



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117355515 A

(43) 申请公布日 2024. 01. 05

(21) 申请号 202280031358.3

(22) 申请日 2022.04.22

(66) 本国优先权数据

202110461572.X 2021.04.27 CN

202110853038.3 2021.07.27 CN

202111223627.X 2021.10.20 CN

202111521983.X 2021.12.13 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/088615 2022.04.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/228317 ZH 2022.11.03

(71) 申请人 广州白云山医药集团股份有限公司
白云山制药总厂

地址 510515 广东省广州市白云区同和街
云祥路88号

申请人 南京明德新药研发有限公司

(72) 发明人 王健松 罗志波 秦飞 魏巍
江志赶 潘志祥 鲍颖霞 贺海鹰
黄海文 陈曙辉

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

专利代理师 薛建强

(51) Int. Cl.

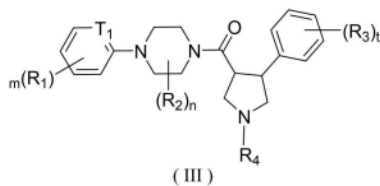
C07D 403/06 (2006.01)

(54) 发明名称

哌嗪衍生物及其应用

(57) 摘要

一类哌嗪衍生物及其应用,具体为式(III)
所示化合物或药学上可接受的盐。



(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年11月3日 (03.11.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/228317 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/088615

(22) 国际申请日: 2022年4月22日 (22.04.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110461572.X 2021年4月27日 (27.04.2021) CN
202110853038.3 2021年7月27日 (27.07.2021) CN
202111223627.X 2021年10月20日 (20.10.2021) CN
202111521983.X 2021年12月13日 (13.12.2021) CN

(71) 申请人: 广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂 (GUANGZHOU BAIYUNSHAN PHARMACEUTICAL HOLDINGS CO., LTD. BAIYUNSHAN PHARMACEUTICAL GENERAL FACTORY) [CN/CN]; 中国广东省广州市白云区同和街云祥路88号, Guangdong 510515 (CN)。南京明德新药研发有限公司 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 罗志波 (LUO, Zhibo); 中国广东省广州市白云区同和街云祥路88号, Guangdong 510515 (CN)。魏巍 (WEI, Wei); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。王健松 (WANG, Jiansong); 中国广东省广州市白云区同和街云祥路88号, Guangdong 510515 (CN)。江志赶 (JIANG, Zhigan); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。秦飞 (QIN, Fei); 中国广东省广州市白云区同和街云祥路88号, Guangdong 510515 (CN)。潘志祥

(PAN, Zhixiang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。鲍颖霞 (BAO, Yingxia); 中国广东省广州市白云区同和街云祥路88号, Guangdong 510515 (CN)。贺海鹰 (HE, Haiying); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。黄海文 (HUANG, Haiwen); 中国广东省广州市白云区同和街云祥路88号, Guangdong 510515 (CN)。陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

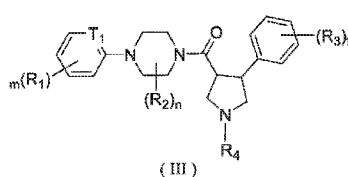
(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

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

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

(54) Title: PIPERAZINE DERIVATIVES AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 哌嗪衍生物及其应用



(57) Abstract: A class of piperazine derivatives and an application thereof, specifically a compound represented by formula (III) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 一类哌嗪衍生物及其应用, 具体为式 (III) 所示化合物或药学上可接受的盐。



WO 2022/228317 A1

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

哌嗪衍生物及其应用

本申请主张如下优先权：

CN202110461572X，申请日：2021年4月27日；

CN2021108530383，申请日：2021年7月27日；

CN202111223627X，申请日：2021年10月20日；

CN202111521983X，申请日：2021年12月13日。

技术领域

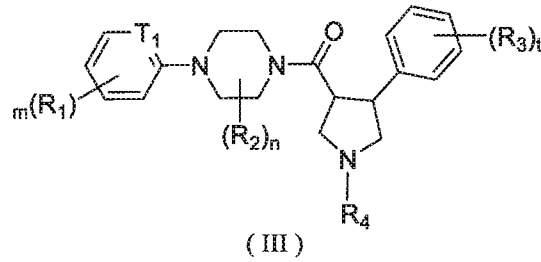
本发明涉及医药技术领域，特别涉及一类哌嗪衍生物及其应用。具体涉及式(III)所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

黑皮质素受体属于 G-蛋白偶联受体(GPCR)的一个亚家族，目前已经克隆和表征了黑皮质素家族中的 5 个受体亚型，分别为 MC1R，MC2R，MC3R，MC4R 和 MC5R，分布在不同的组织。它们是 MSH 等内源激动剂的受体，收到激活后可以启动其下游的 cAMP 信号转导途径，介导广泛的生理功能。其中黑皮质素 1 受体(MC1R)主要在黑素细胞、单核细胞和肥大细胞中表达，以介导毛发和皮肤的色素沉着，并阻断炎症。MC2R 在脂肪细胞和肾上腺细胞中表达，以介导肾上腺中的类固醇生成。MC3R 存在于脑、下丘脑、心脏、肠和胎盘中，并与能量体内稳态和炎症相关。MC5R 存在于广范围的组织中，且被认为在外分泌腺系统中起作用。MC4R 独特地在大脑中表达，并控制摄食行为、能量体内稳态和勃起功能。MC4R 缺陷的小鼠和人类表现出严重肥胖症的表型，合成 MC4R 激动剂已被报道具有多种生物学效应。早期在 MSH 等内源激动剂的基础上发展出一系列合成肽和肽类似物。NDP-MSH 是能够同时作用于 MC1R、MC3R、MC4R 和 MC5R 的非选择性激动剂，已被报道能够在大鼠模型中减少食物摄入和体重增加。环七肽 MT-II 是另一个非选择性特性激动剂，且已经在临床试验中证实了它用于治疗勃起功能障碍的治疗用途。布美诺肽(BMT)是一种环状 7-氨基酸黑素皮质素肽，对 MC1R、MC3R、MC4R 均有激动作用，2019 年 6 月经 FDA 批准用于治疗绝经前女性性欲障碍。Setmelanotide 是一种多肽类选择性 MC4R 激动剂，2020 年 7 月经 FDA 批准用于治疗 POMC，PCSK1 或 LEPR 缺乏引起的遗传性肥胖。这些研究为 MC4R 靶向药物揭开了新的篇章。但是上述研究都是多肽类分子，存在靶点选择性差，不能口服等缺点，因此本领域小分子选择性 MCR 激动剂的研究具有极大的意义。

发明内容

本发明提供了下式(III)所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



其中，

各 R_1 分别独立地选自卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)NR_aR_b$ 和 $-CH_2C(=O)NR_aR_b$ ，所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

各 R_2 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

各 R_3 分别独立地选自卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

R_4 选自 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、4-8 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基，所述 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、4-8 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

R_a 和 R_b 各自独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基；

各 R_c 分别独立地选自卤素、 $-CN$ 和 C_{1-3} 烷基；

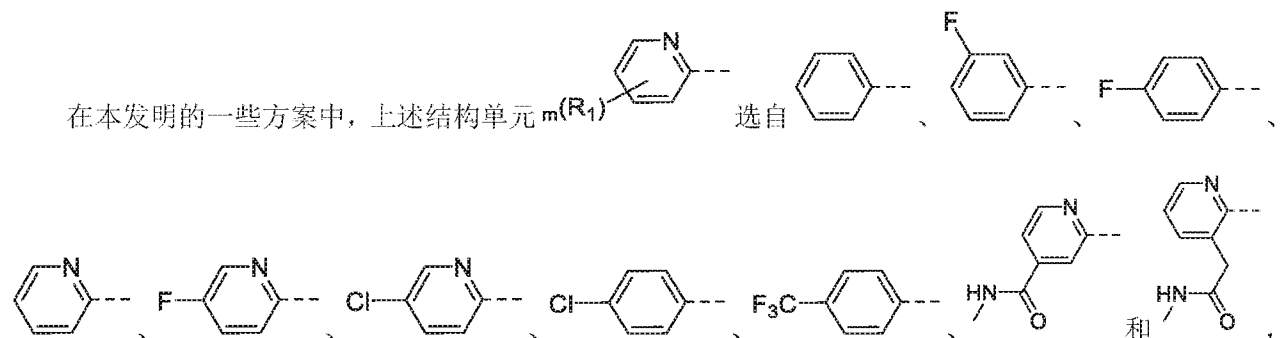
m 、 n 和 t 各自独立地选自 0、1 和 2；

T_1 选自 N 和 CH；

所述“4-8 元杂环烷基”或“5-6 元杂芳基”中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、NH、S 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的一些方案中，上述 R_a 和 R_b 各自独立地选自 H 和 $-CH_3$ ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 和 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ ，其他变量如本发明所定义。



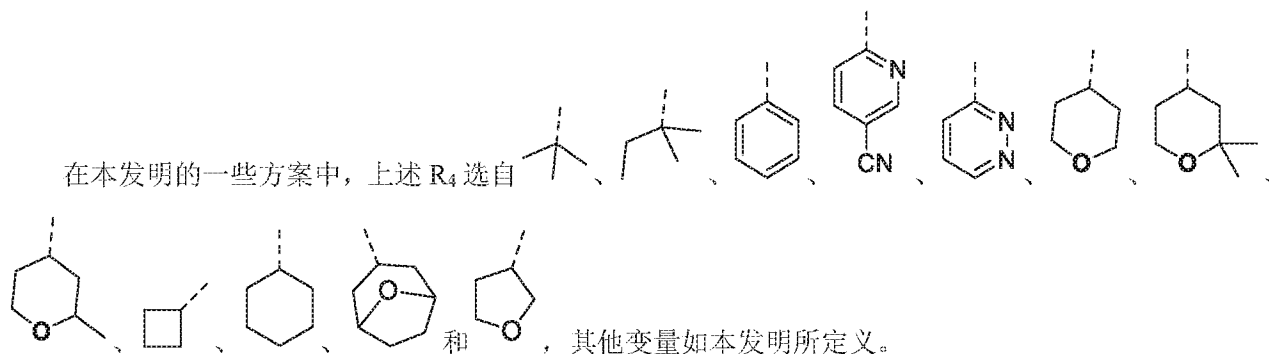
其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_2 分别独立地选自 $-CH_3$ 和环丙基，其他变量如本发明所定义。

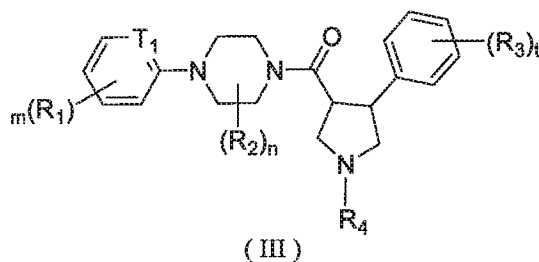
在本发明的一些方案中，上述各 R_3 分别独立地选自 F、Cl 和 Br，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_c 分别独立地选自 $-CN$ 和 $-CH_3$ ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自叔丁基、苯基、吡啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、环丁基、环己基、四氢呋喃基和氧杂二环辛烷基，所述叔丁基、苯基、吡啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、环丁基、环己基、四氢呋喃基和氧杂二环辛烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。



本发明提供了下式(III)所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



其中，

各 R_1 分别独立地选自卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)NR_aR_b$ 和 $-CH_2C(=O)NR_aR_b$ ，所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

各 R_2 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

各 R_3 分别独立地选自卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

R_4 选自 C_{1-4} 烷基、苯基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基，所述 C_{1-4} 烷基、苯基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

R_a 和 R_b 各自独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基；

各 R_c 分别独立地选自卤素、CN；

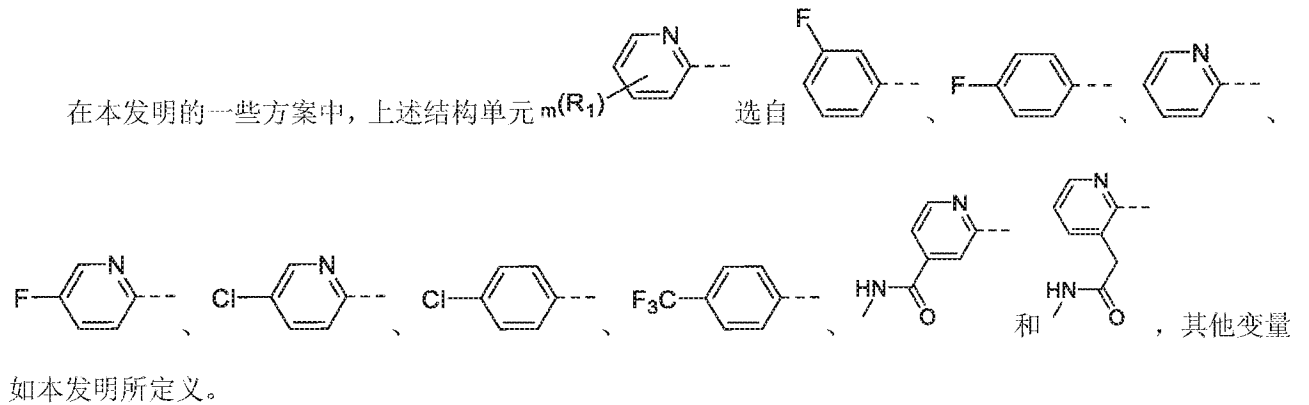
m 、 n 和 t 各自独立地选自 0、1 和 2；

T_1 选自 N 和 CH；

所述“5-6 元杂环烷基”或“5-6 元杂芳基”中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、NH、S 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的一些方案中，上述 R_a 和 R_b 各自独立地选自 H 和 $-CH_3$ ，其他变量如本发明所定义。

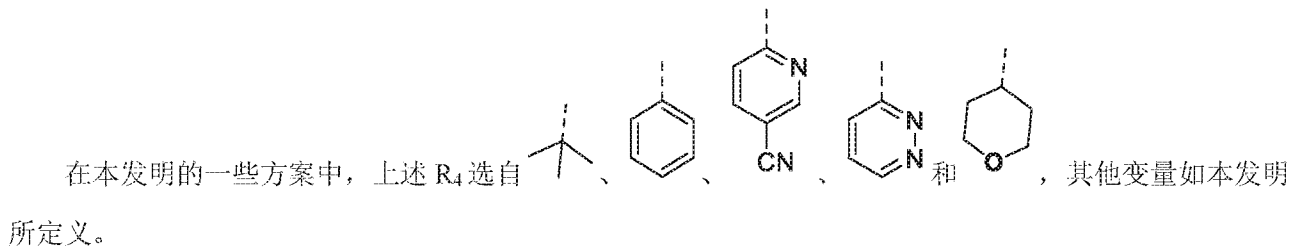
在本发明的一些方案中，上述各 R₁ 分别独立地选自 F、Cl、-CF₃、-C(=O)NHCH₃ 和 -CH₂C(=O)NHCH₃，其他变量如本发明所定义。



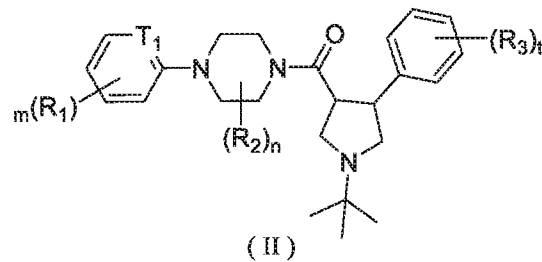
在本发明的一些方案中，上述各 R₂ 分别独立地选自 -CH₃ 和环丙基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R₃ 分别独立地选自 F、Cl 和 Br，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R₄ 选自叔丁基、苯基、吡啶基、哒嗪基和四氢吡喃基，所述叔丁基、苯基、吡啶基、哒嗪基和四氢吡喃基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。



本发明提供了下式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



其中，

各 R₁ 分别独立地选自卤素，C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-C(=O)NR_aR_b 和 -CH₂C(=O)NR_aR_b；

各 R₂ 分别独立地选自 C₁₋₃ 烷基；

各 R₃ 分别独立地选自卤素，C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基；

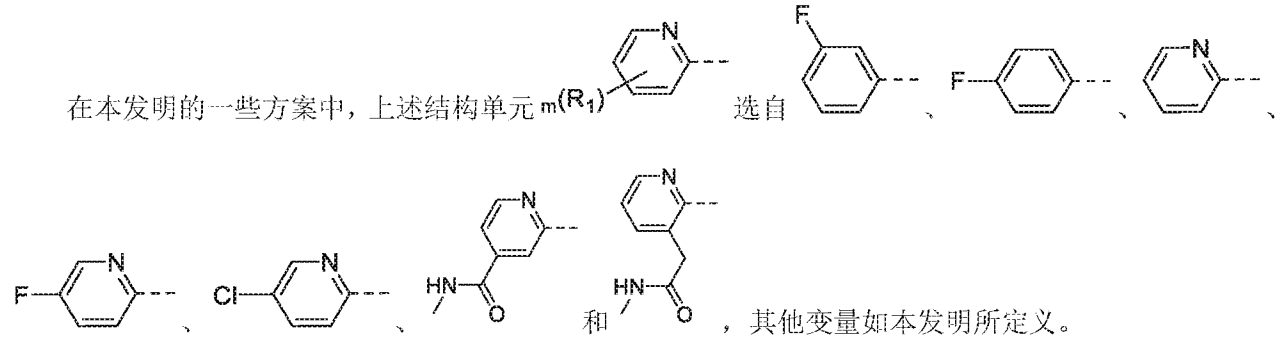
R_a 和 R_b 各自独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基；

m、n 和 t 各自独立地选自 0、1 和 2；

T₁ 选自 CH 和 N。

在本发明的一些方案中，上述 R_a 和 R_b 各自独立地选自 H 和 $-CH_3$ ，其他变量如本发明所定义。

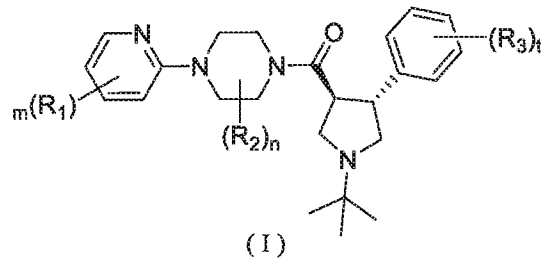
在本发明的一些方案中，上述各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、 $-C(=O)NHCH_3$ 和 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ ，其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中，上述各 R_2 分别独立地选自 $-CH_3$ ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_3 分别独立地选自 F 和 Cl，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



其中，

各 R_1 分别独立地选自卤素， C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)NR_aR_b$ 和 $-CH_2C(=O)NR_aR_b$ ；

各 R_2 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基；

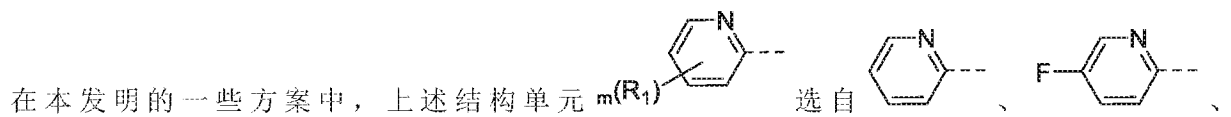
各 R_3 分别独立地选自卤素， C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

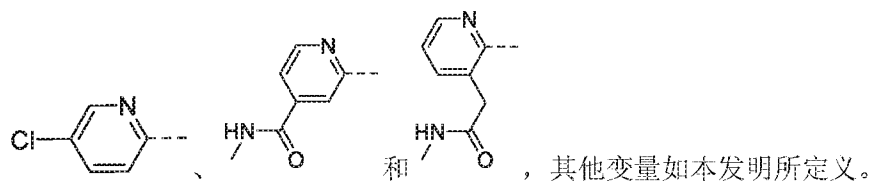
R_a 和 R_b 各自独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基；

m 、 n 和 t 各自独立地选自 0、1 和 2。

在本发明的一些方案中，上述 R_a 和 R_b 各自独立地选自 H 和 $-CH_3$ ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、 $-C(=O)NHCH_3$ 和 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ ，其他变量如本发明所定义。

