异构体为实施例66。 $C_{39}H_{36}ClF_5N_2O_6$ 的HRMS计算值:758.2182,实测值:759.2244 (M+H)

[0868] 实施例67:(2R)-2-[[ (3S<sub>a</sub>)-3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-氟-2-(4-氟苯基)-1-苯并呋喃-4-基]氧基]-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸

[0869] 步骤A:(2R)-2-[3-溴-6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0870] 采用一般程序V,用制备例1d作为适当的苯并呋喃-4-醇衍生物并用制备例2d作为适当的乳酸酯衍生物,得到(2R)-2-[3-溴-6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.86 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.48-7.38 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.03 (td, 1H), 6.94 (td, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 1.12 (t, 3H)

[0871] 步骤B:实施例67

[0872] 采用一般程序VI,用(2R)-2-[3-溴-6-氟-2-(4-氟苯基)苯并呋喃-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯作为适当的3-溴-苯并呋喃衍生物并用制备例3b作为适当的硼酸衍生物,得到的后洗脱的非对映异构体为实施例67。 $C_{49}H_{45}ClF_2N_4O_7$ 的HRMS计算值:874.2945,实测值:438.1543 (M+2H)

[0873] 实施例68:(2R)-2-[[ (3R<sub>a</sub>)-3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]氧基]-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸

[0874] 和

[0875] 实施例69:(2R)-2-[[ (3S<sub>a</sub>)-3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]氧基]-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸

[0876] 步骤A:1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-吡啶

[0877] 将7.0g 4-苄基氧基-1H-吡啶(31.35mmol)溶于60mL干燥DMF并在0℃下加入1.317g NaH(32.92mmol, 60%的矿物油悬浮液)。将混合物搅拌1小时,然后滴加6.09g苯磺酰氯(34.48mmol)并将混合物于0℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-吡啶。

[0878] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.97 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.59 (t, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.20 (s, 2H)

[0879] MS (EI, 70eV) m/z (% 相对强度, [离子]): 77 (32), 91 (100), 141 (18), 222 (6), 272 (11), 363 (10, [M<sup>+</sup>])

[0880] 步骤B:1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-2-碘-吡啶

[0881] 将5.08g 1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-吡啶 (13.98mmol) 溶于140mL干燥THF。于-78℃下加入8.54mL LDA溶液 (15.38mmol, 1.8M的THF-庚烷-乙基苯溶液) 并将混合物搅拌1小时。然后加入4.26g碘 (16.8mmol) 并将混合物于-78℃下搅拌1小时。将混合物用饱和氯化铵水溶液终止反应, 用EtOAc萃取。将合并的有机相用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液和水洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-2-碘-吡啶。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.86 (dd, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.20 (s, 2H)

[0882] 步骤C: 1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-2-(4-氟苯基)吡啶

[0883] 将5.8g 1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-2-碘-吡啶 (11.86mmol) 和3.16g 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 氟苯 (14.22mmol) 溶于75mL THF, 然后加入7.73g Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.72mmol)、420mg Ataphos (0.59mmol) 和25mL水并将混合物于70℃及氮气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化, 用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-2-(4-氟苯基)吡啶。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.79 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 6H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.00 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.22 (s, 2H)

[0884] 步骤D: 1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-2-(4-氟苯基)-3-碘-吡啶

[0885] 将4.92g 1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-2-(4-氟苯基)吡啶 (10.75mmol)、3.69g Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (11.83mmol) 和3.0g碘 (11.83mmol) 在100mL EtOH中于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化, 用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-2-(4-氟苯基)-3-碘-吡啶。MS: (M+H)<sup>+</sup>=584.2

[0886] 步骤E: 1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)吡啶

[0887] 将5.5g 1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-2-(4-氟苯基)-3-碘-吡啶 (9.42mmol)、4.46g 制备例3b (11.31mmol)、6.14g Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18.84mmol) 和354mg Ataphos (0.5mmol) 溶于100mL THF:水3:1并于70℃及氮气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化, 用庚烷、EtOAc和MeOH作为洗脱剂进行洗脱得到1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)吡啶。

[0888] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.85 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.61-6.90 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 4H), 7.4 (t, 1H), 7.20-7.07 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.66 (d, 2H), 4.96 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.34 (br s, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)

[0889] MS: (M+H)<sup>+</sup>=724.2

[0890] 步骤F: 4-苄基氧基-3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶

[0891] 将6.5g 1-(苯磺酰基)-4-苄基氧基-3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)吡啶 (8.97mmol) 溶于100mL THF和100mL MeOH, 然后加入28.3g Ba(OH)<sub>2</sub>×8H<sub>2</sub>O (89.7mmol) 并将混合物于70℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物过滤, 将滤液减压浓缩并通过快速色谱纯化, 用DCM和MeOH作为洗脱剂进行洗脱



得到4-苄基氧基-3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶。MS: (M+H)<sup>+</sup>=584.2

[0892] 步骤G: 4-苄基氧基-3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)-1-甲基-吡啶

[0893] 将1.626g 4-苄基氧基-3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)-1H-吡啶 (2.78mmol) 溶于25mL干燥DMF并冷却至0℃。然后加入123mg NaH (3.06mmol, 60%的矿物油悬浮液) 并将混合物搅拌1小时。然后加入395mg碘甲烷 (2.78mmol) 并将混合物搅拌1小时。然后将混合物倒入水中并用DCM萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用DCM和MeOH作为洗脱剂进行洗脱得到4-苄基氧基-3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)-1-甲基-吡啶。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.31 (dd, 2H), 7.24-7.10 (m, 7H), 6.97 (d, 1H), 6.83-6.76 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.10-2.60 (br s, 8H), 2.84 (br s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)

[0894] 步骤H: 3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)-1-甲基-吡啶-4-醇

[0895] 将1.6g 4-苄基氧基-3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)-1-甲基-吡啶 (2.68mmol) 溶于10mL DCM并加入1当量HBr (33%的AcOH溶液)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用DCM和MeOH作为洗脱剂进行洗脱, 然后通过制备型反相色谱纯化, 用25mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)-1-甲基-吡啶-4-醇。

[0896] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.02 (s, 1H), 7.29-7.15 (m, 4H), 7.06-6.92 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.58-2.40 (br s, 4H), 2.40-2.19 (br s, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)