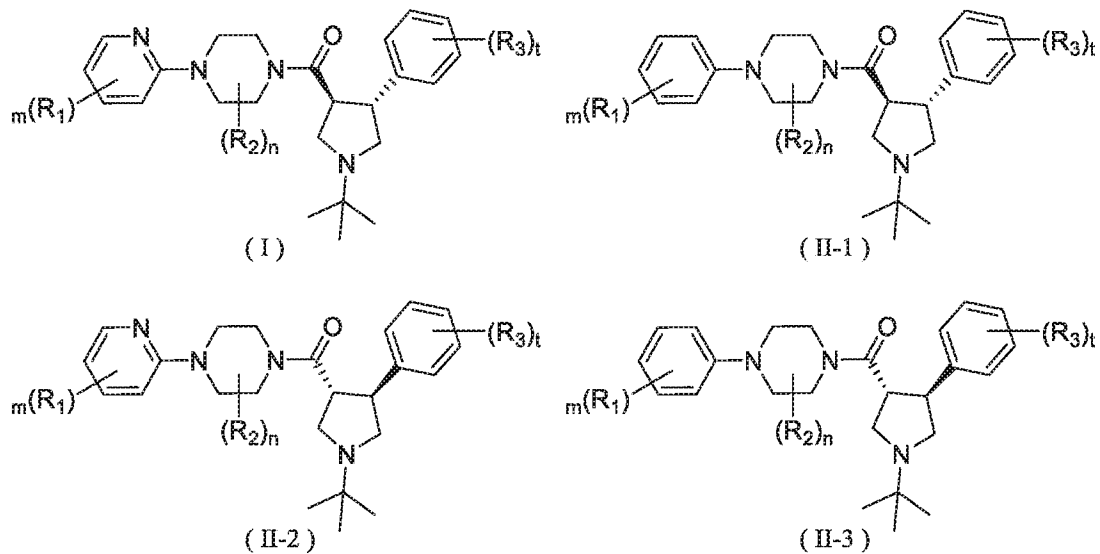




在本发明的一些方案中，上述各 R_2 分别独立地选自 $-CH_3$ ，其他变量如本发明所定义。

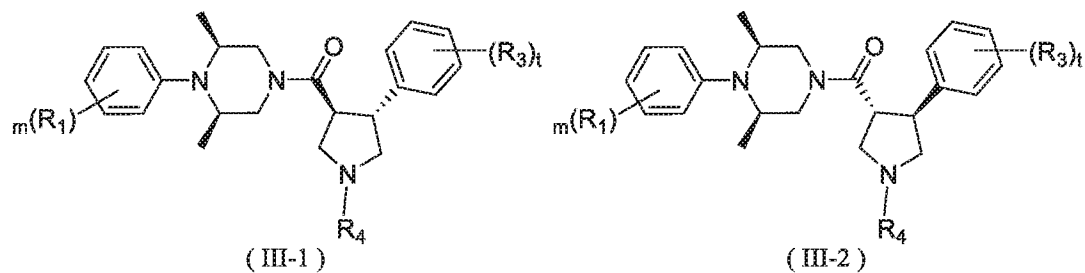
在本发明的一些方案中，上述各 R_3 分别独立地选自 F 和 Cl，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、 n 和 t 如本发明所定义。

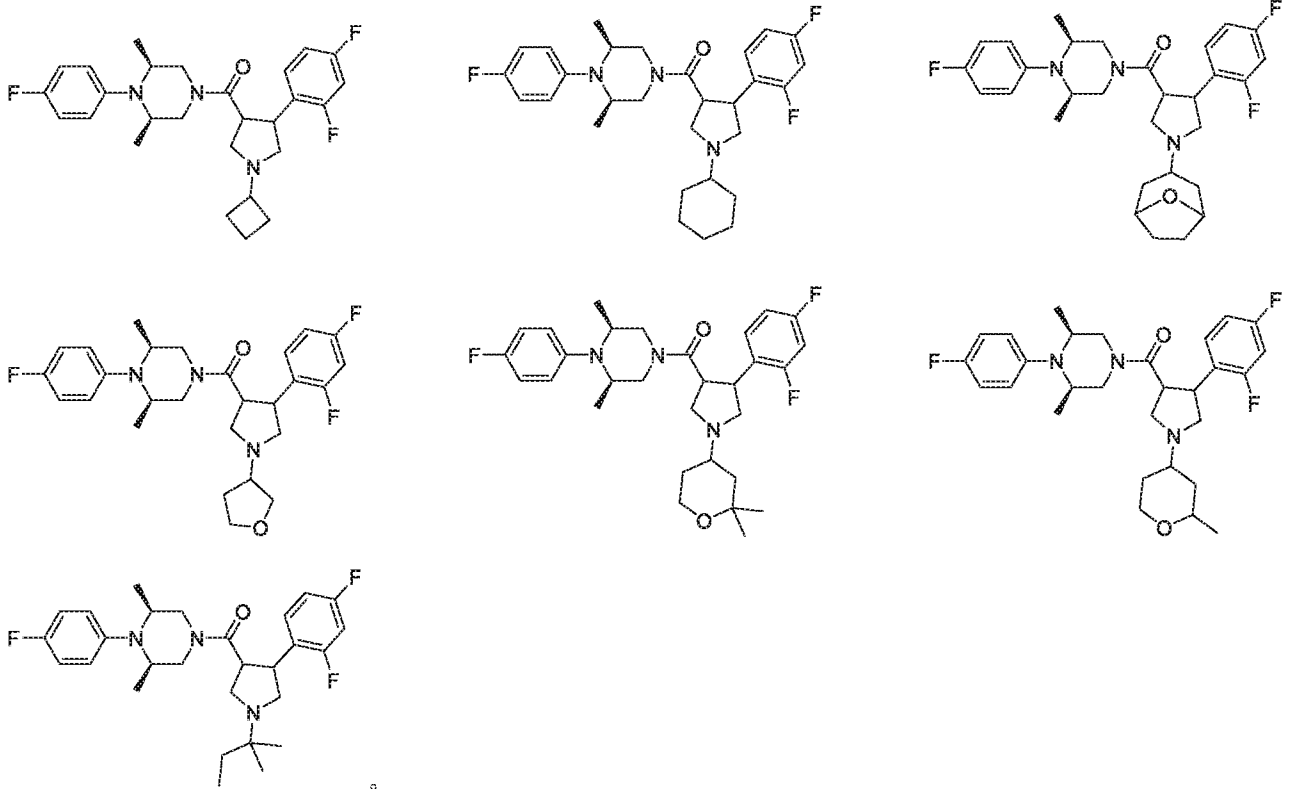
在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，



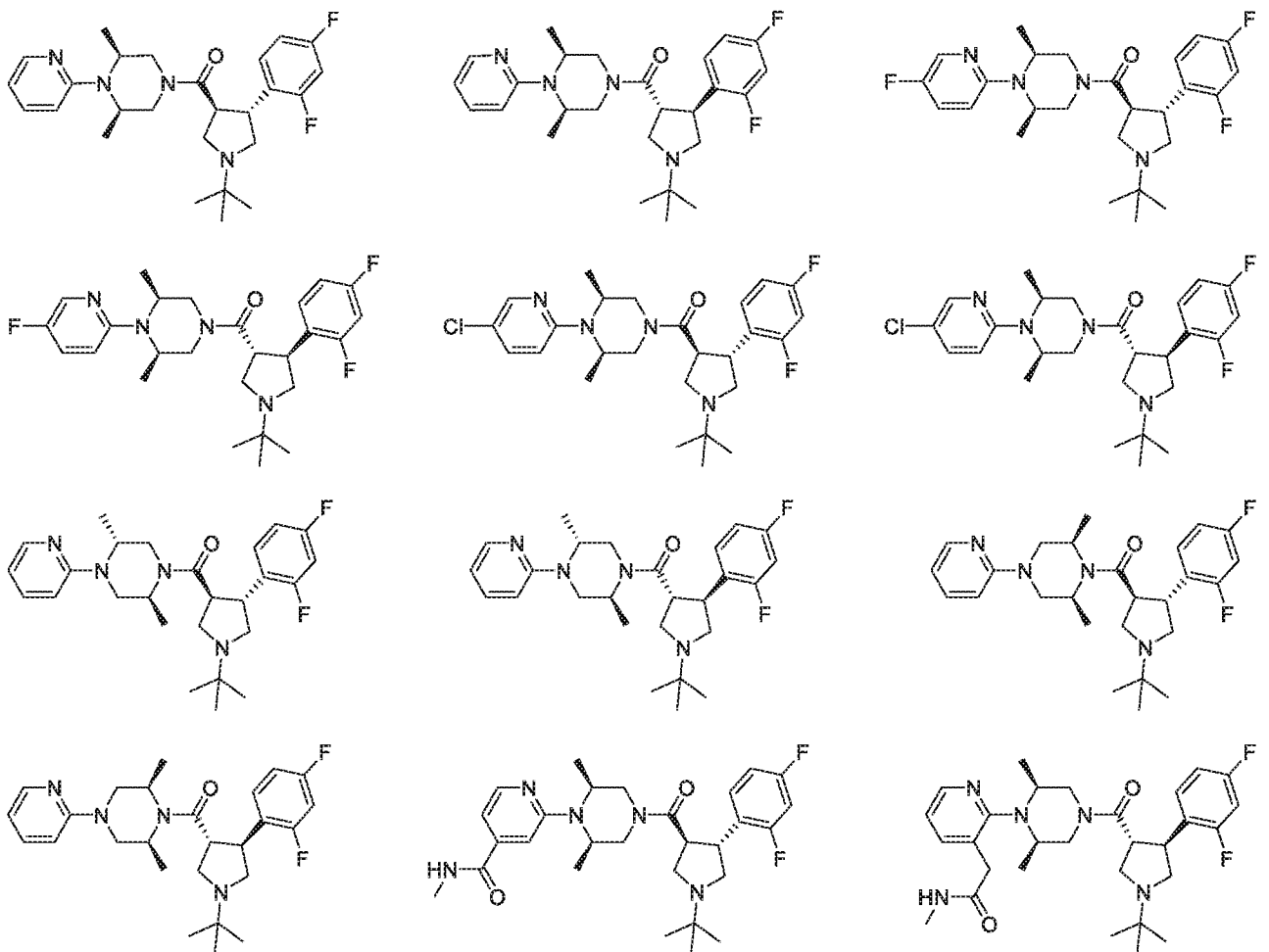
其中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 m 和 t 如本发明所定义。

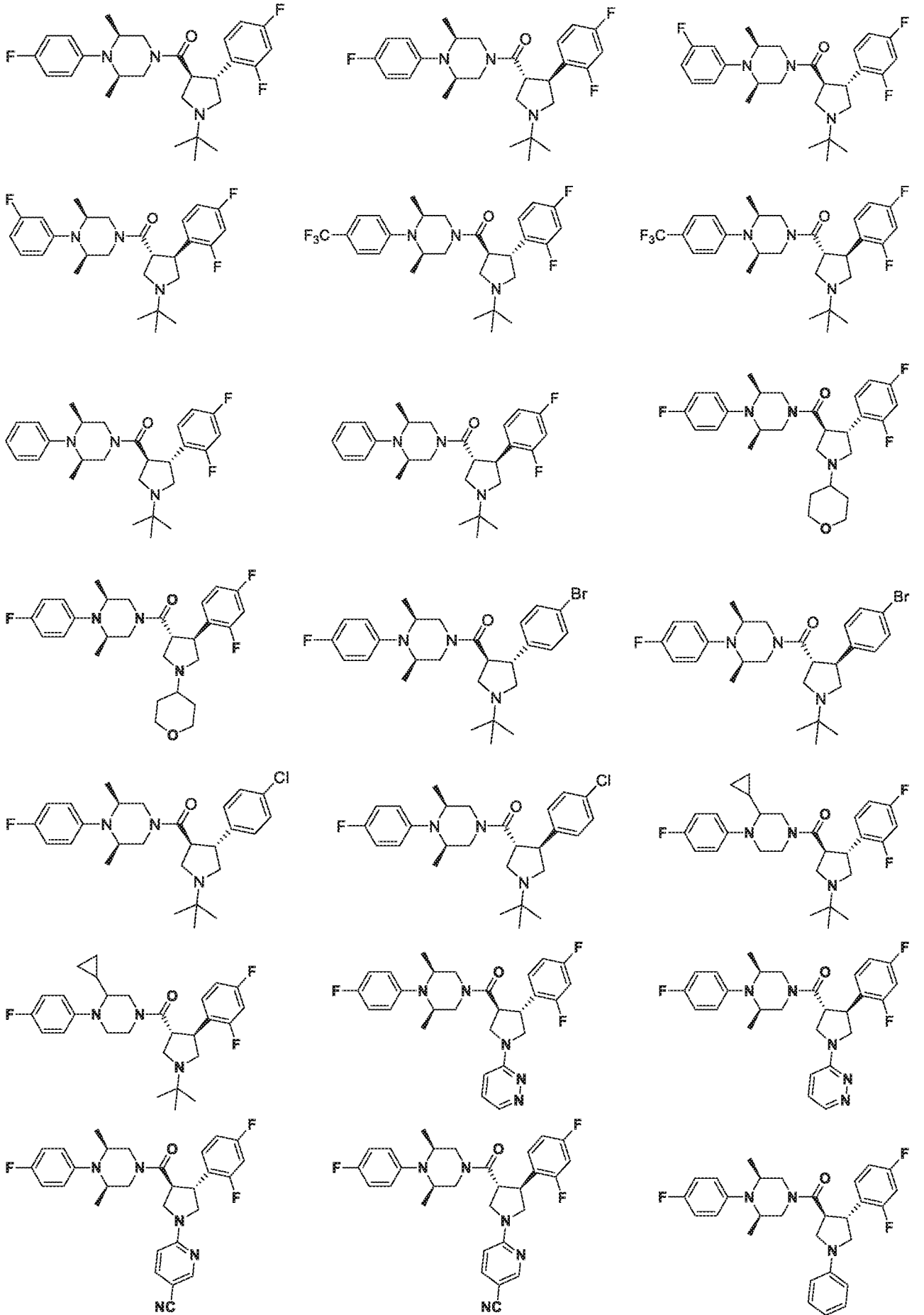
本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

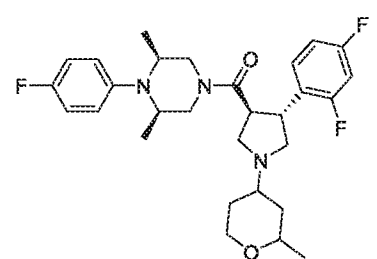
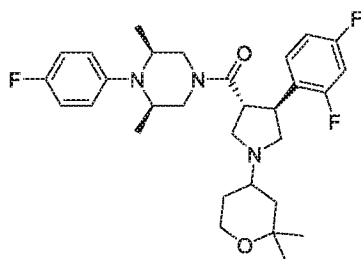
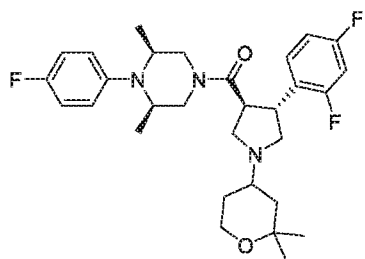
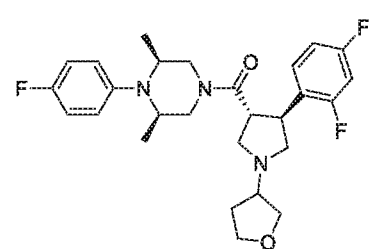
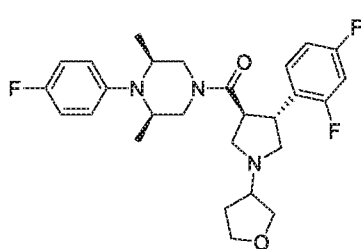
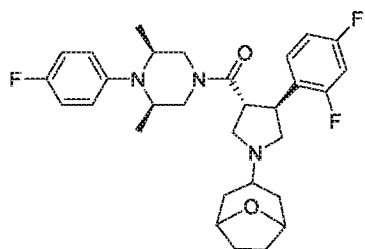
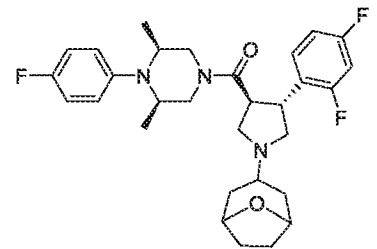
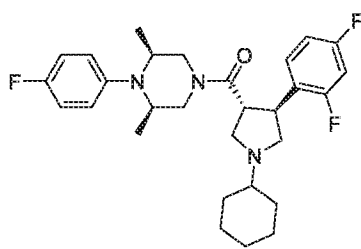
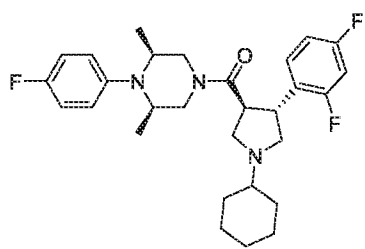
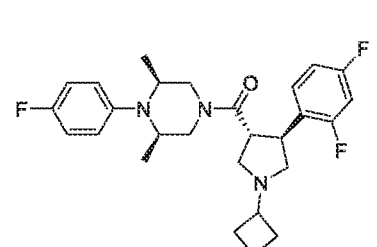
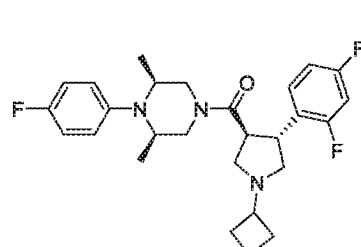
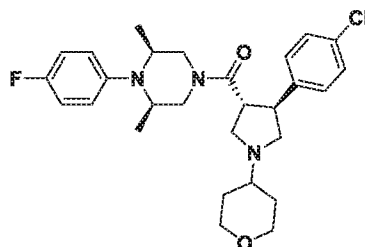
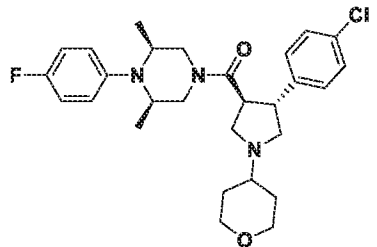
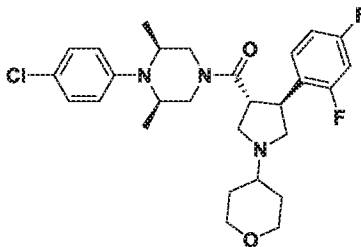
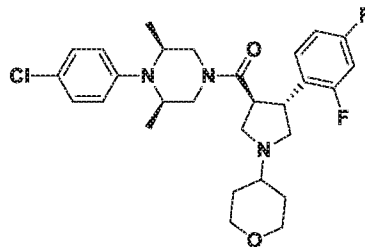
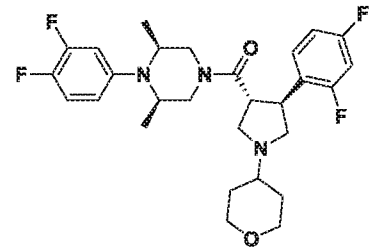
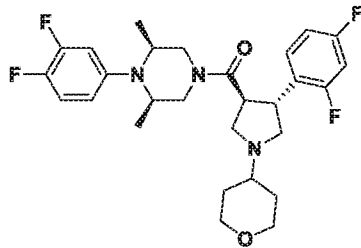
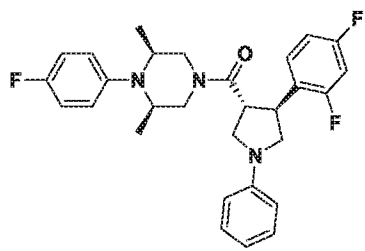
本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

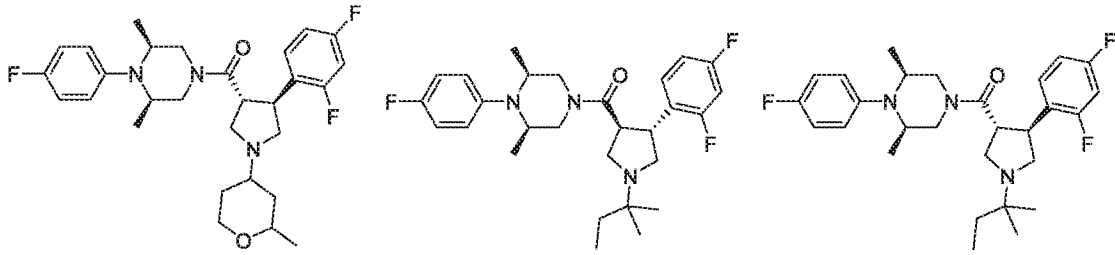


本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

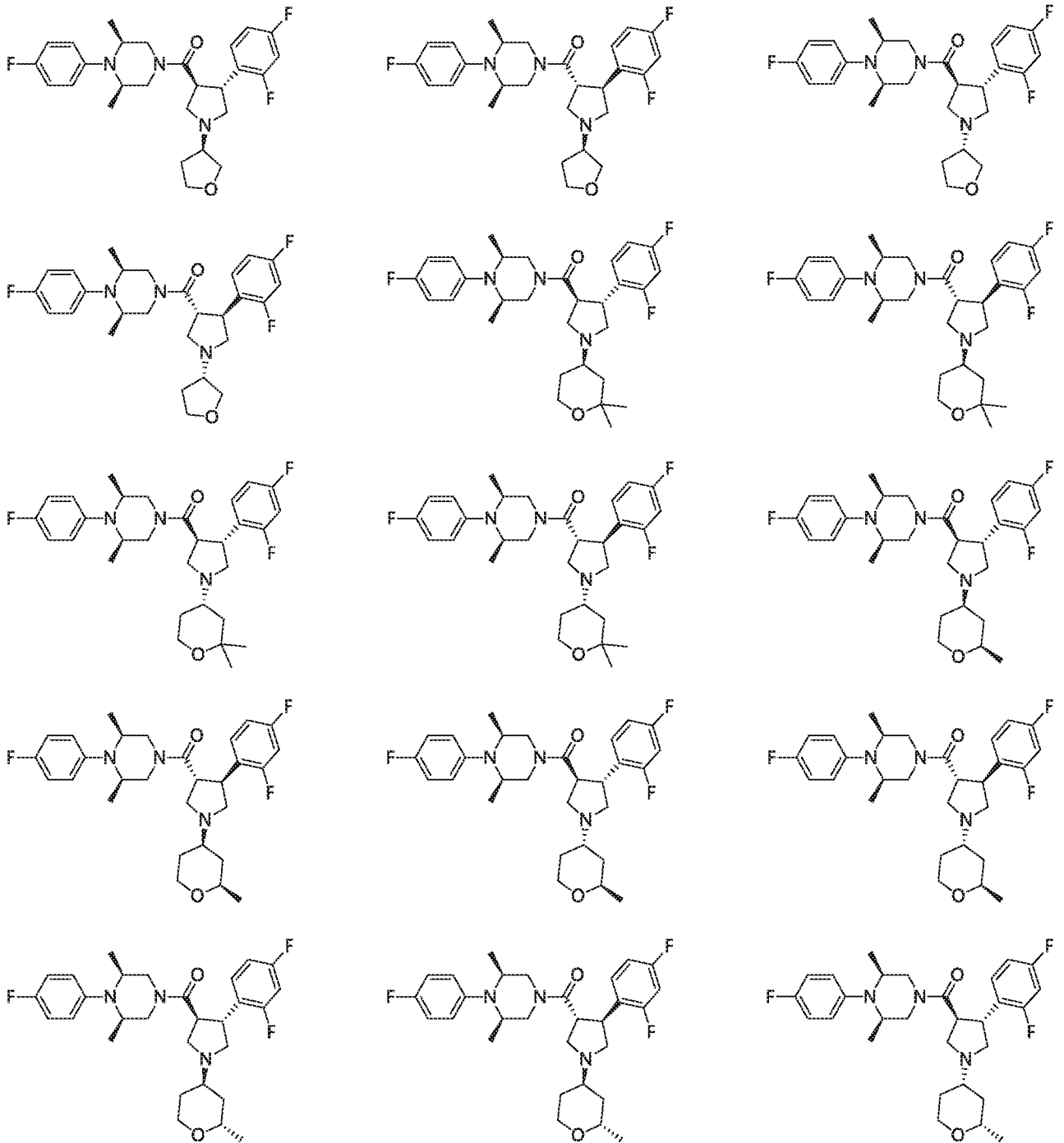


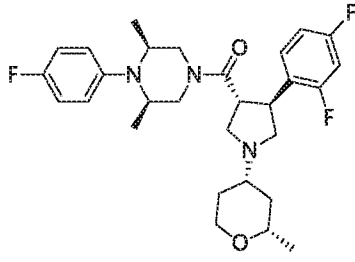






本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：





本发明还提供了上述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 MC4R 激动剂相关疾病的药物上的应用。

本发明的一些方案中，上述 MC4R 激动剂相关疾病选自男性勃起障碍和女性性欲障碍。

技术效果

作为 MC4R 受体激动剂，本发明化合物对人 MC4R 受体具有选择性的激动作用，体外试验中体现出良好的活性，本发明化合物在大鼠体内表现出良好的药代动力学性质，能够以较高的脑血比穿透血脑屏障进入脑组织，并达到较高的药物浓度，可被用于开发治疗性功能障碍等 MC4R 信号通路相关疾病的药物。

定义和说明

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

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

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

如本文所用并且如在本领域中所熟悉的，“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是用于获得有益的或所

期望的结果(包括临床结果)的方法。有益的或所期望的临床结果可以包括但不限于：减少肿瘤进展、减小肿瘤大小、降低肿瘤生长速率、减少肿瘤侵袭和转移潜能、缓解或改善一种或更多种症状或病况、降低疾病程度、稳定(即不恶化)的疾病状态、预防疾病传播、延迟或减缓疾病进展、改善或减轻疾病状态，以及缓解(不论是部分还是全部)，无论是可检测的还是不可检测的。“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”还可以意指与如果不接受治疗而预期的存活期相比延长存活期。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

本申请化合物的治疗剂量可根据例如以下而定：治疗的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态，以及签处方医师的判断。本申请化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性(例如疏水性)和给药途径。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i)治疗特定疾病、病况或障碍，(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

除非本申请中另外要求，在整个说明书和其后的权利要求书中，词语“包括(comprise)”及其英文变体例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”应解释为开放式的、含括式的意义，即“包括但不限于”。

在整个本说明书中提到的“一实施方案”或“实施方案”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此，在整个说明书中不同位置出现的短语“在一实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外，具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

除非另有说明，术语“异构体”意在包括几何异构体、顺反异构体、立体异构体、对映异构体、旋光异构体、非对映异构体和互变异构体

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











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



除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

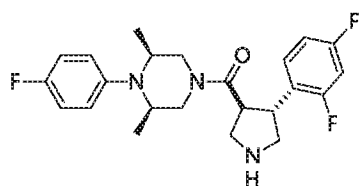
除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

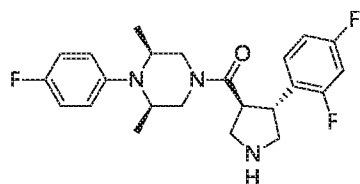
除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键()和直形虚线键()表示立体中心的相对构型，用波浪线()表示楔形实线键()或楔形虚线键()，或用波浪线()表示直形实线键()和直形虚线键()。

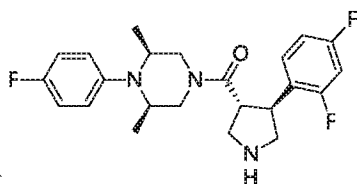
除非另有说明，相邻两个手性原子上的直形实线键()和直形虚线键()表示相对构型，例如，



表示四氢吡咯的两个手性碳上连接的基团处于反式位置，即表示



或



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

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或

者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量(cc 值)为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚(³H)，碘-125(¹²⁵I)或 C-14(¹⁴C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

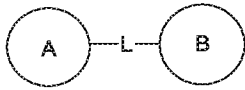
“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

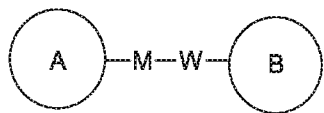
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

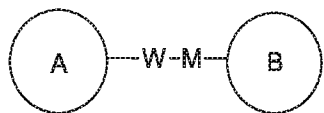
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀-，表示该连接基团为单键。

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

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成



，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成

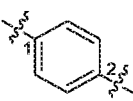


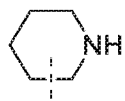
。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连；

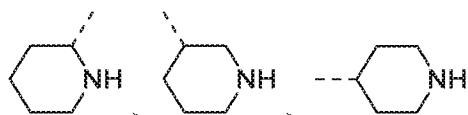


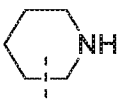
中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的

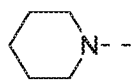
两端与其他基团相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；



表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括 、



这 4 种连接方式，即使 -N- 上画出了 H 原子，但是  仍包括



这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

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

除非另有规定，术语“C₁₋₄ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₄ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

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

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

除非另有规定，术语“4-8 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 8 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“4-8 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-8 元杂环烷基包括 4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-8 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢吡嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

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

2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基等。

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

除非另有规定, 术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

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

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构, 如果本发明涉及化合物的绝对构型, 则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法(SXRD), 把培养出的单晶用 Bruker D8 venture 衍射仪收集衍射强度数据, 光源为 CuK α 辐射, 扫描方式: ϕ/ω 扫描, 收集相关数据后, 进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构, 便可以确证绝对构型。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

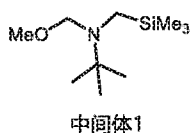
化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名, 市售化合物采用供应商目录名称。

本发明采用下述缩略词: EDTA 代表乙二胺四乙酸; cAMP 代表环腺苷酸; TMS 代表三甲基硅基; DCM 代表二氯甲烷; THF 代表四氢呋喃; TFA 代表三氟乙酸; TEA 代表三乙胺; NaBH(OAc)₃ 代表醋酸硼氢化钠; Me 代表甲基。

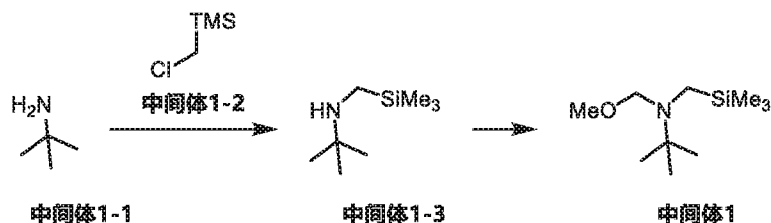
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述, 但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明, 其中也公开了其具体实施方式, 对本领域的技术人员而言, 在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

参考例 1



合成路线:



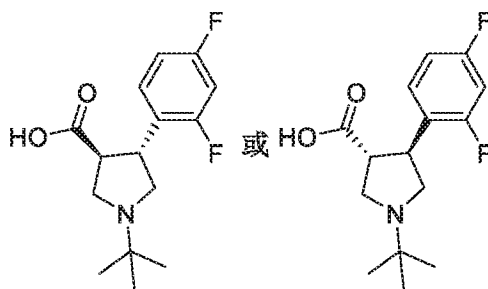
步骤 1: 中间体 1-3 的合成

在干燥的瓶子中加入叔丁胺(33.41 g, 456.79 mmol, 2.24 eq)和中间体1-2(25 g, 203.8 mmol, 1 eq)的DMSO(200 mL)溶液, 90°C搅拌12小时。反应液变浑浊且没有冷凝液滴下则反应结束。反应液静置分液, 取上层用水(100 mL)洗涤, 静置分液有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩得到中间体1-3。¹H NMR(400MHz, CD₃OD)δ: 1.97(s, 2H), 1.09(s, 9H), 0.07(s, 9H).

步骤 2: 中间体 1 的合成

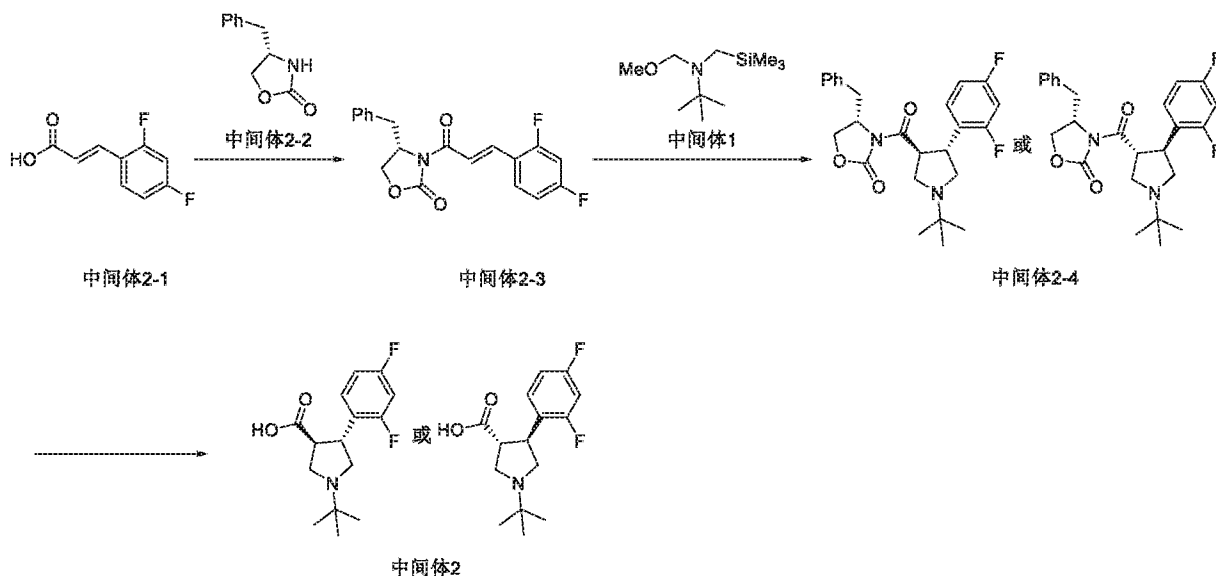
在干燥的瓶中加入37%的甲醛水溶液(16.52 g, 203.52 mmol, 1.41 eq)和中间体1-3(23 g, 114.34 mmol, 1 eq), 0°C下加入碳酸钾(11.97 g, 86.61 mmol, 0.6 eq)和甲醇(13.87 g, 433.03 mmol, 3 eq), 慢慢升温至室温继续搅拌1小时后移除水相, 加入碳酸钾(5.98 g, 43.3 mmol, 0.3 eq)反应在20 °C搅拌12小时。将反应液过滤, 滤液加入50 mL水搅拌0.5小时后静置分液, 有机相干燥后减压浓缩得到中间体1。¹H NMR(400MHz, CD₃OD)δ: 4.18(s, 2H), 3.35(s, 3H), 2.28(s, 2H), 1.12(s, 9H), 0.05(s, 9H).

参考例 2



中间体2

合成路线:



步骤 1: 中间体 2-3 的合成

在干燥的瓶中加入**中间体2-1**(50 g, 271.53 mmol, 1 eq)的二氯甲烷(500 mL)溶液, 0 °C加入草酰氯(75.82 g, 597.37 mmol, 52.29 mL, 2.2 eq)和DMF(0.99 g, 13.58 mmol, 1.04 mL, 0.05 eq), 反应在15 °C搅拌1小时。反应液减压浓缩后加入二氯甲烷(600 mL)溶解, 0 °C加入氯化锂(57.55 g, 1.36 mol, 5 eq)和三乙胺(137.36 g, 1.36 mol, 188.94 mL, 5 eq), 最后加入**中间体2-2**(48.11 g, 271.49 mmol, 1 eq)的二氯甲烷溶液, 反应在20 °C搅拌12小时。反应液用5%~10%的柠檬酸水溶液调节pH~7, 静置分液后水相加入二氯甲烷(200 mL×2)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残存物加入甲基叔丁基醚(100 mL)匀浆1小时后过滤得到**中间体2-3**。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ: 8.08-7.95(m, 2H), 7.76-7.70(m, 1H), 7.41-7.28(m, 5H), 7.00-6.89(m, 2H), 4.88-4.82(m, 1H), 4.33-4.25(m, 2H), 3.44-3.30(m, 1H), 2.92-2.87(m, 1H).

步骤 2: 中间体 2-4 的合成

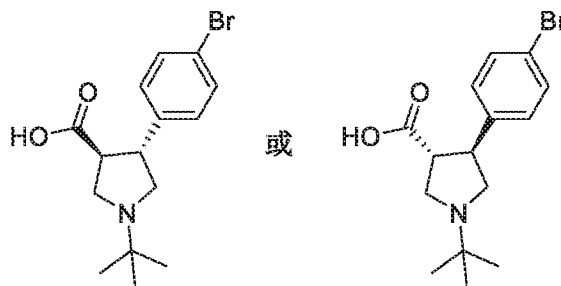
将**中间体2-3**(40 g, 116.51 mmol, 1 eq)和**中间体1**(47.39 g, 139.81 mmol, 1.2 eq)溶于二氯甲烷(400 mL), 搅拌下缓慢滴加三氟乙酸(13.28 g, 116.51 mmol, 8.63 mL, 1 eq), 反应在15 °C搅拌1小时。反应结束后加入200 mL饱和碳酸氢钠溶液, 静置分液后水相加入二氯甲烷(200 mL×2)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残存物加入甲基叔丁基醚(100 mL)匀浆得到**中间体2-4**。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ = 7.49-7.43(m, 1H), 7.29-7.23(m, 3H), 7.11-7.09(m, 2H), 6.89-6.85(m, 1H), 6.82-6.79(m, 1H), 4.73-4.67(m, 1H), 4.34-4.28(m, 1H), 4.23-4.12(m, 3H), 3.39-3.35(m, 1H), 3.24-3.20(m, 2H), 2.87-2.81(m, 2H), 2.76-2.71(m, 1H), 1.12(s, 9H).

步骤 3: 中间体 2 的合成

将**中间体 2-4**(23 g, 51.98 mmol, 1 eq)溶于四氢呋喃(160 mL), 加入一水合氢氧化锂(5.45 g, 129.94 mmol, 2.5 eq)和水(80 mL)。反应在 15°C搅拌 12 小时。将反应液直接减压浓缩后加入水(50 mL)和乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 水相用 2N 盐酸调节 pH~2 后直接减压浓缩, 残存物加入二氯甲烷(50 mL)溶解和过滤, 有机相减压浓缩得到**中间体 2**。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ = 12.48(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.28-7.23(m, 1H), 7.16-7.12(m, 1H),

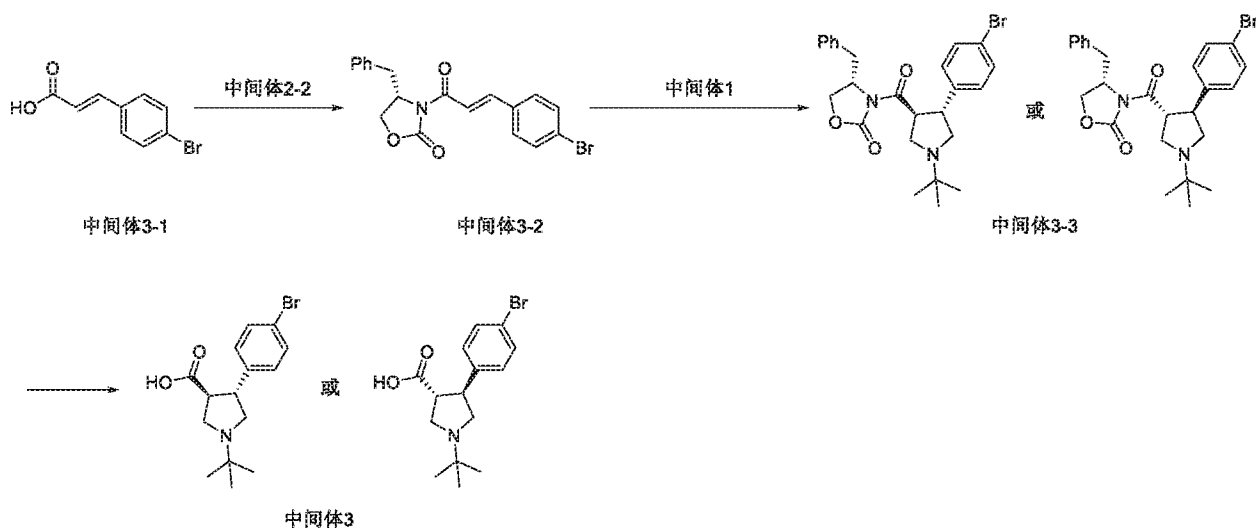
3.98-3.64(m, 3H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.23-3.17(m, 1H), 1.36(s, 9H)。

参考例 3



中间体3

合成路线:



步骤 1: 中间体 3-2 的合成

向反应瓶中加入**化合物 3-1** (2.0 g, 8.81 mmol, 1 eq)和二氯甲烷 (2 mL), 在 0°C 加入草酰氯 (2.46 g, 19.38 mmol, 1.70 mL, 2.2 eq) 和 DMF (32.19 mg, 440.42 μ mol, 33.88 μ L, 0.05 eq), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩得到酰氯粗品, 溶于 22 mL 干燥的二氯甲烷中, 向上述溶液中加入 LiCl (1.90 g, 44.81 mmol, 917.56 μ L, 5 eq)和三乙胺 (4.53 g, 44.81 mmol, 6.24 mL, 5 eq), 再滴入**中间体 2-2** (1.59 g, 8.96 mmol, 1 eq)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。将反应液用 5%~10%的柠檬酸水溶液调节 pH~7, 静置分液后水相加入二氯甲烷 (200 ml \times 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 粗产品用叔甲醚室温打浆 (100 mL) 后过滤得到**中间体 3-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.92 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 4H), 7.31-7.331 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 3H), 4.76-4.80 (m, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 3.35 (dd, 1H, $J=2.8, 13.2$ Hz), 3.08-3.10 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H, $J=9.6, 13.2$ Hz)。

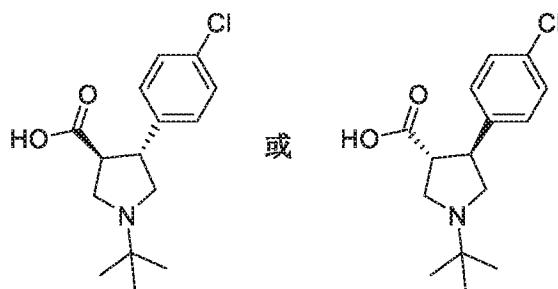
步骤 2: 中间体 3-3 的合成

向反应瓶中加入**中间体 3-2** (1.0 g, 2.59 mmol, 1 eq), **中间体 1** (2.63 g, 7.77 mmol, 3.0 eq) 和二氯甲烷 (10 mL), 在 25°C 缓慢滴加三氟乙酸 (295.21 mg, 2.59 mmol, 191.69 μ L, 1 eq), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中 (30 mL) 搅拌 10 分钟后, 静置分层, 水相用二氯甲烷萃取 (30 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。通过制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 250 \times 50 mm \times 10 μ m; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 45%-85%, 10 min), 得到**中间体 3-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.41 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 5H), 6.94-6.97 (m, 2H), 4.61-4.65 (m, 1H), 4.08-4.10 (m, 1H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.05-3.33 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 3H), 2.51-2.69 (m, 2H)。