[0897] MS: (M+H)<sup>+</sup>=508.2

[0898] 步骤I: (2S)-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]-2-(对-甲苯基磺酰基氧基)丙酸乙酯

[0899] 将3.668g制备例2d (8.97mmol) 溶于12mL吡啶并于0℃下加入1.97gTsCl (10.31mmol)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1M柠檬酸水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并将滤液减压浓缩得到(2S)-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]-2-(对-甲苯基磺酰基氧基)丙酸乙酯。

[0900] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.93 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 4H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.12 (t, 3H)

[0901] MS: (M+H)<sup>+</sup>=563.2

[0902] 步骤J: 实施例68和69

[0903] 将60mg 3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)-1-甲基-吡啶-4-醇(0.12mmol)、101mg (2S)-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]-2-(对-甲苯基磺酰基氧基)丙酸乙酯(0.18mmol)和80mg  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.24mmol)溶于2mL干燥DMF并于50℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后加入2当量 $\text{LiOH}\times\text{H}_2\text{O}$ 并将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。将混合物浓缩并通过制备型反相色谱纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱,得到的先洗脱的非对映异构体为实施例68。 $\text{C}_{50}\text{H}_{49}\text{ClFN}_5\text{O}_6$ 的HRMS计算值:869.3355,实测值:435.6743 (M+2H)。得到的后洗脱的非对映异构体为实施例69。 $\text{C}_{50}\text{H}_{49}\text{ClFN}_5\text{O}_6$ 的HRMS计算值:869.3355,实测值:435.6767 (M+2H)

[0904] 实施例70:N-[3-(3-氯-2-甲基苯基)噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-D-苯丙氨酸

[0905] 步骤A: 4-溴-N-(二甲氧基甲基)噻吩-3-甲酰胺

[0906] 将5.01g 4-溴噻吩-3-甲酸(24.2mmol)溶于25mL乙酸异丙酯并加入17.9mL  $\text{SOCl}_2$ (242mmol),然后将混合物于50℃下搅拌2小时。然后蒸除过量的 $\text{SOCl}_2$ ,将残余物溶于25mL乙酸异丙酯并冷却至10℃。加入10.6mL DIPEA(60.5mmol)和4.0mL氨基乙醛缩二甲醇(36.3mmol)。将混合物升温至室温并在氮气氛下搅拌过夜。将混合物用10% $\text{H}_3\text{PO}_4$ 水溶液稀释并用乙酸异丙酯萃取。将合并的有机相用10% $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 水溶液和盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩得到4-溴-N-(二甲氧基甲基)噻吩-3-甲酰胺。

[0907]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.36 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 4.48 (t, 1H), 3.31-3.28 (m, 8H)

[0908] MS (M+H): 294.0

[0909] 步骤B: 3-溴-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮

[0910] 将32mg 4-溴-N-(二甲氧基甲基)噻吩-3-甲酰胺(0.102mmol)溶于1mL PPA并于100℃及氩气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物倒入冰中,将形成的沉淀过滤并用水洗涤得到3-溴-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮。MS (M+H): 229.9

[0911] 步骤C: 3-溴-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶

[0912] 将1.06g 3-溴-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮(4.4mmol)、560 $\mu\text{L}$  N,N-二甲基苯胺(4.4mmol)和8.37mL  $\text{POCl}_3$ (88mmol)于100℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将反应混合物倒入冰中并用DCM萃取。将合并的有机相用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到3-溴-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶。MS (M+H): 247.9

[0913] 步骤D: 3,4-二溴噻吩并[3,2-c]吡啶

[0914] 将735mg 3-溴-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶(2.8mmol)和2.288g三甲基溴硅烷(14.5mmol)溶于15mL丙腈并于100℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将反应混合物减压浓缩并通过制备型反相色谱纯化,用40mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ 水溶液(pH=4,用AcOH调节)和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到3,4-二溴噻吩并[3,2-c]吡啶。MS (M+H): 291.8

[0915] 步骤E: (2R)-2-[(3-溴噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸

[0916] 将340mg 3,4-二溴噻吩并[3,2-c]吡啶(1.16mmol)和718mg D-苯丙氨酸(4.35mmol)溶于7.5mL环丁砜,然后加入421mg氟化钾(7.25mmol)和2.23g 4,7,13,16,21,24-六氧杂-1,10-二氮杂双环[8.8.8]二十六烷(5.8mmol)并将混合物于175℃及氩气氛下

搅拌至不再观察到进一步的转化。将反应混合物直接注射到制备型反相色谱中进行纯化,用40mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ 水溶液 (pH=4,用AcOH调节) 和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-[(3-溴噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸。

[0917] 步骤F: 实施例70

[0918] 将189mg (2R)-2-[(3-溴噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)氨基]-3-苯基-丙酸(0.5mmol)、341mg (3-氯-2-甲基苯基)硼酸(2mmol)溶于3.5mL DME,然后加入72mg丁基二-1-金刚烷基膦(0.2mmol)、22mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1mmol)和389mg TBAOH(1.5mmol)并将混合物于100℃及氩气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物倒入冰水中,用MTBE萃取。将水相酸化至pH 2并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过制备型反相色谱纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到实施例70。 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ 的HRMS计算值:422.0856,两种非对映异构体的实测值:423.0937和423.0919(M+H)

[0919] 实施例71:(2R)-2-[(3 $\text{S}_a$ )-3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-(2-{[2-(2-甲氧基苯基)噻啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸

[0920] 步骤A:2-氯-3-[2-(4-氟苯基)乙炔基]吡啶

[0921] 在一个干燥的烧瓶中,将3.85g 3-溴-2-氯-吡啶(20mmol)、0.23g CuI(1.2mmol)、0.42g  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.6mmol)加入到40mL干燥TEA中。搅拌10分钟后,加入2.64g 1-乙炔基-4-氟-苯(22mmol),将溶液加热至100℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却,用水稀释然后将其用EtOAc萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到2-氯-3-[2-(4-氟苯基)乙炔基]吡啶。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 8.44(dd,1H),8.14(dd,1H),7.68(t,2H),7.51(dd,1H),7.33(t,2H)

[0922] 步骤B:2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶

[0923] 将2.95g 2-氯-3-[2-(4-氟苯基)乙炔基]吡啶(12.7mmol)和3.97g  $\text{Na}_2\text{S}$ (51mmol)置于250mL的烧瓶中。加入120mL DMF并将混合物于130℃下搅拌2小时。然后将反应混合物冷却,用水稀释然后将其用EtOAc萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶。MS(M+H):230.2

[0924] 步骤C:2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶N-氧化物

[0925] 将1.94g 2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶(8.4mmol)溶于DCM(50mL)并冷却至0℃。分批加入3.12g MCPBA(12.6mmol)并于室温下搅拌6小时。然后将其减压浓缩并将粗产物通过快速色谱纯化,用DCM和甲醇作为洗脱剂进行洗脱。MS(M+H):246.2

[0926] 步骤D:4-氯-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶

[0927] 将1.56g 2-(4-氟苯基)-7-氧化-噻吩并[2,3-b]吡啶-7-鎓(6.4mmol)溶于50mL  $\text{CHCl}_3$ 。加入15.7mL  $\text{POCl}_3$ (25.76g,168mmol)并将反应混合物于回流温度下搅拌3小时。然后将其冷却,加入冰和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液并将其用 $\text{CHCl}_3$ 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用DCM和甲醇作为洗脱剂进行洗脱得到4-氯-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶。MS(M+H):264.0

[0928] 步骤E:3-溴-4-氯-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶

[0929] 将1.15g Br<sub>2</sub> (7.2mmol) 滴加到1.46g 4-氯-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶 (5.5mmol)、0.52g K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (3.0mmol)、0.46g NaHCO<sub>3</sub> (5.5mmol) 和1.12g MgSO<sub>4</sub> (9.2mmol) 的20mL CHCl<sub>3</sub> 溶液中。将混合物在回流温度下搅拌过夜。然后,将反应液冷却并过滤。将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用DCM和甲醇作为洗脱剂进行洗脱得到3-溴-4-氯-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.59 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.42 (m, 2H)

[0930] 步骤F: 3-溴-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-醇

[0931] 将0.206g 3-溴-4-氯-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶 (0.6mmol)、0.492g 乙酸钠 (6mmol)、12mL AcOH和0.18mL H<sub>2</sub>O的混合物通过微波辐射在150℃下加热5小时。加入水并通过过滤收集产物。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.63 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H)

[0932] 步骤G: (2R)-2-[3-溴-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)噻啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0933] 将0.324g 3-溴-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-醇 (1mmol)、0.613g 制备例2d (1.5mmol)、0.691g DTAD (3mmol) 和0.787g PPh<sub>3</sub> (3mmol) 在氮气氛下溶于10mL干燥THF并将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后减压除去溶剂,将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-[3-溴-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)噻啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.86 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.25 (td, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (td, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.55 (dd, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 1.13 (t, 3H)

[0934] 步骤H: 实施例71

[0935] 将0.288g (2R)-2-[3-溴-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)噻啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸酯 (0.4mmol)、0.472g 制备例3b (1.2mmol)、0.028g Ataphos (0.004mmol) 和0.392g Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2mmol) 溶于二恶烷 (4mL) 和水 (3mL) 的混合物并在氮气氛下于70℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用DCM和甲醇作为洗脱剂进行洗脱。将得到的中间体溶于二恶烷 (7mL) 和水 (7mL) 的混合物并加入0.168g LiOH×H<sub>2</sub>O (4mmol)。将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将非对映异构体通过制备型反相色谱纯化和分离,用5mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱。收集的后洗脱的非对映异构体为实施例71。C<sub>48</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S的HRMS计算值:873.2763;实测值437.6441 (M+2H)

[0936] 实施例72: (2R)-2-[5-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)噻啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸

[0937] 步骤A: 2-氨基-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

[0938] 将3330mg 3-氨基-3-亚氨基-丙酸乙酯 (20mmol) 和4340mg 2-溴-1-(4-氟苯基)乙

酮(20mmol)的40mL乙醇溶液于室温下搅拌30分钟,然后于0℃下加入20mL 1M NaOEt的乙醇溶液(20mmol),然后将其于60℃下搅拌90分钟。在室温下补加13mL 1M NaOEt的乙醇溶液(13mmol),将其于60℃下继续搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,用40mL水稀释然后将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到2-氨基-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:10.75(br s,1H),7.52(m,2H),7.14(m,2H),6.44(d,1H),5.68(br s,2H),4.14(q,2H),1.25(t,3H)

[0939] 步骤B:6-(4-氟苯基)-3,7-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

[0940] 将6.83g 2-氨基-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(27.5mmol)和12mL甲酸在50mL甲酰胺和24mL DMF中的溶液在密封的反应容器中于160℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温;加入150mL 2-丙醇。将沉淀过滤,用庚烷洗涤,然后将其减压干燥得到6-(4-氟苯基)-3,7-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:12.36(br s,1H),11.88(br s,1H),7.88(m,3H),7.27(t,2H),6.93(s,1H)

[0941] 步骤C:4-氯-6-(4-氟苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0942] 将4.50g 6-(4-氟苯基)-3,7-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(19.6mmol)的46mL POCl<sub>3</sub>(491mmol)溶液于90℃下搅拌3小时。将其减压浓缩,将残余物倒在冰上。用固体K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>将pH调至7,然后将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,然后将其用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩得到4-氯-6-(4-氟苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:13.04(br s,1H),8.60(s,1H),8.08(m,2H),7.37(t,2H),7.10(d,1H)

[0943] 步骤D:4-氯-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0944] 向1.87g 4-氯-6-(4-氟苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(7.55mmol)的38mL DMF溶液中依次加入1.286g MeI(9.06mmol)和1.15g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.30mmol),然后将其于室温下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩。将残余物用盐水稀释,将其用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩,然后将残余物通过快速色谱纯化,用庚烷和乙酸乙酯作为洗脱剂进行洗脱得到4-氯-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:8.69(s,1H),7.79(m,2H),7.42(m,2H),6.80(s,1H),3.83(s,3H)

[0945] 步骤E:5-溴-4-氯-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0946] 向1.36g 4-氯-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5.20mmol)的16mL乙酸溶液中于0℃下滴加5.46mL 1M Br<sub>2</sub>的乙酸溶液(5.46mmol),然后将反应混合物于室温下搅拌30分钟。将反应混合物减压浓缩,然后将残余物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀释并将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和乙酸乙酯作为洗脱剂进行洗脱得到5-溴-4-氯-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:8.73(s,1H),7.70(m,2H),7.47(m,2H),3.69(s,3H)