步骤 3: **中间体 3** 的合成

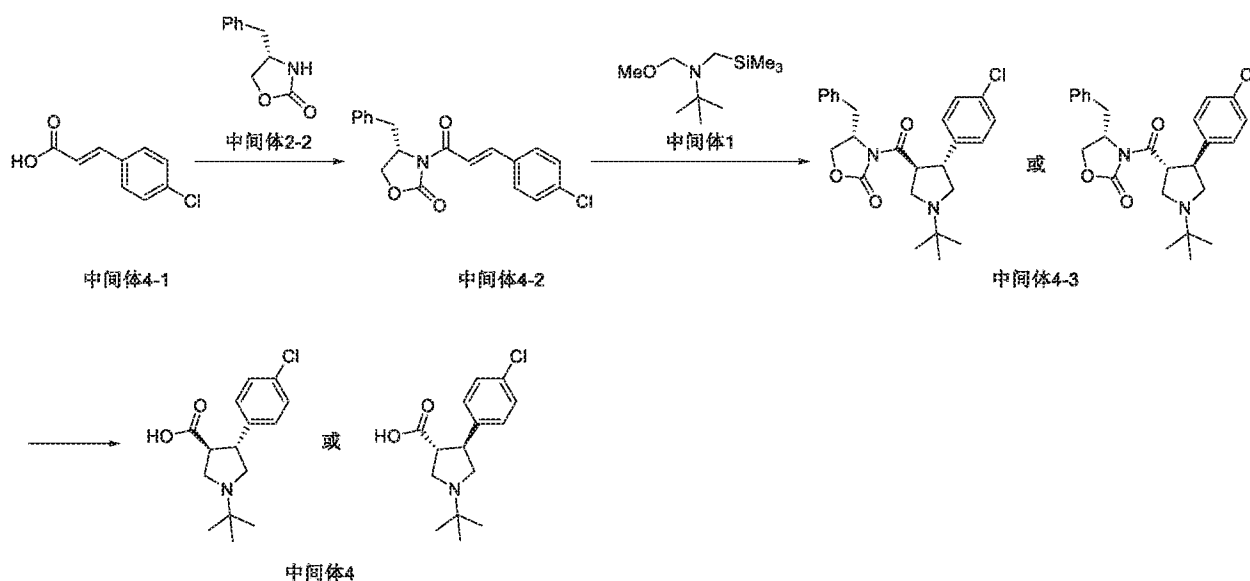
向反应瓶中加入**中间体 3-3** (0.8 g, 1.65 mmol, 1 eq) 和四氢呋喃 (8 mL), 然后在 0°C 加入一水合氢氧化锂 (207.46 mg, 4.94 mmol, 3.0 eq) 和水 (4 mL), 反应液在 25°C 搅拌 4 小时。将反应液减压浓缩后加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL \times 3) 萃取, 弃去有机相, 水相用 2N 盐酸调节 pH \sim 2 后减压浓缩, 残存物加入二氯甲烷 (50 mL) 溶解和过滤, 滤液减压浓缩, 得到**中间体 3**, 不经进一步纯化直接用于下一步。MS m/z (ESI): 326.0 [M+H]⁺。

参考例 4



中间体 4

合成路线:



步骤 1: 中间体 4-2 的合成

向干燥的瓶子中加入**中间体 4-1**(5 g, 27.38 mmol) 和 DCM(50 mL), 0°C依次加入草酰氯(7.65 g, 60.24 mmol) 和 DMF(200.13 mg, 2.74 mmol), 缓慢升温至 20°C搅拌 1 小时, 将反应液减压浓缩后得到酰氯粗品, 用 55mL 二氯甲烷溶解后得到的溶液, 冷却到 0°C并向其中依次加入 LiCl(5.80 g, 136.78 mmol, 2.80 mL, 5 eq)、三乙胺(13.84 g, 136.78 mmol, 19.04 mL, 5 eq)和**中间体 2-2**(4.85 g, 27.36 mmol, 1 eq), 自然升温至 20 °C左右搅拌 12 小时。用 5%~10%的柠檬酸水溶液调节 pH~7, 静置分液后水相加入二氯甲烷(20 mL×3)萃取并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。通过快速硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:0~4:1)得到**中间体 4-2**。MS m/z(ESI): 342.1 [M+H]⁺。

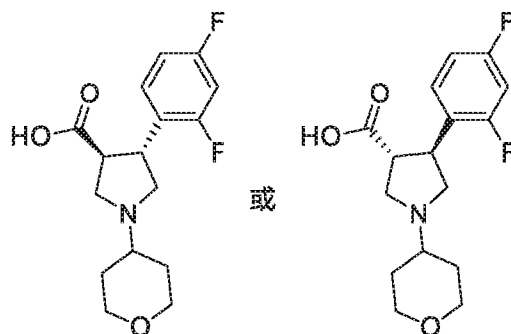
步骤 2: 中间体 4-3 的合成

向干燥的瓶子中加入**中间体 4-2** (2 g, 5.85 mmol) 和**中间体 1**(2.38 g, 7.02 mmol) 的 DCM(20 mL)溶液, 在 0°C用注射器缓慢加入三乙胺(333.60 mg, 2.93 mmol) 和 500 mg 三氟乙酸, 反应在 15°C搅拌 12 hr。向反应液中倒入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液至 pH~7, 静置分液后水相加入二氯甲烷 10 mL×2 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥减压浓缩。经快速硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=1:0 ~ 10:1)得到**中间体 4-3**。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 7.12 - 7.25(m, 7 H), 6.93(dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 2 H), 4.62(m, 1 H), 4.05 - 4.21(m, 3 H), 3.85(q, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.33(t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.18(t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.04(dd, *J* = 3.20, 13.60 Hz, 1 H), 2.80(br t, *J* = 7.60 Hz, 1 H), 2.73(t, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 2.66(dd, *J* = 8.8, 13.20 Hz, 1 H), 1.05(s, 9 H)。MS m/z(ESI): 441.3 [M+H]⁺。

步骤 3: 中间体 4 的合成

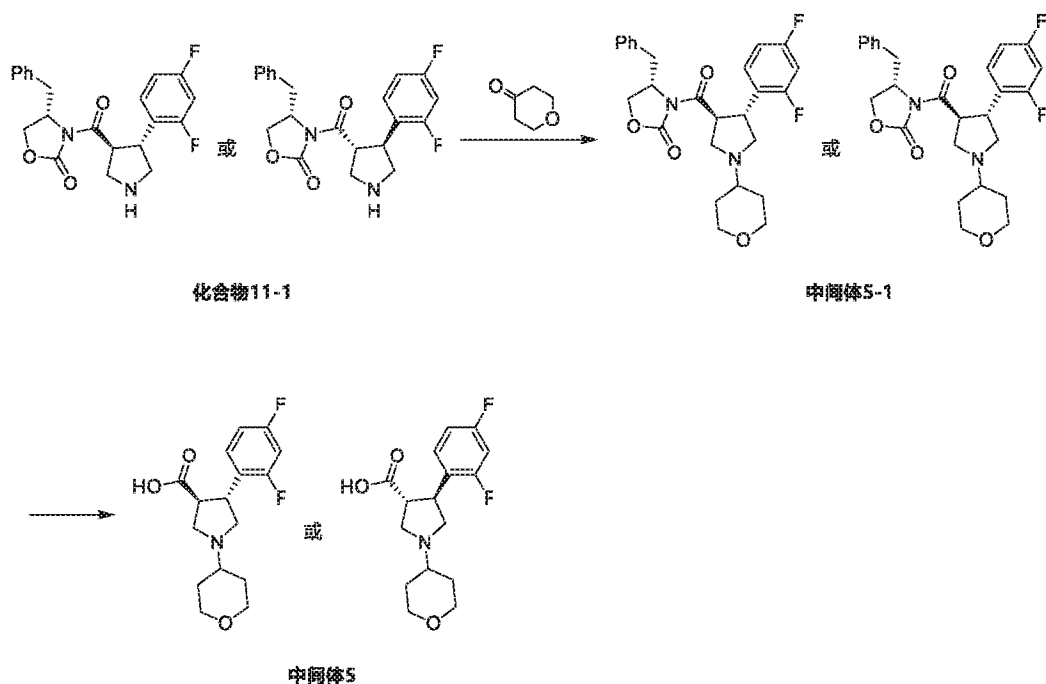
向干燥的瓶子中加入**中间体 4-3**(300 mg, 680.33 μmol) 的 THF(2.4 mL) 溶液, 依次加入 LiOH·H₂O(71.37 mg, 1.70 mmol) 和 H₂O(1.2 mL), 15°C搅拌 3 hr。将反应液减压浓缩后加入 5 mL 水并用 2N 盐酸调节 pH~2 后, 加入乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相干燥后直接减压浓缩得到**中间体 4**。MS m/z(ESI): 282.1 [M+H]⁺。

参考例 4



中间体 5

合成路线:



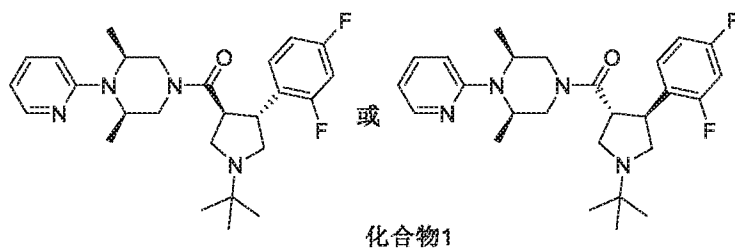
步骤 1: 中间体 5-1 的合成

向干燥的瓶子中加**化合物 11-1**(1.6 g, 2.15 mmol, 52% 纯度, 1 eq), 四氢吡喃-4-酮(431.15 mg, 4.31 mmol, 395.55 μL , 2 eq), 二氯甲烷(16 mL)和醋酸(0.5 mL), 反应在 20°C 搅拌 2 hr, 然后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (684.54 mg, 3.23 mmol, 1.5 eq)保持 20°C 继续搅拌 16 hr, 缓慢加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液至 pH~7, 用二氯甲烷(10 mL \times 3)萃取后合并有机相, 干燥减压浓缩, 通过硅胶柱层析分离纯化(DCM: MeOH = 1:0~19:1)得到**中间体 5-1**, MS m/z(ESI): 471.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

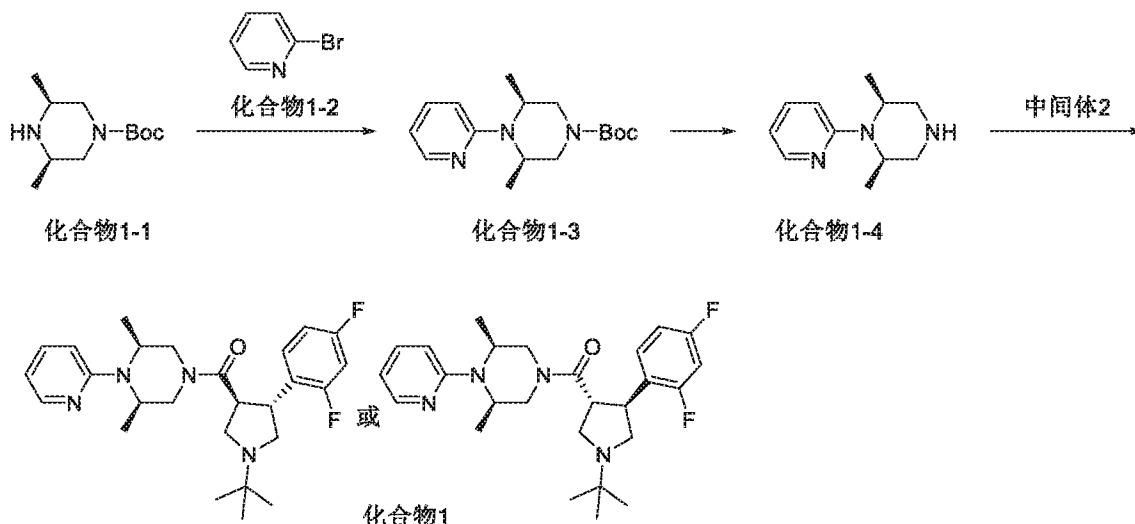
步骤 2: 中间体 5 的合成

向干燥的瓶子中加入**中间体 5-1**(1.58 g, 1.98 mmol, 59% 纯度, 1 eq) 和 THF(15 mL), 加入一水合氢氧化锂(207.83 mg, 4.95 mmol, 2.5 eq) 和水(5 mL), 反应在 20°C 搅拌 12 hr, 减压浓缩除去 THF, 加乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取, 有机相丢弃, 水相用 2N 盐酸调节 pH~5 后, 减压浓缩至干, 残存物加入 5 mL 二氯甲烷提取、过滤, 所得滤液减压浓缩得到**中间体 5**, MS m/z(ESI): 312.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 1



合成路线:



步骤 1: 化合物 1-3 的合成

在干燥的瓶子中加入**化合物1-1**(1.00 g, 4.67 mmol, 1 eq)和**化合物1-2**(737.25 mg, 4.67 mmol, 444.13 μ L, 1 eq)的甲苯(20 mL)溶液, 加入叔丁醇钠(672.66 mg, 7.00 mmol, 1.5 eq)和三叔丁基膦钾(238.47 mg, 466.62 μ mol, 0.1 eq), 100 °C搅拌12小时。将反应液加入水(50 mL)中, 加入乙酸乙酯(30 mL \times 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 残存物经柱层析(梯度淋洗: 石油醚: 乙酸乙酯(v/v)=100:0 至 80:20)分离纯化。得到**化合物1-3**。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 8.21(dd, J=4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 6.61-6.59(m, 1H), 6.55(d, J=8.8 Hz, 1H), 4.51-4.32(m, 2H), 4.11-3.87(m, 2H), 3.22-3.03(m, 2H), 1.51(s, 9H), 1.22(d, J=6.8 Hz, 6H)。

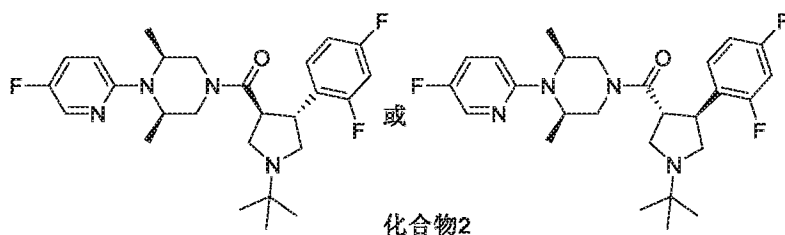
步骤 2: 化合物 1-4 的三氟乙酸盐合成

在干燥的瓶中加入**化合物 1-3**(0.30 g, 1.03 mmol, 1 eq)和二氯甲烷(5 mL), 加入三氟乙酸(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 13.12 eq)15 °C搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩得到**化合物 1-4** 的三氟乙酸盐, 无需进一步纯化直接用于下一步。MS m/z(ESI): 192.3 [M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 9.19-9.05(m, 1H), 8.02(s, 1H), 7.21-7.02(m, 2H), 4.48(s, 2H), 3.47(s, 4H), 1.50-1.26(m, 6H)。

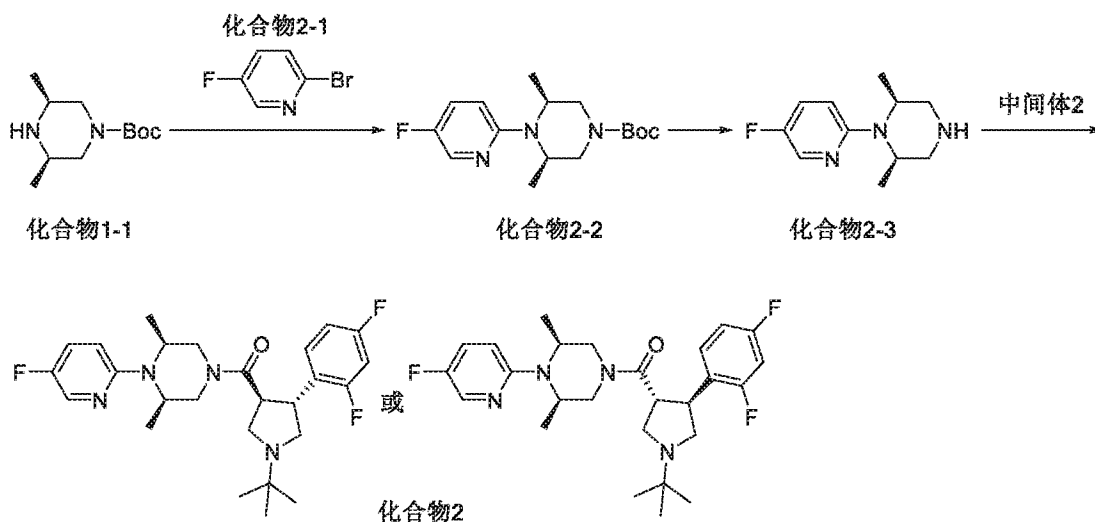
步骤 3: 化合物 1 的合成

将**化合物 1-4**(300 mg, 1.06 mmol, 1 eq)和**中间体 2**(251.27 mg, 823.05 μ mol, 0.78 eq)溶于二氯甲烷(10 mL), 0°C加入三乙胺(214.30 mg, 2.12 mmol, 294.77 μ L, 2 eq)和三正丙基磷酸酐(673.84 mg, 1.06 mmol, 629.76 μ L, 50%乙酸乙酯溶液, 1 eq)。反应在 15°C搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩得粗品, 经制备 HPLC(色谱柱: Phenomenex Gemini-NX C18 250*50mm*10 μ m; 流动相: [水((0.05%氨水 + 10mM 碳酸氢铵)- 乙腈]; 乙腈%: 50%-70%, 10min)分离纯化。得到**化合物 1**。MS m/z(ESI): 457.2 [M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ : 8.14-8.09(m, 1H), 7.61-7.48(m, 2H), 7.19-7.01(m, 2H), 6.68-6.56(m, 2H), 4.45-4.27(m, 3H), 4.03-3.83(m, 2H), 3.53-3.17(m, 4H), 3.10-3.01(m, 1H), 2.89-2.78(m, 2H), 1.06(m, 9H), 1.04-1.01(m, 3H), 0.88-0.78(m, 3H)。

实施例 2



合成路线:



步骤 1: 化合物 2-3 的合成

在干燥的瓶子中加入**化合物 1-1**(0.50 g, 2.33 mmol, 1 eq)和**化合物2-1**(492.72 mg, 2.80 mmol, 266.48 μ L, 1.2 eq)的甲苯(10 mL)溶液, 加入叔丁醇钠(336.32 mg, 3.50 mmol, 1.5 eq)和三叔丁基膦钾(119.24 mg, 233.31 μ mol, 0.1 eq), 100 $^{\circ}$ C搅拌12小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 残存物经柱层析(梯度淋洗: 石油醚: 乙酸乙酯(v/v)=100:0 至 80:20)分离纯化。得到**化合物2-2**。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.09(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.29-7.24(m, 1H), 6.54-6.51(m, 1H), 4.23(s, 2H), 4.08-3.78(m, 2H), 3.18(s, 2H), 1.51(s, 9H), 1.16(d, J=6.8 Hz, 6H)。

步骤 2: 化合物 2-3 的盐酸盐的合成

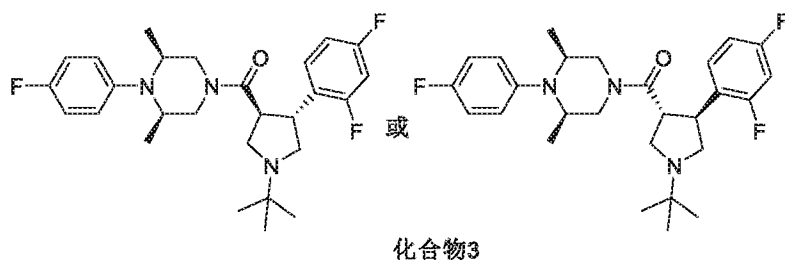
在干燥的瓶中加入**化合物 2-2**(0.40 g, 1.29 mmol, 1 eq)和乙酸乙酯(4 mL), 加入盐酸/乙酸乙酯(4M, 4 mL, 12.38 eq)15 $^{\circ}$ C搅拌1小时。将反应液减压浓缩得到**化合物2-3**的盐酸盐, 不经纯化直接用于下一步反应。
MS m/z(ESI): 210.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 化合物 2 的合成

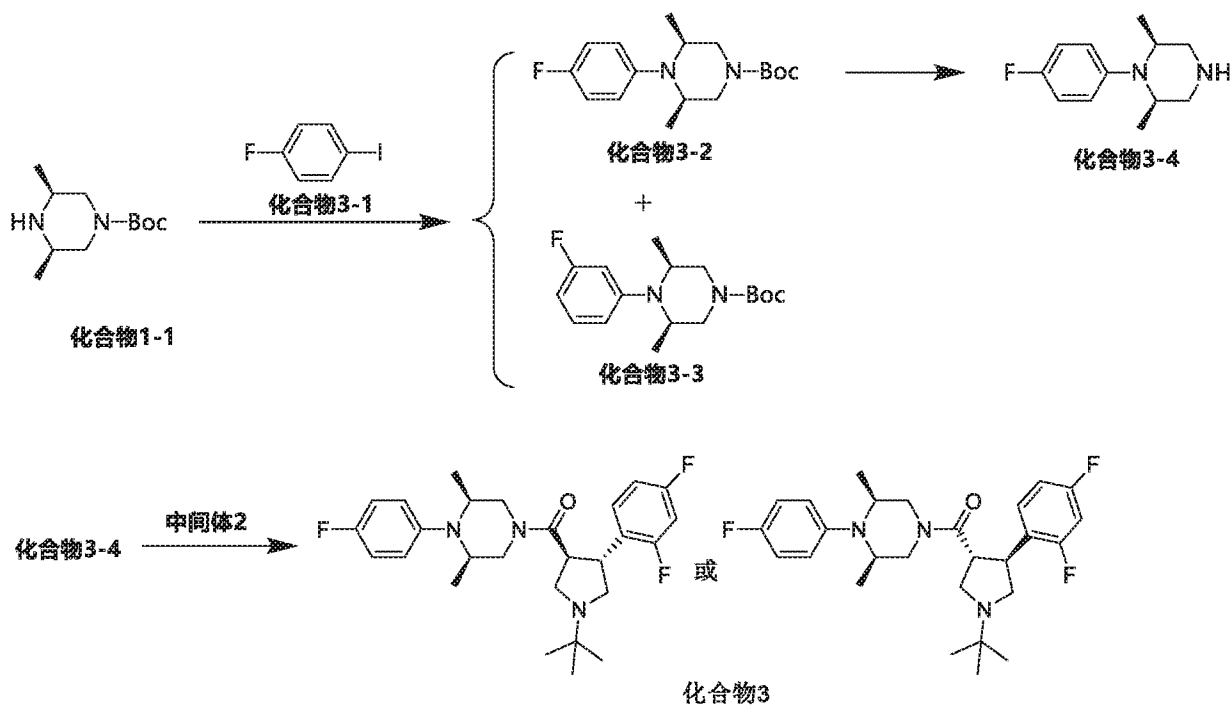
将**化合物 2-3**的盐酸盐(400 mg, 1.91 mmol, 1 eq)和中间体 2(541.55 mg, 1.91 mmol, 1 eq)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入三乙胺(386.84 mg, 3.82 mmol, 532.11 μ L, 2 eq)和三正丙基磷酸酐(1.22 g, 1.91 mmol, 1.14 mL, 50%乙酸乙酯溶液, 1 eq)。反应在 15 $^{\circ}$ C搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 得到的粗品经制备 HPLC(色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3 μ m;流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈];乙腈%: 3