[0947] 步骤F:(2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0948] 将845mg 5-溴-4-氯-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.48mmol)、1.27g制备例2c(3.11mmol)溶于10mL DMF,然后加入2.43g Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.44mmol)并将混合物于60℃下搅拌6小时。将反应混合物减压浓缩,将其用盐水稀释,然后将混合物用乙酸乙酯萃

取。将合并的有机相用硫酸镁干燥，过滤并将滤液减压浓缩，然后将残余物通过快速色谱纯化，用庚烷和乙酸乙酯作为洗脱剂进行洗脱得到(2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯。MS (M+H): 712.0

[0949] 步骤G: 实施例72

[0950] 采用一般程序II，用(2R)-2-[5-溴-6-(4-氟苯基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯代替5-溴-咪唑并[2,3-d]嘧啶基-乳酸酯，并用制备例3b作为适当的硼酸衍生物，得到非对映异构体混合物形式的实施例72。 $C_{48}H_{47}ClFN_7O_6$ 的HRMS计算值: 871.3260; 实测值: 436.6703和436.6710 (M+2H)

[0951] 实施例73: 2-[[3-{3,5-二氯-2,6-二甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[0952] 实施例74: 2-[[3-{2,6-二甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[0953] 实施例75: (2R)-2-[[3- $(3S_a)$ -3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基)丙酸1-[(二甲基氨基甲酰基)氧基]乙酯

[0954] 将591mg二甲基胺盐酸盐(7.25mmol)和1.20mL吡啶(14.9mmol)在氮气氛下溶于18mL干燥DCM，然后将混合物冷却至-78℃并加入990mg氯甲酸1-氯乙酯(6.9mmol)。将反应混合物于-78℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。将冷却的混合物过滤并将滤液用30℃的水浴减压浓缩(30毫巴)。然后将其在氮气氛下溶于2mL干燥DMF，加入60mg实施例71(0.069mmol)和223mg  $Cs_2CO_3$ (0.55mmol)并将反应混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物用盐水稀释，用EtOAc萃取。将合并的有机层用 $Na_2SO_4$ 干燥，过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过反相色谱纯化，用5mM  $NH_4HCO_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到非对映异构体混合物形式的实施例75。 $C_{53}H_{54}ClFN_6O_8S$ 的HRMS计算值: 988.3397; 实测值: 495.1782和495.1772 (M+2H)

[0955] 实施例76: (2R)-2-[[3- $(3S_a)$ -3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基)丙酸1-[(乙氧基羰基)氧基]乙酯

[0956] 将668mg EtOH(14.5mmol)和1.26g吡啶(15.6mmol)在氮气氛下溶于18mL干燥DCM，然后将混合物冷却至-78℃并加入1.98g氯甲酸1-氯乙酯(13.8mmol)。将反应混合物于-78℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。将冷却的混合物过滤并将滤液用30℃的水浴减压浓缩(30毫巴)。然后在氮气氛下将其溶于2mL干燥DMF，加入60mg实施例71(0.069mmol)和223mg  $Cs_2CO_3$ (0.55mmol)并将反应混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物过滤并将滤液通过反相色谱纯化，用5mM  $NH_4HCO_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到非对映异构体混合物形式的实施例76。 $C_{53}H_{53}ClFN_5O_9S$ 的HRMS计算值: 989.3237; 实测值: 990.3342和990.3314 (M+H)。

[0957] 实施例77:2- {[3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-羟基-3-(2- {[2-(2-甲氧基苯基)噻啶-4-基]甲氧基}苯基)丙酸

[0958] 实施例78:2- {[3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-4-羟基-3-(2- {[2-(2-甲氧基苯基)噻啶-4-基]甲氧基}苯基)丁酸

[0959] 实施例79:2-0-[3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]-3,4-双脱氧-3-(2- {[2-(2-甲氧基苯基)噻啶-4-基]甲氧基}苯基)戊糖酸

[0960] 实施例80:2- {[3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-[2- ((2-[5-(羟基甲基)吡啶-3-基]噻啶-4-基]甲氧基)苯基)丙酸

[0961] 实施例81:2- {[3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-{2- [(2-[2-(2-羟基乙氧基)甲基]苯基)噻啶-4-基]甲氧基}苯基}丙酸

[0962] 实施例82:2- {[3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-{2- [(2-[4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基]噻啶-4-基]甲氧基)苯基]丙酸

[0963] 实施例83:2- {[3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基}-3-[2- ((2-[3-(膦酰基氧基)苯基]噻啶-4-基)甲氧基)苯基]丙酸

[0964] 实施例84:N-[3- {3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]-2- {[2-(2-甲氧基苯基)噻啶-4-基]甲氧基}-D-苯丙氨酸

[0965] 步骤A: (2R)-2- [[3-溴-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基]-3-[2- [[2-(2-甲氧基苯基)噻啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0966] 将343mg 3-溴-4-氯-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶(实施例71的步骤E, 1.0mmol)和455mg制备例2i (1.20mmol)溶于5mL干燥DMSO,然后加入978mg  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.0mmol)并将混合物在氮气氛下于100℃搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。然后将其溶于1.5mL 1.25M HCl的EtOH溶液并将混合物于60℃下搅拌至酯的形成完成。然后将其小心地用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱。

[0967]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.77 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.52-6.88 (m, 8H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.23/5.19 (d+d, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.44/3.25 (dd+dd, 2H), 1.14 (t, 3H)

[0968]  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{BrFN}_4\text{O}_4\text{S}$ 的HRMS计算值:712.1155;实测值:357.0649 (M+2H)

[0969] 步骤B: (2R)-2- [[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基-苯基)-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基]-3-[2- [[2-(2-甲氧基苯基)噻啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0970] 将178mg (2R)-2- [[3-溴-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基]-3-[2-

[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯(0.249mmol)和107mg制备例3a(0.4mmol)在氮气氛下溶于1mL 1,4-二恶烷,然后加入163mg  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.50mmol)、0.5mL水和28mg AtaPhos(0.04mmol)并将混合物在微波反应器中于111℃下搅拌15分钟。然后将其用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到阻转异构体混合物形式的(2R)-2-[[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基-苯基)-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基]-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯。 $\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$ 的HRMS计算值:774.2079;实测值:388.1113(M+2H)

[0971] 步骤C:实施例84

[0972] 将80mg(2R)-2-[[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基-苯基)-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基]-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯(0.103mmol)、43mg 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醇(0.30mmol)和79mg  $\text{PPh}_3$ (0.30mmol)溶于1mL干燥甲苯,然后加入69mg DTAD(0.30mmol)并将混合物于50℃及氮气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并将残余物通过快速色谱纯化,用EtOAc和MeOH作为洗脱剂进行洗脱。将得到的酯衍生物溶于1mL THF,然后加入80mg  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 和1mL水并将混合物于室温下搅拌至水解完全。然后将其用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过反相色谱纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到7:3非对映异构体混合物形式的实施例84。 $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{ClFN}_6\text{O}_5\text{S}$ 的HRMS计算值:872.2923;实测值:437.1540和437.1538(M+2H)

[0973] 实施例85:2-[[3-[[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸

[0974] 实施例86:N-[3-[[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯丙氨酸

[0975] 步骤A:3-溴-4-氯-2-碘-噻吩并[3,2-c]吡啶

[0976] 将4.97g 3-溴-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶(20.0mmol)在氩气氛下溶于50mL干燥THF并将混合物冷却至-45℃。然后滴加22mL  $\text{Mg}(\text{TMP})\text{Cl}\cdot\text{LiCl}$ 溶液(22mmol,1M的THF溶液)并将混合物于-45℃下搅拌1小时,然后于0℃下搅拌1小时,然后将其再次冷却至-45℃。然后滴加5.58g碘(22mmol,溶于20mL干燥的冷THF)并将混合物于-45℃下搅拌2小时。然后将其升温至室温并减压浓缩。将残余物倒在300mL盐水上并用EtOAc萃取。将合并的有机相饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、饱和氯化铵水溶液洗涤,然后用水洗涤并用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用己烷和EtOAc作为洗脱剂。

[0977]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :8.27(d,1H),8.17(d,1H)

[0978]  $\text{C}_7\text{H}_2\text{BrClINS}$ 的HRMS计算值:372.7824;实测值:373.7916(M+H)

[0979] 步骤B:3-溴-4-氯-2-(4-氟苯基)噻吩并[3,2-c]吡啶

[0980] 将2.62g 3-溴-4-氯-2-碘-噻吩并[3,2-c]吡啶(7.0mmol)和2.33g 2-(4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(10.5mmol)在氩气氛下溶于18mL THF,然后加入6.84g  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (21mmol)、18mL水、79mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.35mmol)和297mg  $^t\text{BuXPhos}$ (0.70mmol)并将混合物于70℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将挥发性物质减压蒸发。将残



余物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用饱和氯化铵水溶液洗涤,然后用盐水洗涤并用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用己烷和EtOAc作为洗脱剂。

[0981]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.35 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.74 (dd, 2H), 7.42 (t, 2H)

[0982]  $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{BrClFN}_5\text{S}$ 的HRMS计算值:340.9077;实测值:341.9144 (M+H)

[0983] 步骤C: (2R)-2-[[3-溴-2-(4-氟苯基)噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]氨基]-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0984] 将343mg 3-溴-4-氯-2-(4-氟苯基)噻吩并[3,2-c]吡啶(1.0mmol)和455mg制备例2i(1.20mmol)溶于5mL干燥DMSO,然后加入978mg  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (3.00mmol)并将混合物在氮气氛下于100℃下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。然后将其溶于1.5mL 1.25M HCl的EtOH溶液并将混合物于60℃下搅拌至酯的形成完全。然后将其小心地用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液中和,用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂。 $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{BrFN}_4\text{O}_4\text{S}$ 的HRMS计算值:712.1155;实测值:713.1209 (M+H)

[0985] 步骤D: (2R)-2-[[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基-苯基)-2-(4-氟苯基)噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]氨基]-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[0986] 将31mg (2R)-2-[[3-溴-2-(4-氟苯基)噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]氨基]-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯(0.043mmol)和24mg制备例3a(0.09mmol)在氮气氛下溶于0.5mL 1,4-二恶烷,然后加入33mg  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.10mmol)、0.5mL水和9.4mg AtaPhos(0.013mmol)并将混合物在微波反应器中于111℃下搅拌10分钟。然后将其用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到阻转异构体混合物形式的(2R)-2-[[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基-苯基)-2-(4-氟苯基)噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]氨基]-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯。 $\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$ 的HRMS计算值:774.2079;实测值:775.2134 (M+H)

[0987] 步骤E: 实施例86

[0988] 将33mg (2R)-2-[[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基-苯基)-2-(4-氟苯基)噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]氨基]-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯(0.04mmol)、15mg 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醇(0.10mmol)和26mg  $\text{PPh}_3$ (0.10mmol)溶于1mL干燥甲苯,然后加入23mg DTAD(0.10mmol)并将混合物于50℃下在氮气氛下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并将残余物通过快速色谱纯化,用EtOAc和MeOH作为洗脱剂进行洗脱。将得到的酯衍生物溶于1mL THF,然后加入80mg  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 和1mL水并将混合物于室温下搅拌至水解完全。然后将其用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过反相色谱纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到10:3非对映异构体混合物形式的实施例86。 $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{ClFN}_6\text{O}_5\text{S}$ 的HRMS计算值:872.2923;实测值:437.1549和437.1532 (M+2H)

[0989] 实施例87:2-[[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-c]吡啶-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基])

苯基)丙酸

[0990] 实施例88:N-[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲氧基]苯丙氨酸

[0991] 实施例89:2-[[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]吡嗪-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[0992] 实施例90:N-[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-d]吡嗪-4-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲氧基]苯丙氨酸

[0993] 实施例91:2-[[5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-c]吡嗪-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[0994] 实施例92:N-[5-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-6-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-c]吡嗪-4-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲氧基]苯丙氨酸

[0995] 实施例93:2-[[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-b]吡啶-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[0996] 实施例94:N-[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[2,3-b]吡啶-4-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲氧基]苯丙氨酸

[0997] 实施例95:2-[[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[3,2-c]吡啶-4-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[0998] 实施例96:N-[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[3,2-c]吡啶-4-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲氧基]苯丙氨酸

[0999] 实施例97a:2-[[ $(3S_a)$ -3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[1000] 和