5%-65%, 8 分钟)分离纯化, 得到**化合物 2**。MS m/z (ESI): 475.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(400MHz, DMSO) δ = 8.12-8.08(m, 1H), 7.61-7.45(m, 2H), 7.16-7.00(m, 2H), 6.72-6.65(m, 1H), 4.34-4.21(m, 3H), 4.03-3.84(m, 2H), 3.52-3.43(m, 1H), 3.30-3.19(m, 2H), 3.07-3.02(m, 1H), 2.87-2.79(m, 3H), 1.06(s, 9H), 1.04-0.98(m, 2H) 0.86(d, $J=6.8$ Hz, 2H), 0.77(d, $J=6.8$ Hz, 2H)。

实施例 3



合成路线:



步骤 1: **化合物 3-2** 和 **3-3** 的合成

向15mL封管中加入**化合物 1-1**(1.74 g, 8.11 mmol, 1.2 eq), **化合物 3-1**(1.5 g, 6.76 mmol, 777.20 μ L, 1 eq) 和二氧六环(15 mL), 然后在氮气保护下于25°C加入KHMDs(1 M, 8.11 mL, 1.2 eq), 反应液升温到100°C搅拌16小时。将反应液降温后倒入100 mL饱和氯化铵水溶液中, 二氯甲烷萃取(150 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。再通过硅胶柱层析纯化(淋洗液: 石油醚: 乙酸乙酯=1: 0至1:1), 得到**化合物 3-2**和**化合物 3-3**。MS m/z (ESI): 309 $[M+H]^+$ 。

化合物 3-2: 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.06 - 7.15(m, 2 H), 6.95 - 7.05(m, 2 H), 4.01(td, $J=4.7, 2.3$ Hz, 2 H), 2.89(ddd, $J=9.5, 6.2, 3.2$ Hz, 2 H), 2.69(br s, 2 H), 1.50(s, 9 H), 0.72(d, $J=6.3$ Hz, 6 H);

化合物3-3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.28 - 7.35(m, 1 H), 7.00 - 7.20(m, 0.5 H), 6.77 - 6.93(m, 2.5 H), 3.81(br, 0.3H + 1.7H = 2 H), 3.24(br s, 1.7 H), 3.11(br dd, $J=12.8, 7.9$ Hz, 1.7 H), 2.88 - 3.01(m, 0.3 H), 2.75(br s, 0.3 H), 1.56(s, 9 H), 0.93(d, $J=6.4$ Hz, 5 H), 0.78(d, $J=6.1$ Hz, 1 H).

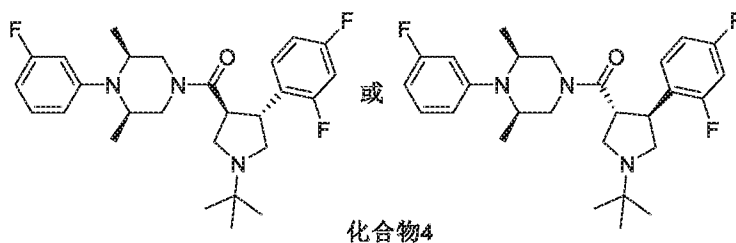
步骤 2: 化合物 3-4 的盐酸盐的合成

向反应瓶中加入化合物 3-2(300 mg, 972.79 μmol , 1 eq)和二氯甲烷(5 mL), 在 0°C 加入氯化氢/乙酸乙酯溶液(4 M, 12.16 mL), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 3-4 的盐酸盐。不经进一步纯化, 直接用于下一步。MS m/z (ESI): 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

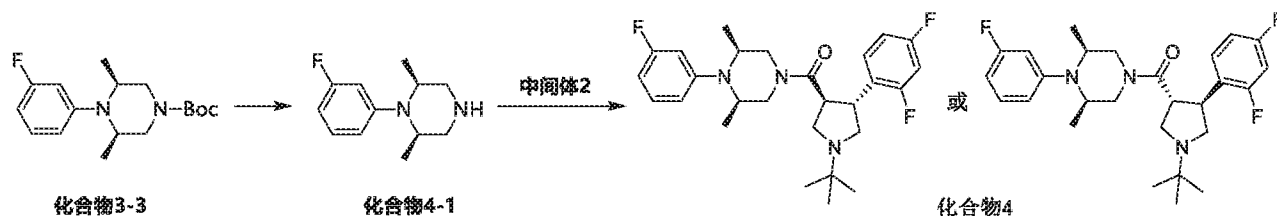
步骤 3: 化合物 3 的合成

向反应瓶中加入中间体 2(150 mg, 529.45 μmol , 1 eq)、化合物 3-4 的盐酸盐(275.68 mg)和二氯甲烷(5 mL), 然后加入三乙胺(267.88 mg, 2.65 mmol, 368.47 μL , 5 eq)和三正丙基磷酸酐(505.38 mg, 794.18 μmol , 472.32 μL , 50%乙酸乙酯溶液, 1.5 eq), 反应液在 25°C 搅拌 16 小时。向反应液中加入 50 mL 水和 150 mL 二氯甲烷, 静置分层后水相用二氯甲烷萃取(10 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC 分离(色谱柱: Phenomenex luna C18 250 \times 50mm \times 10 μm ;流动相: [水(HCl)-乙腈];乙腈%: 10%-40%,10min)纯化得到化合物 3 的盐酸盐。MS m/z (ESI): 474.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.67-8.13(m, 3 H), 7.16-7.45(m, 4 H), 4.55-4.58(m, 1 H), 4.00-4.07(m, 6 H), 3.61-3.67(m, 2 H), 3.25-3.30(m, 3 H), 1.39(d, $J=10$ Hz, 9 H), 0.92-0.97(m, 6 H)。

实施例 4



合成路线:



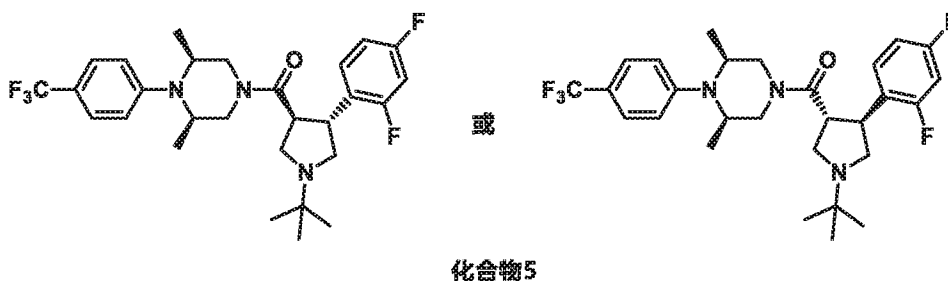
步骤 1: 化合物 4-1 的盐酸盐的合成

向反应瓶中加入化合物 3-3(300 mg, 972.79 μmol , 1 eq)和二氯甲烷(5 mL), 在 0°C 加入氯化氢/乙酸乙酯溶液(4 M, 12.16 mL), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 4-1 的盐酸盐。不经进一步纯化, 直接用于下一步。MS m/z (ESI): 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

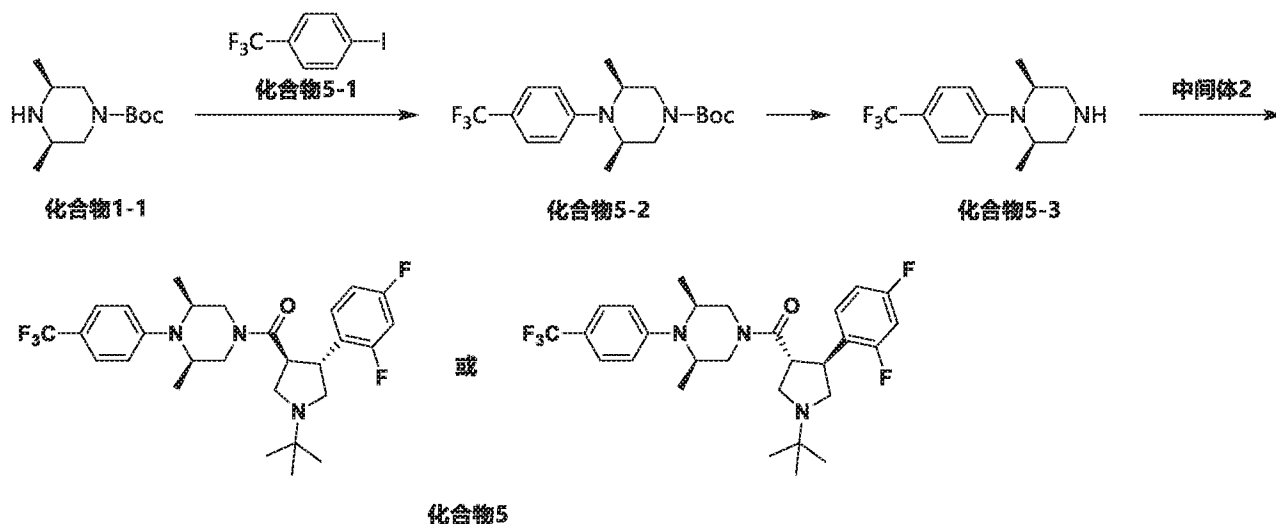
步骤 2: 化合物 4 的合成

向反应瓶中加入中间体 2(150 mg, 529.45 μmol , 1 *eq*)、化合物 4-1 的盐酸盐(250 mg)和二氯甲烷(5 mL), 然后加入三乙胺(267.88 mg, 2.65 mmol, 368.47 μL , 5 *eq*)和三正丙基磷酸酐(505.38 mg, 794.18 μmol , 472.32 μL , 50%乙酸乙酯溶液, 1.5 *eq*), 反应液在 25°C 搅拌 16 小时。向反应液中加入 50 mL 水和 1 50 mL 二氯甲烷, 静置分层后水相用二氯甲烷萃取(10 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC 分离(色谱柱: Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm ; 流动相: [水 (HCl)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%, 10min)纯化得到化合物 4 的盐酸盐。MS m/z (ESI): 474.4 $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.68-7.86(m, 2 H), 7.08-7.34(m, 5 H), 3.97-4.05(m, 6 H), 3.48-3.52(m, 3 H), 3.28-3.49(m, 3 H), 1.39(d, $J = 5.2$ Hz, 9 H), 0.81-0.95(m, 6 H)。

实施例 5



合成路线:



步骤 1: 化合物 5-2 的合成

向反应瓶中加入化合物 1-1(500 mg, 2.33 mmol, 1 *eq*)、化合物 5-1(1.27 g, 4.67 mmol, 686.08 μL , 2 *eq*)、叔丁醇钠(448.43 mg, 4.67 mmol, 2 *eq*)和甲苯(5 mL), 氮气氛围下加入双(三叔丁基膦)钯(238.47 mg, 466.63 μmol , 0.2 *eq*), 反应液在 100°C 搅拌 16 小时。反应结束后将反应液过滤, 滤液加入 10 mL 水和二氯甲烷 (10 mL), 分离水相用二氯甲烷萃取(10 mL \times 2), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过硅胶柱层析分离(梯度淋洗: 石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 10:1), 得到化合物 5-2。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 7.53(d, $J=8.80$ Hz, 2 H), 7.00(br d, $J=8.40$ Hz, 2 H), 3.42 - 3.59(m, 6 H), 1.51(s, 9 H), 1.01(d, $J=6.40$ Hz, 6 H)。

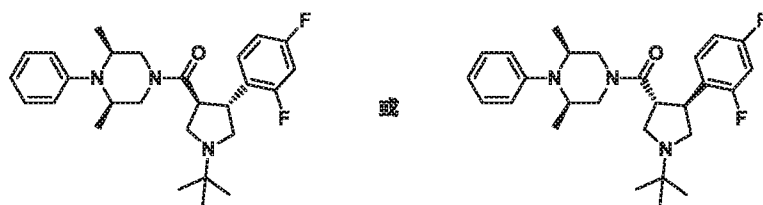
步骤 2: 化合物 5-3 的盐酸盐的合成

向反应瓶中加入**化合物 5-2**(300 mg, 837.06 μ mol, 1 *eq*)和二氯甲烷(2 mL), 然后加入氯化氢乙酸乙酯溶液(4 M, 33.66 mL, 160.86 *eq*), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。原料消失后将反应液减压浓缩得到**化合物 5-3** 的盐酸盐粗产品, 不经纯化直接用于下一步。MS m/z (ESI): 259 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 5 的合成

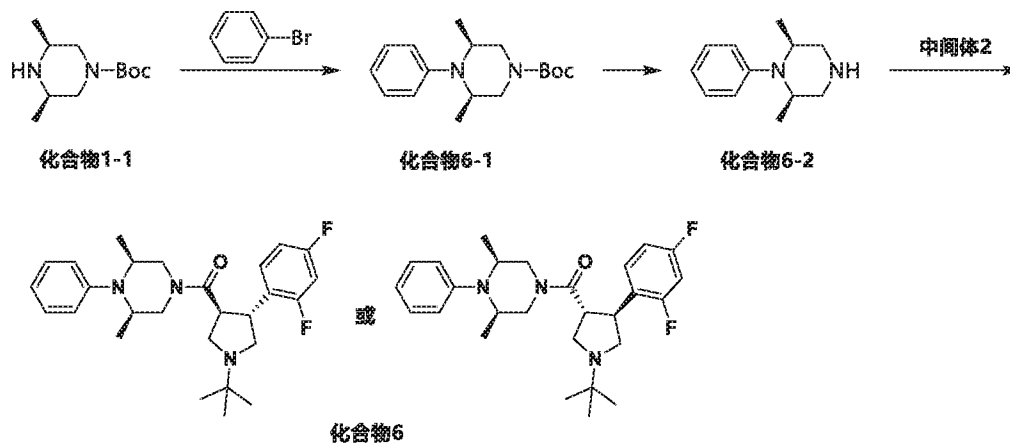
向反应瓶中加入**中间体 2**(192.24 mg, 542.85 μ mol, 1 *eq*), **化合物 5-3** 的盐酸盐(240 mg, 814.27 μ mol, 1.5 *eq*) 和二氯甲烷(10 mL), 然后加入三乙胺(274.65 mg, 2.71 mmol, 5 *eq*) 和三正丙基磷酸酐(518.17 mg, 814.27 μ mol, 50% 乙酸乙酯溶液, 1.5 *eq*), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。结束后向反应液中加入 20mL 水和 20mL 二氯甲烷, 静置分层后水相用二氯甲烷萃取(50mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 通过制备 HPLC 分离纯化(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 250 \times 50mm \times 10 μ m; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 55%-75%, 10min)得到**化合物 5**。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38 - 7.57(m, 3 H), 6.98(br dd, $J=12, 8.8$ Hz, 2 H), 6.70 - 6.91(m, 2 H), 3.33 - 4.06(m, 6 H), 2.81 - 3.32(m, 6 H), 1.14(s, 9 H), 0.89(br d, $J=5.2$ Hz, 3 H), 0.80(d, $J=6.4$ Hz, 3 H)。MS m/z (ESI): 524 [M+H]⁺。

实施例 6



化合物 6

合成路线:



步骤 1: 化合物 6-1 的合成

向微波管中加入溴苯(1.10 g, 7.00 mmol, 738.15 μ L, 1.5 eq), 化合物 1-1(1.0 g, 4.67 mmol, 1 eq), 叔丁醇钾(785.40 mg, 7.00 mmol, 1.5 eq)和二甲基亚砜(10 mL), 并在 120°C 搅拌 0.5 小时。结束后将反应液过滤, 滤液加入 50 mL 水和乙酸乙酯(10 mL)萃取分液, 水相再用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 通过硅胶柱层析分离(梯度淋洗: 石油醚: 乙酸乙酯= 1:0 至 10:1), 得到化合物 6-1。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28 - 7.33(m, 2 H), 7.09 - 7.18(m, 3 H), 3.80 - 4.06(m, 2 H), 2.99 - 3.16(m, 2 H), 2.72 - 2.92(m, 2 H), 1.50(s, 9 H), 0.78(d, J=6.4 Hz, 6 H)。

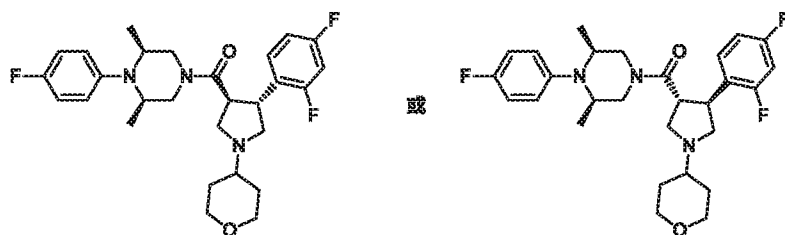
步骤 2: 化合物 6-2 的盐酸盐的合成

向反应瓶中加入化合物 6-1(120 mg, 413.22 μ mol, 1 eq)和二氯甲烷(5 mL), 然后加入氯化氢乙酸乙酯溶液(4 M, 16.62 mL, 166.86 eq), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 6-2 的盐酸盐粗产品, 不经进一步纯化直接用于下一步。MS m/z(ESI): 191.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 6 的盐酸盐的合成

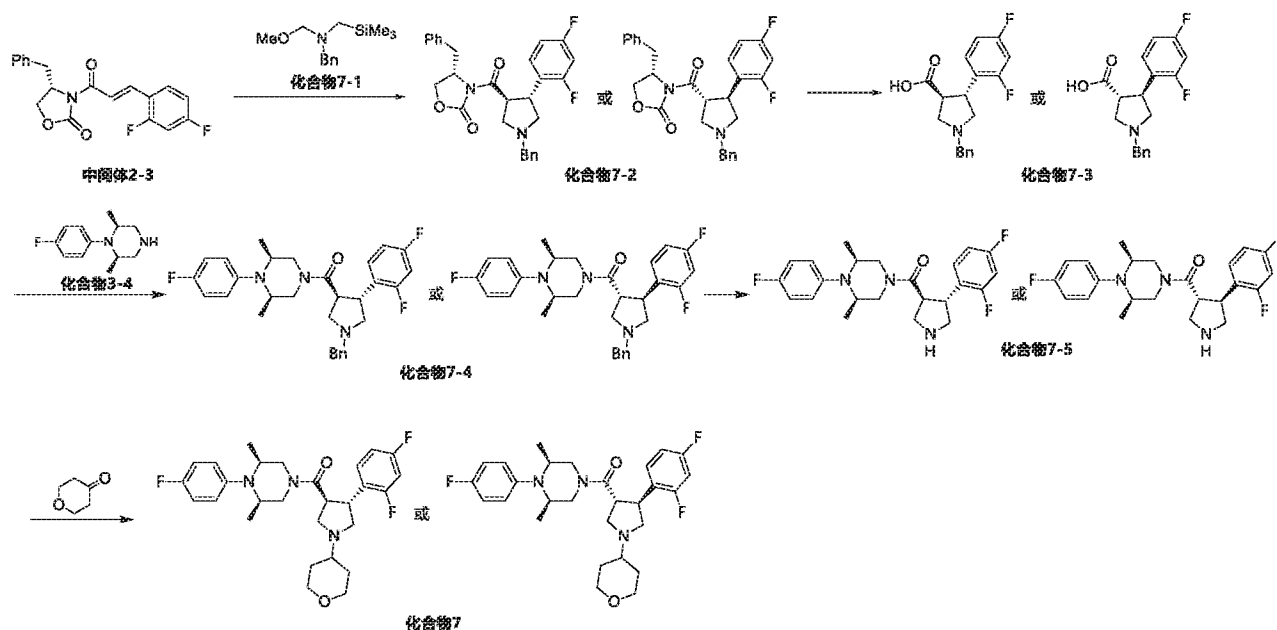
向反应瓶中加入化合物 6-2 的盐酸盐(94 mg, 494.00 μ mol, 1 eq), 中间体 2(139.96 mg, 494.00 μ mol, 1 eq)和二氯甲烷(2 mL), 然后加入三乙胺(249.94 mg, 2.47 mmol, 5 eq)和浓度 50%的三正丙基磷酸酐乙酸乙酯溶液(471.54 mg, 741.00 μ mol, 1.5 eq), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入 20mL 水和 20mL 二氯甲烷, 静置分层后水相用二氯甲烷萃取(20mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC 分离纯化(色谱柱: Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μ m; 流动相: [水(HCl)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%, 10min)得到化合物 6 的盐酸盐。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30-7.39(m, 1H), 7.21(br d, 2H, J=7.6 Hz), 7.08(br d, 1H, J=6.4 Hz), 6.9-7.0(m, 2H), 6.6-6.9(m, 2H), 4.2-4.5(m, 1H), 3.8-4.0(m, 1H), 3.5-3.7(m, 1H), 3.10-3.35(m, 1H), 3.0-3.2(m, 2H), 2.3-3.0(m, 6H), 1.06(br s, 9H), 0.4-0.7(m, 6H)。MS m/z(ESI): 456.4 [M+H]⁺。