[1001] 实施例97b:2-[[ $(3R_a)$ -3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)咪唑-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[1002] 步骤A:1-(2-溴-1,1-二甲氧基-乙基)-4-氟-苯

[1003] 将8.68g 2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(40.0mmol)溶于80mL MeOH,然后加入8.75mL  $CH(OCH_3)_3$ (80.0mmol)和380mg  $TsOH \cdot H_2O$ (2.00mmol)并将混合物于回流温度下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其减压浓缩并用 $Et_2O$ 稀释。将其用10% $K_2CO_3$ 水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。 $^1H$  NMR (250MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :7.53-7.44 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.22 (s, 6H)

[1004] 步骤B:5-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]咪唑

[1005] 向钢制高压反应容器中加入648mg 2-氯咪唑-4-胺(5.0mmol)、1.58g 1-(2-溴-1,1-二甲氧基-乙基)-4-氟-苯(6.0mmol)、123mg  $Sc(OTf)_3$ (0.25mmol)和50mL MeCN并将混合

物于120℃下搅拌24小时。然后将其用DCM稀释并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。将水层用DCM萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用己烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱。C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClFN<sub>3</sub>的HRMS计算值:247.0312;实测值:248.0397 (M+H)

[1006] 步骤C:3-溴-5-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶

[1007] 将198mg 5-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(0.80mmol)溶于4.8mL DMF,然后加入142mg NBS(0.80mmol)并将混合物于室温下搅拌至原料被消耗尽。然后将混合物倒在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液上并将形成的沉淀过滤,用水洗涤。将粗产物通过快速色谱纯化,用己烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱。

[1008] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:8.03 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.39 (m, 2H)

[1009] C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>BrClFN<sub>3</sub>的HRMS计算值:324.9418;实测值:325.9496 (M+H)

[1010] 步骤D: (2R)-2-[3-溴-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[1011] 将102mg 3-溴-5-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(0.312mmol)和140mg制备例2c(0.344mmol)在氮气氛下溶于3mL干燥DMSO,然后加入305mg Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.936mmol)并将混合物于室温下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其用盐水和水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂。

[1012] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:8.20 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (ddd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (td, 1H), 6.96 (td, 1H), 5.80 (dd, 1H), 5.31/5.27 (d+d, 2H), 4.18/4.15 (m+m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62/3.36 (dd+dd, 2H), 1.12 (t, 3H)

[1013] C<sub>35</sub>H<sub>29</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>的HRMS计算值:697.1336;实测值:698.1419 (M+H)

[1014] 步骤E: (2R)-2-[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基-苯基)-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯

[1015] 将150mg (2R)-2-[3-溴-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯(0.215mmol)和80.8mg制备例3a(0.301mmol)在氮气氛下溶于1mL THF,然后加入140mg Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.430mmol)、0.2mL水和30.4mg AtaPhos(0.043mmol)并将混合物在微波反应器中于100℃搅拌5分钟。然后将混合物用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱得到非对映异构体混合物。C<sub>42</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>的HRMS计算值:759.2260;实测值:760.2370和760.2344 (M+H)

[1016] 步骤F:实施例97a和97b

[1017] 将11.4mg (2R)-2-[3-(3-氯-4-羟基-2-甲基-苯基)-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]氧基-3-[2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯(0.015mmol)、7.2mg 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醇(0.050mmol)和13.1mg PPh<sub>3</sub>(0.050mmol)溶于1mL干燥甲苯,然后加入11.5mg DTAD(0.050mmol)并将混合物于50℃及氮气氛下搅拌直至不再观察到进一步的转化。然后将混合物减压浓缩并将残余物通过快速色谱纯化,用

EtOAc和MeOH作为洗脱剂。将得到的酯衍生物溶于1mL THF,然后加入42mg  $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ 和1mL水并将混合物于室温下搅拌至水解完全。然后将其用盐水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过反相色谱纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂。得到的先洗脱的非对映异构体为实施例97a。 $\text{C}_{47}\text{H}_{45}\text{ClFN}_7\text{O}_6$ 的HRMS计算值:857.3104;实测值:429.6626 (M+2H)

[1018] 得到的后洗脱的非对映异构体为实施例97b。 $\text{C}_{47}\text{H}_{45}\text{ClFN}_7\text{O}_6$ 的HRMS计算值:857.3104;实测值:429.6638 (M+2H)

[1019] 实施例98:N-[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯丙氨酸

[1020] 实施例99:2-[[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[1021] 实施例100:N-[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯丙氨酸

[1022] 实施例101:2-[[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[1023] 实施例102:N-[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-D-苯丙氨酸

[1024] 步骤A:2-(4-氟苯基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

[1025] 将10.0g 2-氨基-1H-嘧啶-4-酮(90.0mmol)和9.77g 2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(45.0mmol)溶于100mL DMF并将混合物于120°C下搅拌至不再观察到进一步的转化。然后将其减压浓缩并用EtOAc稀释。加入硅藻土并将挥发性物质减压蒸发。将混合物通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱。收集到的先洗脱的位置异构体为2-(4-氟苯基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ :12.98 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 5.57 (d, 1H)

[1026] 步骤B:5-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

[1027] 将1.36g 2-(4-氟苯基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮(5.9mmol)和16.6mL  $\text{POCl}_3$ 于93°C下搅拌90分钟,然后将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物倒在冰水上。冰融化后,将形成的沉淀过滤,用水洗涤。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ :8.65 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.33 (m, 2H)

[1028] 步骤C:3-溴-5-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

[1029] 将715mg 5-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(2.89mmol)溶于10mL氯仿,然后加入570mg NBS(3.20mmol)并将混合物于室温下搅拌至原料消耗尽。然后将混合物减压浓缩并通过快速色谱纯化,用庚烷和EtOAc作为洗脱剂进行洗脱。

[1030]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ :8.52 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.38 (d, 1H)

[1031]  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{BrClFN}_3$ 的HRMS计算值:324.9418;实测值:325.9481 (M+H)

[1032] 步骤D:5-氯-3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟

苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

[1033] 将620mg 3-溴-5-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(1.93mmol)和2.37g制备例3b(6.0mmol)在氮气氛下溶于10mL THF,然后加入1.30g  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (4.00mmol)、3mL水和273mg AtaPhos(0.386mmol)并将混合物在微波反应器中于110℃下搅拌10分钟。然后将混合物用盐水稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用EtOAc和MeOH作为洗脱剂。 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}$ 的LRMS计算值:513.15;实测值:514.1(M+H)

[1034] 步骤E:实施例102

[1035] 将341mg 5-氯-3-[3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(0.66mmol)和300mg制备例2i(0.76mmol)在氮气氛下溶于3mL干燥DMSO,然后加入652mg  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.0mmol)并将混合物在微波反应器中于160℃下搅拌10分钟。然后将其用盐水和水稀释,用2M HCl水溶液中和并用DCM萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过反相色谱纯化,用25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 水溶液和MeCN作为洗脱剂进行洗脱得到非对映异构体混合物形式的实施例102。 $\text{C}_{47}\text{H}_{46}\text{ClFN}_8\text{O}_5$ 的HRMS计算值:856.3264;实测值:429.1687和429.1705(M+2H)

[1036] 实施例103:2-[[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基]氧基]-3-(2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯基)丙酸

[1037] 实施例104:N-[3-{3-氯-2-甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基]-2-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]苯丙氨酸

[1038] 药理学研究

[1039] 实施例A:用荧光偏振技术检测Mc1-1抑制

[1040] 通过荧光偏振(FP)测定各化合物的相对结合力。该方法利用荧光标记的配体(荧光素- $\beta\text{Ala}$ -Ahx-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH;mw2,765),其可与Mc1-1蛋白(Mc1-1对应于UniProtKB<sup>®</sup>入藏登录号:Q07820)结合,导致利用读数器测定的以微极化(mP,millipolarisation)为单位的各向异性增加。加入可竞争性地与配体的相同位点相结合的化合物将导致体系中更大比例的未结合配体,其表现为mP单位的降低。

[1041] 方法1:

[1042] 在DMSO中制备各化合物的11点连续稀释液并将2 $\mu\text{L}$ 转移到平底的低结合384孔板中(DMSO终浓度5%)。然后加入38 $\mu\text{L}$ 含有荧光素标记的配体(终浓度为1nM)和Mc1-1蛋白(终浓度为5nM)的缓冲液(10mM 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸[HEPES],150mM NaCl,0.05% Tween 20,pH 7.4)。

[1043] 将检测板在室温下孵育约2小时,然后在Biomek Synergy2读数器(Ex.528nm,Em.640nm,截止波长510nm)上测定FP并计算mP单位。增加剂量的试验化合物的结合表示为与在“仅含5%DMSO”和“100%抑制”对照之间建立的窗口相比的mP降低百分比。利用XL拟合软件,用四参数Logistic模型(S型剂量-响应模型)绘制11点的剂量响应曲线并测定引起mP降低50%的抑制剂浓度( $\text{IC}_{50}$ )。利用方法1获得的结果如下表1所示。利用方法1获得的Mc1-1抑制的 $\text{IC}_{50}$ 值没有下划线。

[1044] 方法2:

[1045] 在DMSO中制备各化合物的11点连续稀释液并将2 $\mu$ L转移到平底的低结合384孔板中(DMSO终浓度5%)。然后加入38 $\mu$ L含有荧光素标记的配体(终浓度为1nM)和Mcl-1蛋白(终浓度为5nM)的缓冲液(20mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1mM EDTA, 50mM NaCl, pH 7.4)。

[1046] 将检测板在室温下孵育约2小时,然后在Biomek Synergy2读数器(Ex. 528nm, Em. 640nm, 截止波长510nm)上测定FP并计算mP单位。增加剂量的试验化合物的结合表示为与在“仅含5%DMSO”和“100%抑制”对照(50 $\mu$ M未标记的配体)之间建立的窗口相比的mP降低百分比。利用XL拟合软件,用四参数Logistic模型(S型剂量-响应模型)绘制11点的剂量响应曲线并测定引起mP降低50%的抑制剂浓度(IC<sub>50</sub>)。利用方法2获得的结果如下表1所示。利用方法2获得的Mcl-1抑制的IC<sub>50</sub>值带有下划线。

[1047] 结果表明,本发明的化合物抑制如上所述的Mcl-1蛋白和荧光肽之间的相互作用。

[1048] 实施例B:体外细胞毒性

[1049] 对H929多发性骨髓瘤肿瘤品系进行细胞毒性研究。

[1050] 将细胞分布在微量培养板上并暴露于测试化合物48小时。然后通过比色测定法、即微培养四唑鎓盐测定(Cancer Res., 1987, 47, 939-942)对细胞存活率进行定量。

[1051] 结果以IC<sub>50</sub>(抑制细胞存活率达50%的化合物浓度)表示并且如下表1中所示。

[1052] 结果显示本发明的化合物是细胞毒性的。

[1053] 表1:Mcl-1抑制(荧光偏振试验)和对H929细胞的细胞毒性的IC<sub>50</sub>

[1054] 注:利用方法2获得的Mcl-1抑制的IC<sub>50</sub>值带有下划线

[1055]

	IC <sub>50</sub> (M) Mcl-1 FP	IC <sub>50</sub> (M) MTT H929		IC <sub>50</sub> (M) Mcl-1 FP	IC <sub>50</sub> (M) MTT H929
实施例 1	3.8E-09	2.41E-08	实施例 30	6.4E-06	ND
实施例 2	6.0E-09	1.45E-08	实施例 31	7.9E-07	ND
实施例 3	1.7E-08	3.64E-07	实施例 32	3.5E-06	ND
实施例 4	2.9E-08	3.29E-07	实施例 33	2.6E-07	ND
实施例 5	1.5E-08	6.19E-07	实施例 34	6.4E-06	ND
实施例 6	8.9E-09	ND	实施例 35	2.9E-07	ND
实施例 7	1.1E-07	7.57E-07	实施例 36	6.5E-06	ND
实施例 8	6.6E-09	1.78E-08	实施例 37	5.3E-07	ND
实施例 9	8.6E-08	6.89E-08	实施例 38	67% @ 50 μM	ND
实施例 10	1.8E-05	ND	实施例 39	77.75% @ 50 μM	ND
实施例 11	3.4E-05	ND	实施例 40	8.6E-07 / 3.3E-08	ND
实施例 12	5.6E-07	ND	实施例 41	1.3E-05	ND
实施例 13	6.6E-07	ND	实施例 42	4.5E-07	ND
实施例 14	1.2E-05	ND	实施例 43	66.9% @ 50 μM	ND
实施例 15	7.3E-06	ND	实施例 44	2.5E-06	ND
实施例 16	1.8E-06	ND	实施例 45	1.8E-06	ND
实施例 17	3.8E-06	ND	实施例 46	71% @ 50 μM	ND
实施例 18	3.1E-06	ND	实施例 47	1.1E-05	ND
实施例 19	3.3E-06	ND	实施例 48	5.9E-06	ND
实施例 20	64.8% @ 50 μM	ND	实施例 49	3.9E-08	ND
实施例 21	8.7E-06	ND	实施例 50	65.85% @ 10 μM	ND
实施例 22	74.2% @ 50 μM	ND	实施例 51	3.6E-07 / 5.5E-09	1.10E-05
实施例 23	6.8E-06	ND	实施例 52	1.6E-06	ND
实施例 24	1.8E-05	ND	实施例 53	2.2E-08	2.53E-08
实施例 25	9.1E-06	ND	实施例 54	1.2E-07	ND
实施例 26	5.9E-06	ND	实施例 55	55.35% @ 10 μM	ND
实施例 27	3.3E-07	ND	实施例 56	4.7E-08	ND
实施例 28	63.25% @ 50 μM	ND	实施例 57	1.7E-07	ND
实施例 29	8.5E-06	ND	实施例 58	51.9% @ 10 μM	ND