实施例 7



化合物 7

合成路线:



步骤 1: 化合物 7-2 的合成

向反应瓶中加入**中间体 2-3**(2.0 g, 5.83 mmol, 1 eq), **化合物 7-1**(1.66 g, 6.99 mmol, 1.2 eq)和 DCM(20 mL), 在 25°C下缓慢滴加 TFA(132.84 mg, 1.17 mmol, 86.26 μ L, 0.2 eq), 滴加完毕反应液在 25°C搅拌 1 小时。反应结束后将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中(20mL)搅拌 10 分钟后, 静置分层, 水相用二氯甲烷萃取(100mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过硅胶柱色谱分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 5:1), 得到**化合物 7-2**。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.28(m, 5H), 7.19-7.20(m, 4H), 7.07-7.19(m, 2H), 6.70-6.78(m, 2H), 4.60-4.61(m, 1H), 4.07-4.18(m, 4H), 3.56-3.68(m, 2H), 3.04-3.17(m, 3H), 2.67-2.71(m, 3H)。

步骤 2: 化合物 7-3 的合成

向反应瓶中加入**化合物 7-2**(1.3 g, 2.73 mmol, 1 eq)和 THF(13 mL), 然后在 0°C加入一水氢氧化锂(343.42 mg, 8.18 mmol, 3.0 eq)和 H₂O(6 mL), 反应液在 25°C搅拌 4 小时。将反应液减压浓缩至干, 加入水(50 mL)和乙酸乙酯(30 mL \times 3)萃取, 水相用 2N 盐酸调节至 pH=2, 减压浓缩, 残存物加入二氯甲烷(50 mL)溶解和过滤, 滤液减压浓缩得到**化合物 7-3**粗品, 不经进一步纯化直接用于下一步。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.57(br d, J =7.2 Hz, 2 H), 7.38-7.47(m, 4 H), 6.73 - 6.84(m, 2 H), 4.39(s, 2 H), 4.10 - 4.34(m, 1H), 3.67-3.74(m, 3H), 3.26 -3.54(m, 2 H)。

步骤 3: 化合物 7 的合成

向反应瓶中加入**化合物 3-4**的盐酸盐(131.11 mg, 535.72 μ mol, 1.0 eq), **化合物 7-3**(170 mg, 535.72 μ mol, 1.0 eq)和 DCM(5 mL), 然后加入三乙胺(271.05 mg, 2.68 mmol, 372.83 μ L, 5 eq)和浓度 50%的三正丙基磷酸酐乙酸乙酯溶液(511.37 mg, 803.58 μ mol, 1.5 eq), 反应液在 25°C搅拌 1 小时。向反应液中加入 10 mL 水和

20mL 二氯甲烷，静置分层后水相用二氯甲烷萃取(20mL×3)，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品，通过硅胶柱层析(石油醚：乙酸乙酯=1:0 ~ 1:1)，纯化得到**化合物 7-4**。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz)δ 7.4-7.5(m, 1H), 7.3(m, 2H), 7.20-7.26(m, 2H), 7.2(m, 1H), 6.9-7.0(m, 4H), 6.7-6.8(m, 1H), 6.6-6.7(m, 1H), 4.48(ddd, *J*=2.4, 7.2, 10 Hz, 1H), 3.9-4.0(m, 1H), 3.6-3.8(m, 2H), 3.4-3.5(m, 1H), 3.2-3.4(m, 1H), 3.0-3.2(m, 1H), 2.8-3.0(m, 3H), 2.4-2.7(m, 4H), 0.40-0.66(m, 6H)。

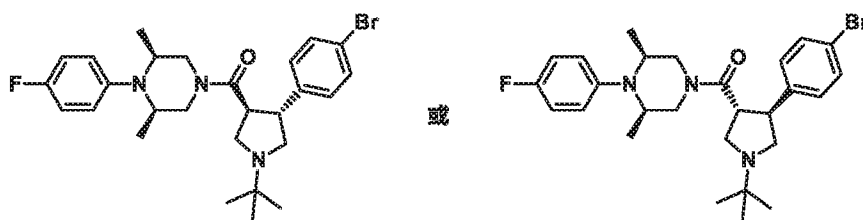
步骤 4: **化合物 7-5** 的盐酸盐的合成

向反应瓶中加入湿 Pd/C(0.3 g, 10% 钯含量)和无水甲醇(20 mL)，然后加入**化合物 7-4**(170 mg, 334.92 μmol, 1 *eq*)和浓盐酸(0.5 mL)，在 40 psi H₂ 氛围中 40°C 搅拌 3 小时。将反应液通过硅藻土过滤，滤饼用甲醇洗涤(30mL×2)，滤液减压浓缩得到**化合物 7-5** 的盐酸盐粗产品，不经纯化直接用于下一步。MS *m/z*(ESI): 418.2 [M+H]⁺。

步骤 5: **化合物 7** 的合成

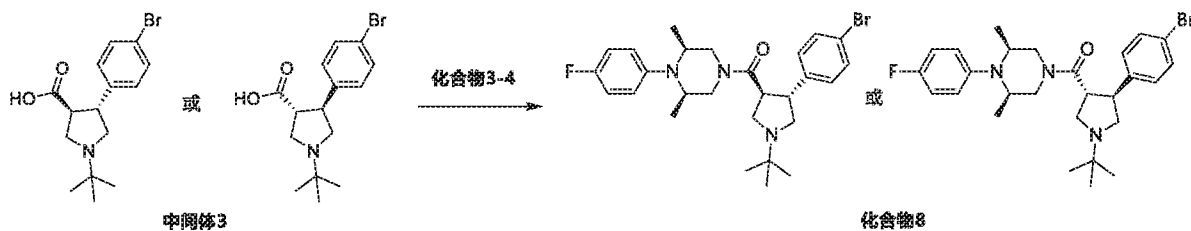
向反应瓶中加入**化合物 7-5** 的盐酸盐(152 mg, 334.86 μmol, 1 *eq*)，四氢吡喃-4-酮(67.05 mg, 669.71 μmol, 61.51 μL, 2 *eq*)，三乙胺(67.77 mg, 669.71 μmol, 93.22 μL, 2 *eq*)，DCM(10 mL)和 AcOH(0.1 mL)，反应液在 25°C 搅拌 2 小时后，加入 NaBH(OAc)₃(106.45 mg, 502.28 μmol, 1.5 *eq*)，反应液在 25°C 继续搅拌 16 小时。向反应液中加入 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液，二氯甲烷萃取(10 mL×3)，合并有机相并用无水硫酸钠干燥减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC 分离纯化(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10μm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 45%-75%, 10min)，得到**化合物 7**。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 7.38 - 7.55(m, 1 H), 6.93 - 7.11(m, 4 H), 6.71 - 6.92(m, 2 H), 4.49 - 4.63(m, 1 H), 3.89 - 4.06(m, 3 H), 3.49 - 3.65(m, 1 H), 3.29 - 3.47(m, 3 H), 3.10 - 3.24(m, 1 H), 2.68 - 3.08(m, 5.5 H), 2.30 - 2.58(m, 2.5 H), 1.82(br d, *J*=11.0 Hz, 2 H), 1.62(br t, *J*=11.5 Hz, 2 H), 0.44 - 0.77(m, 6 H)。MS *m/z*(ESI): 502.3 [M+H]⁺。

实施例 8



化合物 8

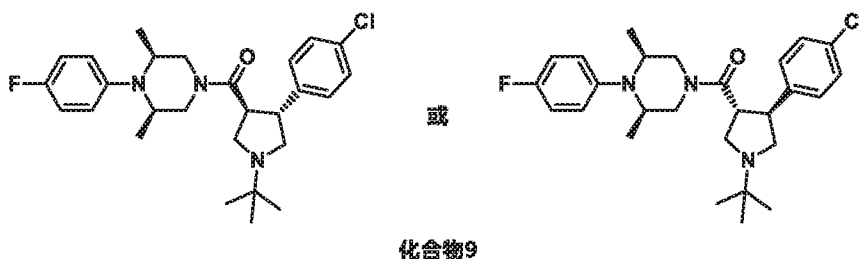
合成路线:



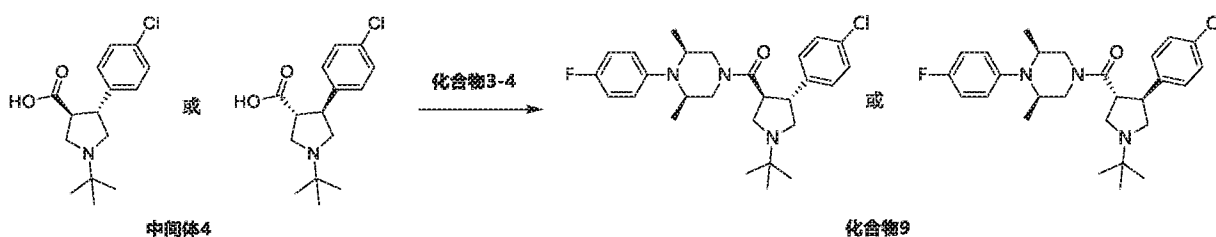
步骤 1: 化合物 8 的盐酸盐合成

向反应瓶中加入**化合物 3-4**的盐酸盐(90.02 mg, 367.84 μmol), **中间体 3**(200 mg, 367.84 μmol)和二氯甲烷(5 mL), 然后加入 TEA(186.11 mg, 1.84 mmol)和正丙基磷酸酐 50%乙酸乙酯溶液(351.12 mg, 551.76 μmol), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。反应结束后, 向反应液中加入 10mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 \times 10mL), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC(色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μm ; 流动相: [水(HCl)-乙腈]; 乙腈%: 1%-35%, 8min)分离纯化得到**化合物 8**的盐酸盐。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.8-12.0(m, 1H), 7.65(d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.50-7.56(m, 3H), 7.35-7.47(m, 3H), 4.41-4.55(m, 1H), 3.51-3.90(m, 11H), 1.38(s, 9H), 0.56-0.84(m, 6H). MS m/z (ESI): 516.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 9



合成路线:

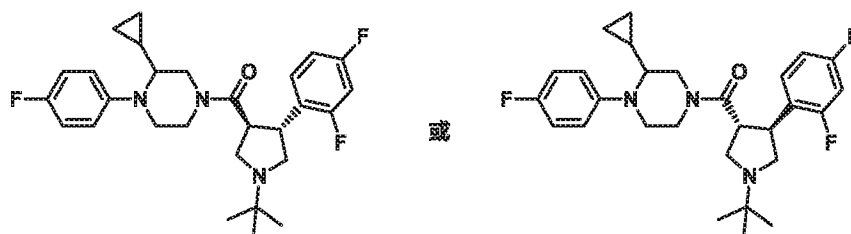


步骤 1: 化合物 9 的合成

向干燥的瓶子中加**中间体 4**(150 mg, 399.25 μmol), **化合物 3-4**的盐酸盐(97.71 mg, 399.25 μmol)和二氯甲烷(5 mL)溶液, 再加三乙胺(121.20 mg, 1.20 mmol)和三正丙基磷酸酐的乙酸乙酯溶液(381.10 mg, 598.88 μmol , 50%), 25°C 搅拌 12 小时。向反应液中加入 5 mL 水和 5 mL 二氯甲烷, 萃取 3 次, 有机相用无水硫酸钠干燥减压浓缩, 粗产品通过制备 HPLC 分离(色谱柱: Phenomenex C18 75*30mm*3 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 30%-80%, 8min)得到**化合物 9**。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.36 - 7.44(m, 3 H), 7.31(s, 1 H), 6.90 - 7.16(m, 4 H), 4.36 - 4.48(m, 1 H), 3.63 - 3.72(m, 1 H), 3.40 - 3.58(m, 2 H), 3.08

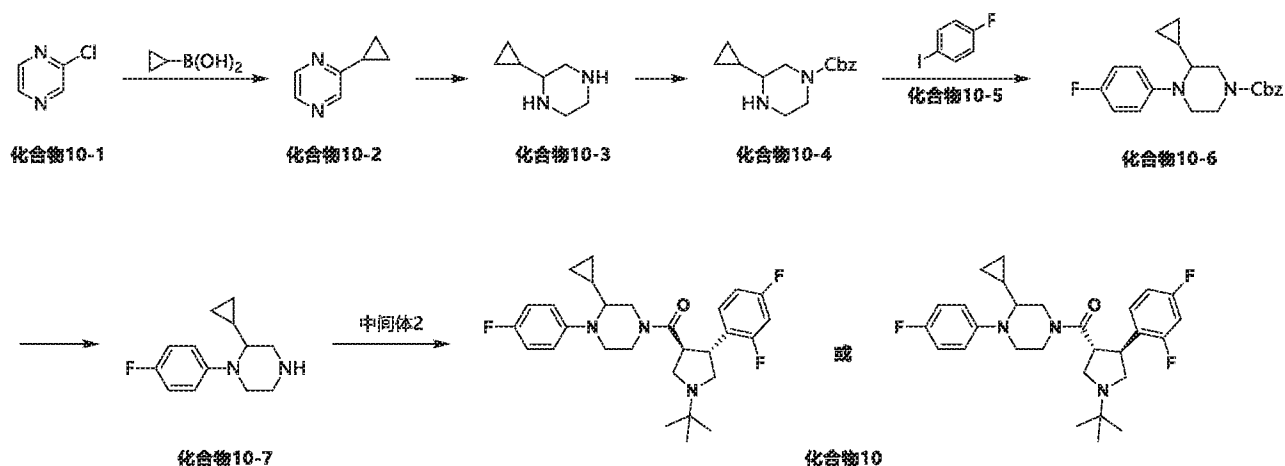
- 3.27(m, 2 H), 2.62 - 3.05(m, 3 H), 2.40 - 2.57(m, 2 H), 1.52 - 1.65(m, 1 H), 1.18(s, 9 H), 0.71(d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 0.62 - 0.69(m, 3 H), 0.46(d, $J = 6.4$ Hz, 2 H)。MS m/z (ESI): 472.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 10



化合物 10

合成路线:



步骤 1: 化合物 10-2 的合成

向反应瓶中加入**化合物 10-1**(2.0 g, 17.46 mmol, 1.56 mL, 1 *eq*)，环丙基硼酸(1.50 g, 17.46 mmol, 1 *eq*)和甲苯-H₂O(22 mL, 10:1)，然后加入 Cs₂CO₃(17.07 g, 52.39 mmol, 3 *eq*)，在 N₂ 氛围下加入 Pd(dppf)Cl₂(1.28 g, 1.75 mmol, 0.1 *eq*)，在 110°C 搅拌 16 小时。反应结束后减压浓缩，加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯静置分层，水相用乙酸乙酯萃取(3×10 mL)，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯= 1:0 至 10:1)，得到**化合物 10-2**。MS m/z (ESI): 121.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 10-3 的合成

向反应瓶中加入 PtO₂(75.60 mg, 332.91 μmol, 0.05 *eq*) 和乙酸(44 mL)，然后加入**化合物 10-2**(0.8 g, 6.66 mmol, 1 *eq*)，反应液在 H₂(15 PSI)氛围下 25°C 搅拌 16 小时。反应结束后将反应液通过硅藻土过滤，滤饼用甲醇洗涤(30 mL×2)，滤液减压浓缩得到**化合物 10-3** 的醋酸盐粗产品，不经纯化直接用于下一步。MS m/z (ESI): 127.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 10-4 的合成

向反应瓶中加入**化合物 10-3** 的醋酸盐粗产品(1.64 g, 8.81 mmol, 1 *eq*)和 1,4-二氧六环(50 mL)及 H₂O(25

mL), 然后在 0°C 加入碳酸氢钠(4.44 g, 52.83 mmol, 2.05 mL, 6 eq) 和氯甲酸苄酯(751.05 mg, 4.40 mmol, 625.88 μ L, 0.5 eq), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯(10 mL) 静置分层分液, 水相用乙酸乙酯萃取(3 \times 10 mL), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 1:1) 纯化得到**化合物 10-4**。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31-7.50(m, 6H), 5.10-5.18(m, 2H), 4.01-4.05(m, 2H), 2.91-2.97(m, 2H), 2.67-2.78(m, 2H), 1.77(br s, 1H), 0.71-0.75(m, 1H), 0.49-0.51(m, 2H), 0.18-0.30(m, 2H)。

步骤 4: 化合物 10-6 的合成

向反应瓶中加入**化合物 10-4**(500 mg, 1.92 mmol, 1 eq), **化合物 10-5**(852.75 mg, 3.84 mmol, 441.84 μ L, 2 eq), 叔丁醇钠(369.15 mg, 3.84 mmol, 2 eq) 和甲苯(5 mL), 在氮气氛围下加入二(三叔丁基磷)钯(196.31 mg, 384.13 μ mol, 0.2 eq), 反应液在 100°C 搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 加入 20 mL 二氯甲烷和 20 mL 水, 静置分层, 水相用二氯甲烷萃取(20 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到粗产品, 通过快速硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 5:1) 纯化得到**化合物 10-6**。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33-7.39(m, 5H), 6.95(br d, J=6.8 Hz, 4H), 5.13-5.23(m, 2H), 3.40-3.91(m, 4H), 3.00-3.30(m, 2H), 2.51-2.54(m, 1H), 0.89-0.90(m, 1H), 0.21-0.50(m, 1H), 0.18-0.20(m, 1H), -0.08-0.1(m, 1H), -0.28-0.26(m, 1H)。

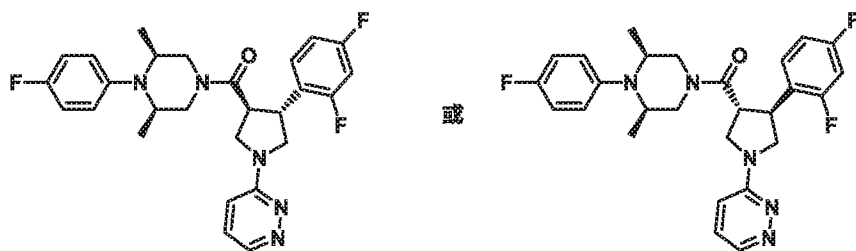
步骤 5: 化合物 10-7 的合成

向反应瓶中加入 Pd/C(0.3 g, 10% 钯含量) 和乙酸乙酯(20 mL), 然后加入**化合物 10-6**(0.15 g, 423.23 μ mol, 1 eq), 反应液在 H₂(15 psi) 氛围下在 25°C 搅拌 4 小时。将反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用甲醇洗涤(100 mL \times 2), 滤液减压浓缩得到**化合物 10-7** 粗产品, 不经纯化直接用于下一步。MS m/z(ESI): 221.1 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 10 的合成

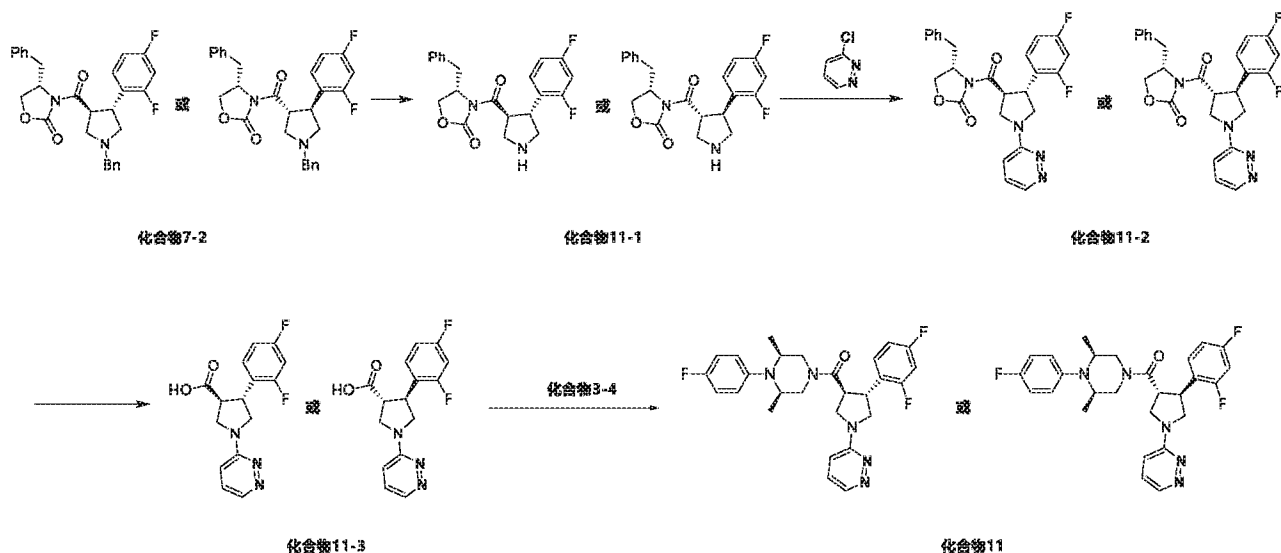
向反应瓶中加入**化合物 10-7**(81 mg, 367.71 μ mol, 1.0 eq), **中间体 2**(130.22 mg, 367.71 μ mol, 1 eq) 和二氯甲烷(3 mL), 然后加入三乙胺(186.04 mg, 1.84 mmol, 5 eq) 和 50% 三丙基磷酸酐乙酸乙酯溶液(350.99 mg, 551.56 μ mol, 1.5 eq), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。反应结束后加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷, 静置分层后水相用二氯甲烷萃取(20 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC 分离(色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \times 40mm \times 10 μ m; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 55%-75%, 8min) 纯化得到**化合物 10**。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.4-7.5(m, 1H), 6.9-7.0(m, 2H), 6.7-6.9(m, 4H), 3.8-4.1(m, 2H), 3.4-3.7(m, 4H), 3.1-3.3(m, 3H), 2.8-3.0(m, 3H), 2.2-2.5(m, 1H), 1.1-1.2(m, 9H), 0.6-0.9(m, 1H), -0.2-0.4(m, 3H), -0.4 - -0.2(m, 1H)。MS m/z(ESI): 486.3 [M+H]⁺。