	IC <sub>50</sub> (M) Mcl-1 FP	IC <sub>50</sub> (M) MTT H929		IC <sub>50</sub> (M) Mcl-1 FP	IC <sub>50</sub> (M) MTT H929
	3.6E-08	1.24E-06	实施例 83	ND	ND
实施例 59	3.6E-08	1.24E-06	实施例 84	5.45E-09	1.09E-08
实施例 60	1.9E-08	5.68E-07	实施例 85	ND	ND
实施例 61	52.8% @ 10 μM	ND	实施例 86	3.05E-08	3.59E-08
实施例 62	8.2E-07	ND	实施例 87	ND	ND
实施例 63	1.7E-07	ND	实施例 88	ND	ND
实施例 64	7.4E-09	4.71E-08	实施例 89	ND	ND
实施例 65	1.0E-06	ND	实施例 90	ND	ND
实施例 66	1.6E-06	ND	实施例 91	ND	ND
实施例 67	1.4E-08	8.36E-08	实施例 92	ND	ND
实施例 68	1.2E-06	ND	实施例 93	ND	ND
实施例 69	2.4E-08	1.04E-07	实施例 94	ND	ND
实施例 70	13.55% @ 10 μM	ND	实施例 95	ND	ND
实施例 71	5.02E-09	9.08E-09	实施例 96	ND	ND
实施例 72	1.55E-08	3.2E-08	实施例 97a	55% @ 10 μM	1.16E-05
实施例 73	ND	ND	实施例 97b	4.10E-08	4.59E-07
实施例 74	ND	ND	实施例 98	ND	ND
实施例 75	5.61E-07	7.55E-08	实施例 99	ND	ND
实施例 76	1.34E-07	1.01E-08	实施例 100	ND	ND
实施例 77	ND	ND	实施例 101	ND	ND
实施例 78	ND	ND	实施例 102	没有曲线	>3.00E-05
实施例 79	ND	ND	实施例 103	ND	ND
实施例 80	ND	ND	实施例 104	ND	ND
实施例 81	ND	ND			
实施例 82	ND	ND			

[1057] ND: 未测定

[1058] 对于部分抑制剂,给出了给定浓度的测试化合物的荧光偏振抑制百分比。因此,45.1%@10μM表示对于浓度为10μM的测试化合物观察到了45.1%的荧光偏振抑制。

[1059] 实施例C:体内PARP的裂解形式的定量

[1060] 通过检测裂解的PARP水平,在AMO-1多发性骨髓瘤细胞异种移植模型中评价本发明化合物诱导细胞凋亡的能力。

[1061] 将1.10<sup>7</sup>AMO-1细胞经皮下植入免疫抑制小鼠(SCID品系)。植入后12-14天,将动物用各种化合物通过静脉内或口服途径进行治疗。治疗后,回收肿瘤块并溶解,然后定量肿瘤溶解物中PARP的裂解形式。

[1062] 定量用特异性检测PARP的裂解形式的“Meso Scale Discovery (MSD) ELISA平台”试验进行。以活化因子的形式表达,其对应于治疗小鼠中裂解的PARP的量除以对照小鼠中裂解的PARP的量的比值。

[1063] 结果(如下表2所示)表明,本发明的化合物能够在体内诱导AMO-1肿瘤细胞的细胞



凋亡。

[1064] 表2:体内PARP的裂解形式的定量

	PARP 倍数		PARP 倍数		PARP 倍数
[1065] 实施例 1	157.5	实施例 8	55.4	实施例 67	29.3
实施例 2	216.3	实施例 53	40.2	实施例 72	15.7

[1066] 实施例D:体内抗肿瘤活性

[1067] 在AMO-1多发性骨髓瘤细胞异种移植模型中评价本发明化合物的抗肿瘤活性。

[1068] 将 $1 \times 10^7$  AMO-1细胞经皮下植入免疫抑制小鼠(SCID品系)。

[1069] 植入后6-8天,当肿瘤块达到约 $150 \text{mm}^3$ 时,用各种化合物以日给药方案治疗小鼠(治疗5天)。从治疗开始,每周2次测量肿瘤块。

[1070] 本发明的化合物在AMO-1多发性骨髓瘤模型中具有抗肿瘤活性(肿瘤消退),  $\Delta T/C$  (产品活性的评定参数,通过用第一次治疗当天的中位数肿瘤体积减去最后一次治疗当天的中位数肿瘤体积并除以最后一次治疗当天的未治疗对照组的肿瘤体积来计算)为-27%。得到的结果表明,本发明的化合物在治疗期间诱导显著的肿瘤消退。

[1071] 实施例E:药物组合物:片剂

[1072] 1000片包含5mg剂量的选自实施例1至104的化合物的片剂

[1073] 选自实施例1至104的化合物.....5g

[1074] 小麦淀粉.....20g

[1075] 玉米淀粉.....20g

[1076] 乳糖.....30g

[1077] 硬脂酸镁.....2g

[1078] 二氧化硅.....1g

[1079] 羟丙基纤维素.....2g