实施例 11



化合物11

合成路线:



步骤 1: 化合物 11-1 的合成

向反应瓶中加入钨碳催化剂(1.0 g, 10% 钨含量)和甲醇(30 mL), 然后加入化合物 7-2(1.0 g, 2.10 mmol, 1 eq)和 2 mol/L 盐酸(0.5 mL), 在 H_2 (40 PSI)作用下在 40°C 搅拌 16 小时。将反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用甲醇洗涤(200 mL×2), 滤液减压浓缩得到化合物 11-1。MS m/z (ESI): 387.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 11-2 的合成

向反应瓶中加入化合物 11-1(500 mg, 1.29 mmol, 1 eq), 3-氯吡嗪盐酸盐(976.95 mg, 6.47 mmol, 5 eq) 和 DMSO(5 mL), 然后加入 *N,N*-二异丙基乙胺(1.00 g, 7.76 mmol, 1.35 mL, 6 eq)和氟化铯(196.56 mg, 1.29 mmol, 1 eq), 将反应液在 100°C 搅拌 16 小时, 反应结束后加入 150 mL 水, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相并用 100 mL 水洗涤, 然后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:0 至 0:1), 纯化得到化合物 11-2。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.51-8.52(m, 1H), 7.14-7.41(m, 5H), 7.00-7.01(m, 2H), 6.80-6.82(m, 2H), 6.57-6.59(m, 1H), 4.62-4.66(m, 2H), 4.04-4.27(m, 5H), 3.63-3.80(m, 2H), 3.06-3.10(m, 1H), 2.64-2.69(m, 1H)。MS m/z (ESI): 465.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 11-3 的合成

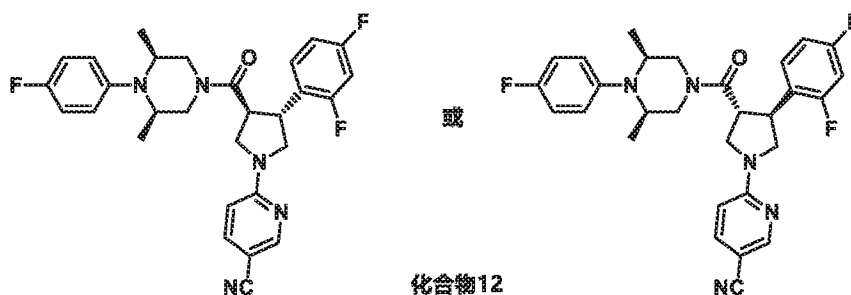
向反应瓶中加入化合物 11-2(110 mg, 236.83 μ mol, 1 eq)和四氢呋喃(4 mL), 然后在 0°C 加入一水合氢氧化锂(29.81 mg, 710.50 μ mol, 3.0 eq)和 H_2O (2 mL), 反应液在 25°C 搅拌 4 小时, 将反应液减压浓缩后加入水

(10 mL), 加入乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 水相用 2N 盐酸调节 pH~5 后直接减压浓缩, 得到**化合物 11-3**。不经进一步纯化直接用于下一步。MS m/z(ESI): 306.1 [M+H]⁺。

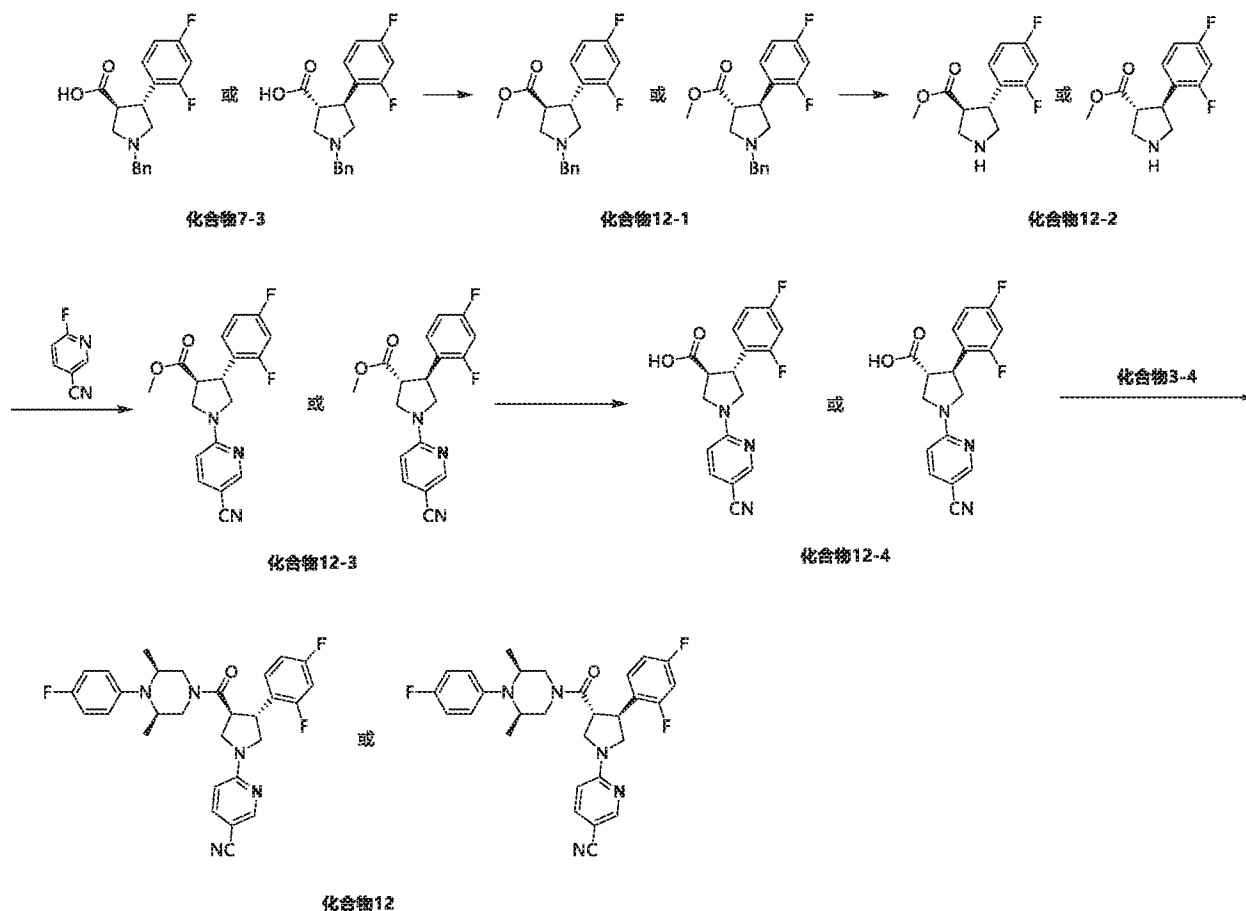
步骤 4: **化合物 11** 的合成

向反应瓶中加入**化合物 3-4**(100 mg, 480.14 μmol, 1 eq), **化合物 11-3**(146.58 mg, 480.14 μmol, 1.0 eq) 和 DCM(2 mL), 然后加入三乙胺(242.92 mg, 2.40 mmol, 334.15 μL, 5 eq)和三丙基磷酸酐的 50%乙酸乙酯溶液(458.31 mg, 720.20 μmol, 1.5 eq), 反应液在 25°C 搅拌 2 小时。向反应液中加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷, 静置分层后水相用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC 分离(色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 35%-65%, 8min)纯化得到**化合物 11**。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz)δ 8.59-8.61(m, 1H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.00-7.02(m, 1H), 6.95-6.98(m, 5H), 6.68-6.69(m, 1H), 4.54-4.57(m, 1H), 4.05-4.13(m, 3H), 3.69-3.90(m, 4H), 2.90-2.98(m, 2H), 2.17-2.7(m, 1H), 2.42-2.60(m, 1H), 0.65-0.77(m, 6H)。MS m/z(ESI): 496.3 [M+H]⁺。

实施例 12



合成路线:



步骤 1: 化合物 12-1 的合成

向反应瓶中加入**化合物 7-3**(1.2 g, 3.78 mmol, 1 eq), 甲苯(9 mL)和甲醇(1 mL), 将三甲基硅基重氮甲烷(2 M, 5.67 mL, 3 eq)滴加至溶液中, 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。向反应液滴加冰醋酸至无色, 直接减压浓缩后加入水(20 mL), 加入二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 收集有机相, 减压浓缩得到**化合物 12-1** 的醋酸盐粗品, 不经进一步纯化直接用于下一步。MS m/z(ESI): 332.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 12-2 的合成

向反应瓶中加入**化合物 12-1** 的醋酸盐(0.61 g, 1.56 mmol, 1 eq)和钨碳催化剂(1 g, 10% 钨含量), 然后加入甲醇(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL), 在 H₂(40 psi)氛围下 40°C 搅拌反应 4 小时。将反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用甲醇洗涤(200 mL×2), 滤液减压浓缩得到**化合物 12-2** 粗品。MS m/z(ESI): 242.0 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 12-3 的合成

向反应瓶中加入**化合物 12-2**(80 mg, 265.53 μmol, 1 eq), 2-氟-5-氰基吡啶盐酸盐(126.40 mg, 1.04 mmol, 5 eq), 然后加入甲苯(1 mL)和 *N,N*-二异丙基乙胺(1 mL), 80°C 微波搅拌 1 小时。反应液减压浓缩后加入水(20 mL), 加入二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 减压浓缩后粗品通过硅胶色谱柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10:0-2:1)得到**化合物 12-3**, MS m/z(ESI): 344.1 [M+H]⁺。

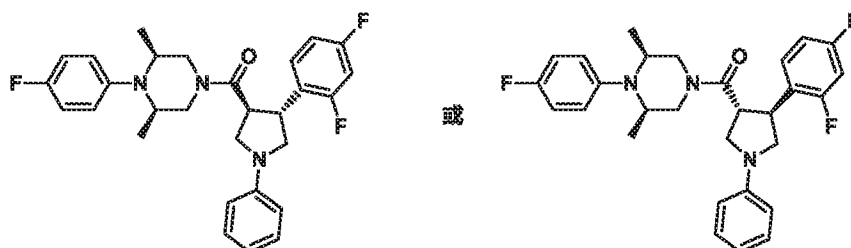
步骤 4: 化合物 12-4 的合成

向反应瓶中加入**化合物 12-3**(113 mg, 329.13 μmol , 1 *eq*)和四氢呋喃(3 mL), 然后在 0°C加入一水合氢氧化锂(41.43 mg, 987.40 μmol , 3.0 *eq*)和 H₂O(1.5 mL), 反应液在 25°C搅拌 4 小时。加入 10mL 水, 二氯甲烷(10 mL \times 3)萃取, 弃去有机相, 水相用 2M 稀盐酸调节 pH 到 2, 减压浓缩。所得固体用二氯甲烷: 甲醇=10:1 混合溶剂提取(10 mL \times 3), 过滤, 收集滤液并减压旋干得到**化合物 12-4**粗品, 不经进一步纯化直接用于下一步。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 - 8.48(m, 1H), 7.85(dd, *J* = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.50(m, 1H), 7.28 - 7.21(m, 1H), 7.13 - 7.07(m, 1H), 6.64(br d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.61(m, 6H)。MS *m/z*(ESI): 330.1 [M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 12 的合成

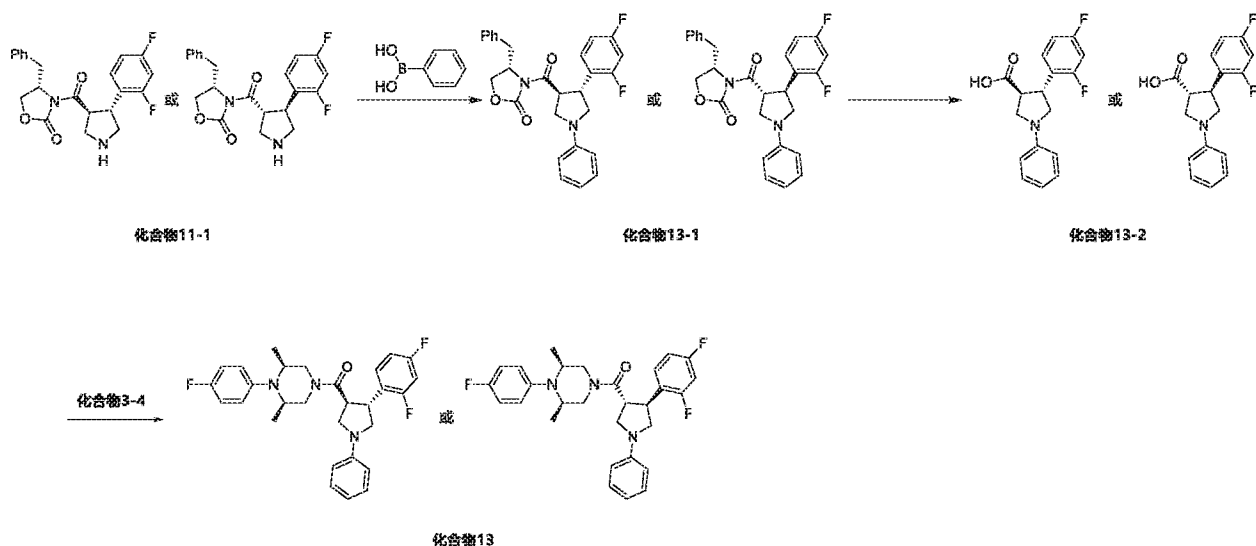
向反应瓶中加入**化合物 12-4**(80 mg, 242.94 μmol , 1 *eq*), **化合物 3-4**(83.94mg, 291.53 μmol , 1.2 *eq*)和二氯甲烷(1 mL), 然后加入三乙胺(122.92 mg, 1.21 mmol, 169.07 μL , 5 *eq*)和三正丙基磷酸酐的 50%乙酸乙酯溶液(231.90 mg, 364.41 μmol , 1.5 *eq*), 在 25°C搅拌 16 小时, 反应液减压浓缩, 粗产品通过制备 HPLC 分离纯化(色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10 μm ;流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈];乙腈%: 50%-80%,8min)得到**化合物 12**。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 - 8.48(m, 1H), 7.90 - 7.84(m, 1H), 7.67 - 7.45(m, 1H), 7.40 - 7.21(m, 1H), 7.20 - 7.06(m, 4H), 7.04 - 6.97(m, 1H), 6.70 - 6.61(m, 1H), 4.31 - 4.14(m, 1H), 4.12 - 3.92(m, 4H), 3.89 - 3.78(m, 1H), 3.67 - 3.43(m, 2H), 3.04 - 2.82(m, 2H), 2.64 - 2.55(m, 2H), 0.68 - 0.50(m, 6H)。MS *m/z*(ESI): 520.3 [M+H]⁺。

实施例 13



化合物13

合成路线:



步骤 1: 化合物 13-1 的合成

向反应瓶中加入二氯甲烷(20 mL), 依次加入**化合物 11-1**(600 mg, 1.55 mmol, 1 eq)、苯硼酸(378.67 mg, 3.11 mmol, 2 eq)、Cu(OAc)₂(564.08 mg, 3.11 mmol, 2 eq)和 三乙胺(1.26 g, 12.42 mmol, 1.73 mL, 8 eq), 反应液在 25°C下搅拌 6 小时。过滤, 用二氯甲烷(20mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩得到粗品。经过快速硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0~10:1)纯化得到**化合物 13-1**。MS m/z(ESI): 463.2 [M+H]⁺。

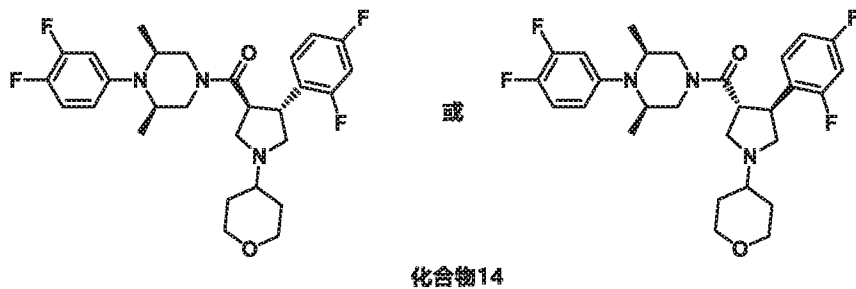
步骤 2: 化合物 13-2 的合成

向反应瓶中加入四氢呋喃(1 mL)和 H₂O(0.5 mL), 加入**化合物 13-1**(93 mg, 201.09 μmol, 1eq), 加入一水合氢氧化锂(25.31 mg, 603.26 μmol, 3 eq), 然后在 25°C下搅拌, 持续 2hr。将反应液减压浓缩, 加入 6mL 水, 加入乙酸乙酯(6 mL×3)进行萃取, 弃去有机相, 水相用 2mol/L 盐酸调节 pH~5 后浓缩至干。得到**化合物 13-2** 的盐酸盐, 不经进一步纯化, 直接用于下一步。MS m/z(ESI): 304.2 [M+H]⁺。

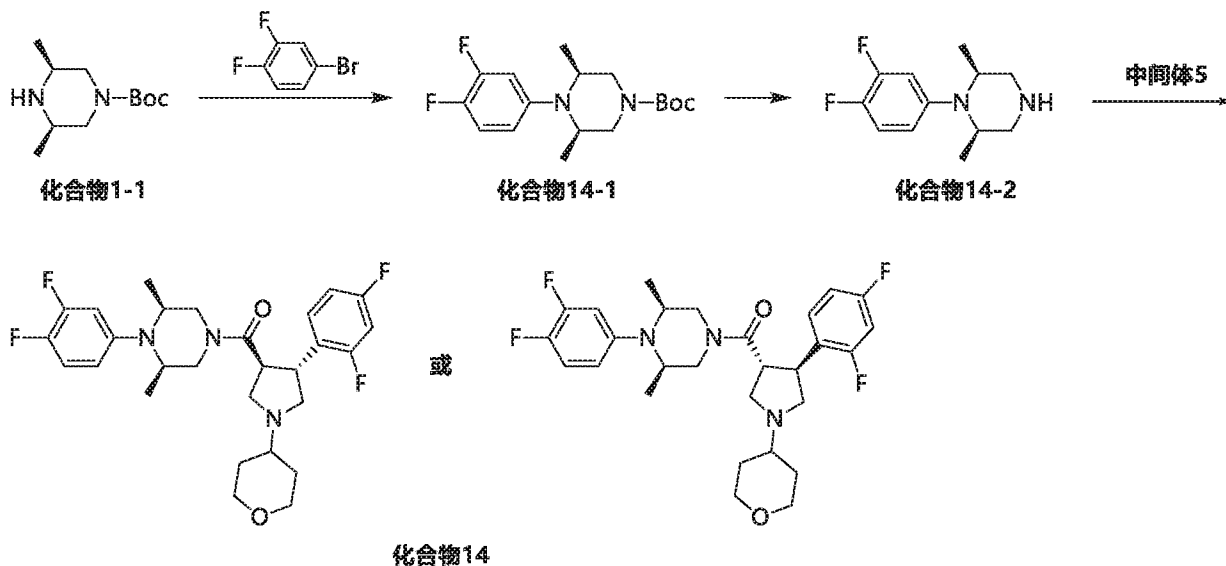
步骤 3: 化合物 13 的合成

向反应瓶中加入二氯甲烷(5 mL), 加入**化合物 13-2** 的盐酸盐(53 mg, 174.74 μmol), **化合物 3-4**(53.46 mg, 205.33 μmol, 1.18 eq), 三乙胺(88.41 mg, 873.71 μmol, 121.61 μL, 5 eq)和三正丙基磷酸酐的 50%乙酸乙酯溶液(166.80 mg, 262.11 μmol, 1.5 eq), 反应在 25°C搅拌 16 小时。加入 10mL 水和 10mL 二氯甲烷萃取, 合并有机相加入无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过 HPLC 分离纯化(色谱柱: Phenomenex C18 80*40mm*3μm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 40%-70%, 8min)得到**化合物 13**。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.24(m, 3H), 7.08 – 6.75(m, 7H), 6.62 – 6.59(m, 2H), 4.58 – 4.51(m, 1H), 4.25 – 4.09(m, 1H), 3.81 – 3.61(m, 6H), 3.05 – 2.81(m, 2H), 2.62 – 2.15(m, 2H), 0.81 – 0.61(m, 6H)。MS m/z(ESI): 494.3 [M+H]⁺。

实施例 14



合成路线:



步骤 1: 化合物 14-1 的合成

向反应瓶中加入**化合物 1-1**(0.5 g, 2.33 mmol, 1 eq), 4-溴-1,2-二氟苯(540.32 mg, 2.80 mmol, 1.2 eq) 和四氢呋喃(10 mL), 在 0°C、氮气氛围下缓慢加入 KHMDS 溶液(1 M, 2.80 mL, 1.2 eq), 反应液缓慢升温至 25°C 并持续搅拌 4 小时。反应液减压旋干, 加入 30mL 水, 二氯甲烷(20mL×3)萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 经过硅胶柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=100: 1-20: 1)得到**化合物 14-1**。MS m/z(ESI): 327.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 14-2 的合成

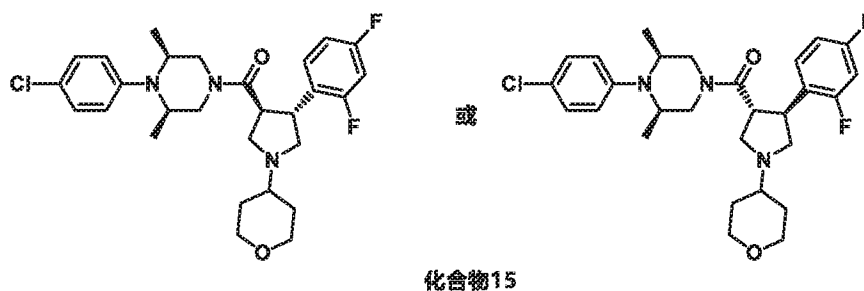
向反应瓶中加入**化合物 14-1**(750 mg, 2.30 mmol, 1 eq) 和二氯甲烷(3 mL), 然后在 0°C 加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(4 M, 11.49 mL, 20 eq), 反应液在 25°C 搅拌 4 小时。将反应液减压浓缩, 得到**化合物 14-2** 的盐酸盐, 不经进一步纯化直接用于下一步。¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 9.71 - 9.21(m, 1H), 7.52 - 7.36(m, 1H), 7.34 - 7.16(m, 1H), 7.14 - 6.94(m, 1H), 3.49 - 2.65(m, 6H), 0.89 - 0.53(m, 6H)。MS m/z(ESI): 227.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 14 的合成

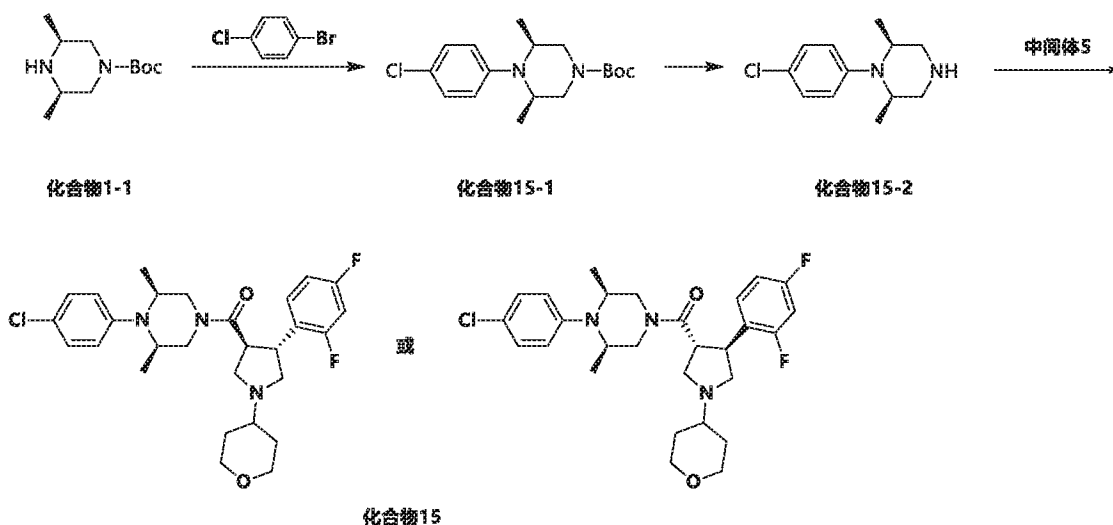
向反应瓶中加入**化合物 14-2** 的盐酸盐(150 mg, 448.09 μmol, 1 eq), **中间体 5**(220.73 mg, 537.71 μmol, 1.2 eq), 三乙胺(226.71 mg, 2.24 mmol, 311.84 μL, 5 eq), 三丙基磷酸酐的 50%乙酸乙酯溶液(427.72 mg, 672.13

μmol , 1.5 *eq*)和二氯甲烷(4 mL), 然后在 25°C 搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 粗产品经制备 HPLC 分离纯化(色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]:乙腈%: 40%-75%, 8min)得到**化合物 14**。¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 - 7.51(m, 1H), 7.37 - 7.26(m, 1H), 7.23 - 7.02(m, 3H), 6.83(br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.97(m, 1H), 3.95 - 3.79(m, 3H), 3.69 - 3.61(m, 1H), 3.54 - 3.39(m, 1H), 3.32 - 3.25(m, 2H), 3.23 - 3.04(m, 3H), 3.03 - 2.89(m, 2H), 2.83 - 2.58(m, 3H), 2.34 - 2.27(m, 1H), 1.77(br s, 2H), 1.47 - 1.32(m, 2H), 0.72(dd, *J* = 4.6, 5.6 Hz, 3H), 0.64(dd, *J* = 6.1, 12.6 Hz, 3H)。MS *m/z*(ESI): 520.3 [M+H]⁺。

实施例 15



合成路线:



步骤 1: 化合物 15-1 的合成

向干燥的瓶子中加入**化合物 1-1**, 对氯溴苯(1.34 g, 5.60 mmol, 1.2 *eq*), 叔丁醇钠(896.86 mg, 9.33 mmol, 2 *eq*)和甲苯(10 mL), 在氮气氛围下加入二(三叔丁基膦)钼(476.94 mg, 933.26 μmol , 0.2 *eq*), 并在 110 °C 搅拌反应 20 小时。冷却到室温后使用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩, 粗产品使用快速硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:0~9:1)分离纯化, 得到**化合物 15-1**。MS *m/z*(ESI): 325.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 15-2 的合成

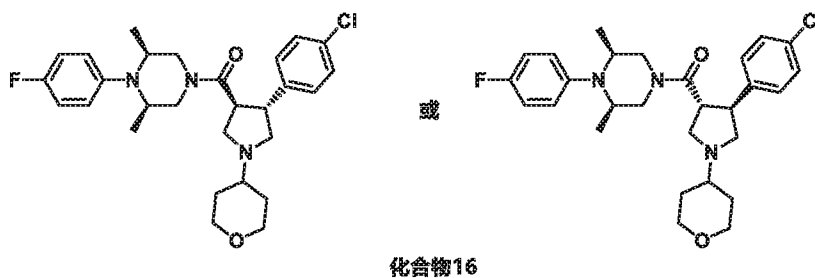
向干燥的瓶子中加入**化合物 15-1**(255 mg, 400.35 μmol)和二氯甲烷(5 mL), 搅拌溶解。冷却到 0°C 加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(4 M, 5 mL), 并在 20°C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩得到**化合物 15-2**的盐

酸盐。MS m/z (ESI): 225.1 $[M+H]^+$ 。

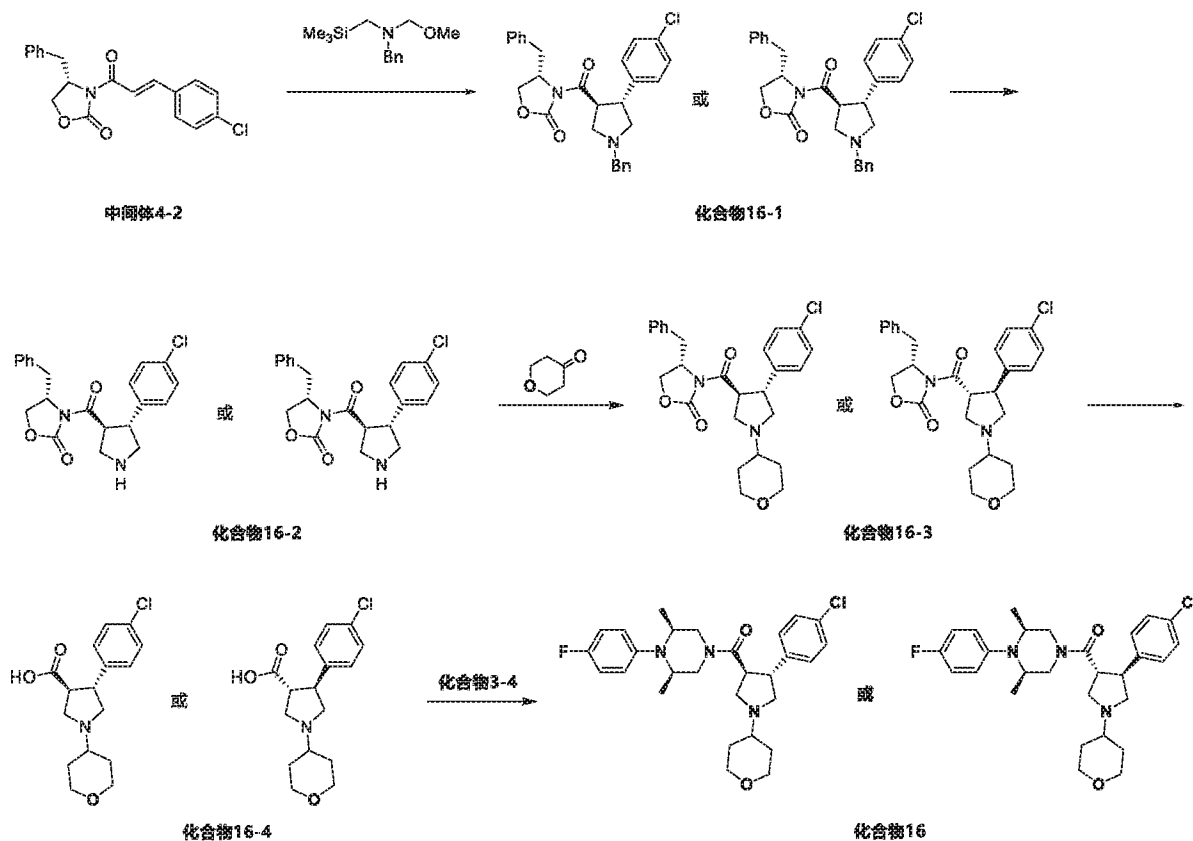
步骤 3: 化合物 15 的合成

向干燥的瓶子中加**中间体 5**(166.62 mg, 497.72 μmol), **化合物 15-2** 盐酸盐(200 mg, 497.72 μmol , 1 eq), 二氯甲烷(2 mL) 最后加三乙胺(151.09 mg, 1.49 mmol, 3 eq) 和 三丙基磷酸酐的 50%乙酸乙酯溶液(475.10 mg, 746.58 μmol , 1.5 eq), 20 °C 搅拌反应 12 小时, 加入 10 mL 水, 用(5 mL \times 3)二氯甲烷萃取水相 3 次, 合并有机相, 干燥减压浓缩得到粗品, 再通过制备 HPLC 纯化(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100 \times 30mm \times 10 μm ; 有机相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 40%-60%, 8min)得到**化合物 15**。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.43 - 7.53(m, 1 H), 7.28(s, 1 H), 6.98(dd, J = 16.0, 8.4 Hz, 2 H), 6.75 - 6.91(m, 2 H), 4.39 - 4.49(m, 1 H), 3.91 - 4.01(m, 3 H), 2.80 - 3.59(m, 12 H), 2.44 - 2.73(m, 3 H), 1.83(br d, J = 11.6 Hz, 2 H), 1.26 - 1.29(m, 1 H), 0.72 - 0.77(m, 3 H), 0.53 - 0.68(m, 3 H)。MS m/z (ESI): 518.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 16



合成路线:



步骤 1: 化合物 16-1 的合成

向反应瓶中加入**中间体 4-2**(1.6 g, 4.68 mmol, 1 eq), N-甲氧基甲基-N-(三甲基硅甲基)苄胺(1.67 g, 7.02 mmol, 1.5 eq)和二氯甲烷(16 mL), 在 25°C缓慢滴加三氟乙酸(266.88 mg, 2.34 mmol, 173.30 μL , 0.5 eq), 滴加完毕反应液在 25°C搅拌 16 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中(20 mL)搅拌 10 分钟后, 静置分层, 水相用二氯甲烷萃取(100 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 1:0 ~ 5:1)得到**化合物 16-1**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 - 7.32(m, 5H), 7.21 - 7.27(m, 7H), 7.04 - 7.25(m, 2H), 4.64-4.66(m, 1H), 4.01 - 4.22(m, 4H), 3.60 - 3.73(m, 2H), 3.12 - 3.20(m, 3H), 2.66 - 2.75(m, 3H)。MS m/z(ESI): 475.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 化合物 16-2 的合成

向反应瓶中加入钨碳催化剂(0.3 g, 10%钨含量)和乙酸乙酯(15 mL), 然后加入**化合物 16-1**(500 mg, 1.05 mmol, 1 eq), 溴化锌(237.06 mg, 1.05 mmol, 52.68 μL , 1 eq), 反应液在 H_2 (15 Psi)氛围下在 40°C搅拌 16 小时。将反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用甲醇洗涤(200 mL \times 2), 滤液减压浓缩得到**化合物 16-2**粗产品, 不经纯化直接用于下一步。MS m/z(ESI): 385.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 化合物 16-3 的合成

向反应瓶中加入**化合物 16-2**(0.4 g, 1.04 mmol, 1 eq), 四氢吡啶-4-酮(208.11 mg, 2.08 mmol, 190.93 μL , 2 eq), 三乙胺(210.34 mg, 2.08 mmol, 289.33 μL , 2 eq), 二氯甲烷(10 mL)和醋酸(0.1 mL), 反应液在 25°C搅拌

2 小时后, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (330.42 mg, 1.56 mmol, 1.5 eq), 反应液在 25°C 继续搅拌 16 小时。向反应液中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇= 1:0 至 10:1)得到**化合物 16-3**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.31(m, 7H), 7.02-7.05(m, 2H), 4.70-4.72(m, 1H), 4.14-4.24(m, 3H), 3.97-4.01(m, 3H), 3.30-3.41(m, 2H), 3.23-3.25(m, 3H), 2.80-2.89(m, 1H), 2.69-2.78(m, 2H), 2.38-2.44(m, 1H), 1.78-1.81(m, 2H), 1.61-1.75(m, 2H)。MS m/z (ESI): 469.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

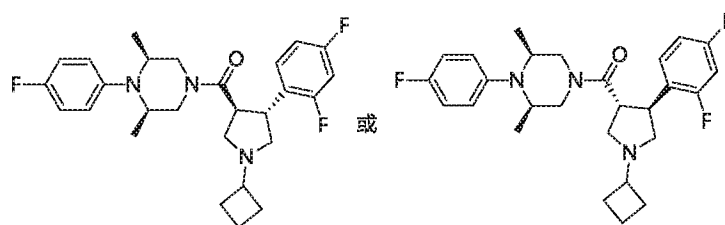
步骤 4: 化合物 16-4 的合成

向反应瓶中加入**化合物 16-3**(96 mg, 204.70 μmol , 1 eq)和四氢呋喃(4 mL), 然后在 0°C 加入一水合氢氧化锂(25.77 mg, 614.11 μmol , 3.0 eq)和水(2 mL), 反应液在 25°C 搅拌 16 小时, 将反应液直接减压浓缩后加入水(10 mL), 加入乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 水相用 2N 盐酸调节 pH~2 后直接减压浓缩得到**化合物 16-4**粗产品, 不经进一步纯化直接用于下一步。MS m/z (ESI): 310.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5: 化合物 16 的合成

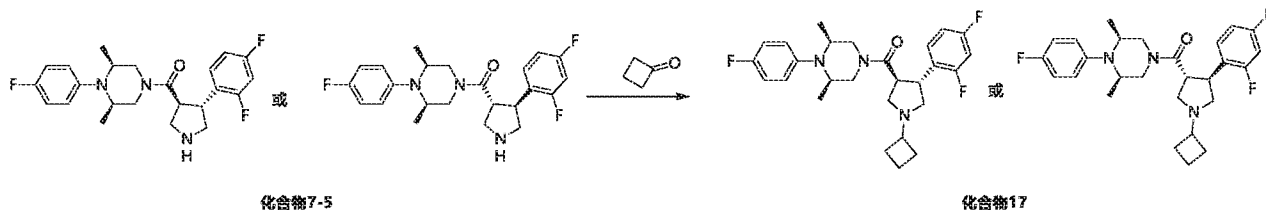
向反应瓶中加入**化合物 16-4**(63 mg, 203.37 μmol , 1.0 eq), **化合物 3-4**的盐酸盐(68.62 mg, 244.04 μmol , 1.2 eq)和二氯甲烷(5 mL), 然后加入三乙胺(102.89 mg, 1.02 mmol, 141.53 μL , 5 eq)和三丙基磷酸酐的 50% 乙酸乙酯溶液(194.12 mg, 305.05 μmol , 1.5 eq), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷, 静置分层后水相用二氯甲烷萃取(100 mL×3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 通过制备 HPLC 分离纯化(色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 40%-75%, 8min)得到**化合物 16**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.20 - 7.28(m, 4H), 6.88 - 6.92(m, 4H), 4.44 - 4.50(m, 1H), 3.93(br s, 2H), 3.59- 3.80(m, 1H), 3.32 - 3.50(m, 3H), 3.00-3.28(m, 2H), 2.50 - 2.85(m, 5H), 2.35 - 2.41(m, 2H), 1.92-2.19(m, 1H), 1.65-1.82(m, 2H), 1.52-1.60(m, 1H), 1.45-1.48(m, 1H), 0.56-0.65(m, 4H), 0.39(d, $J = 6.0$ Hz, 2H)。MS m/z (ESI): 500.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 17



化合物 17

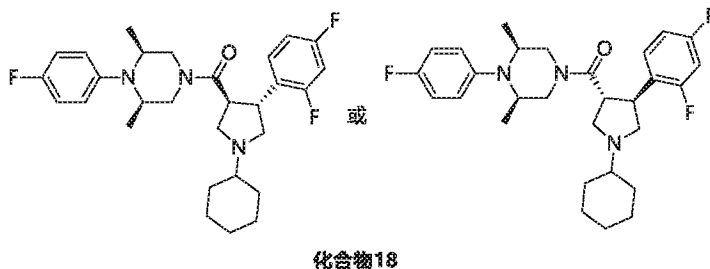
合成路线:



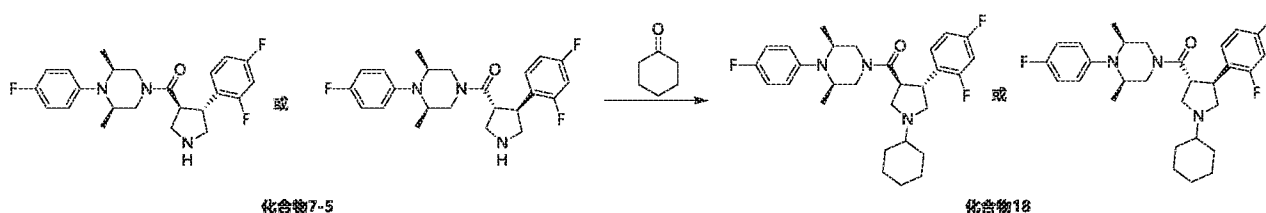
步骤 1: 化合物 17 的合成

向干燥的瓶子中加入**化合物 7-5** (300 mg)、环丁酮 (90.66 mg, 1.29 mmol, 96.65 μ L)、二氯甲烷(10 mL)和醋酸 (0.3 mL), 搅拌 2 小时后, 再加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (205.61 mg, 970.14 μ mol), 保持 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 10 小时。向反应液中加入 10 mL 二氯甲烷和 10 mL 水, 水相再用二氯甲烷 (10 mL \times 2) 提取 2 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 通过制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100 \times 30mm \times 10 μ m; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 50%-80%, 8min), 得到**化合物 17**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) = 7.55 - 7.40 (m, 1H), 7.11-6.94 (m, 4H), 6.92 - 6.69 (m, 2H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 3.65 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.28 (m, 1H), 3.16 - 2.68 (m, 8H), 2.58-2.42 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 4H), 1.84 - 1.66 (m, 2H), 0.76 - 0.68 (m, 3H), 0.67 - 0.48 (m, 3H). MS m/z (ESI): 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 18



合成路线:

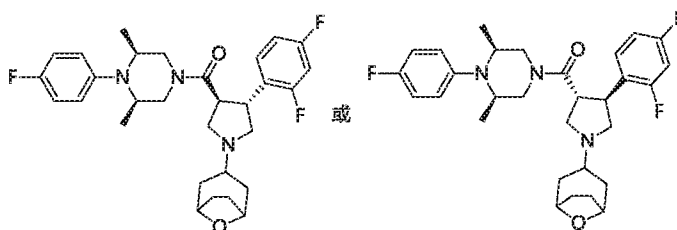


步骤 1: 化合物 18 的合成

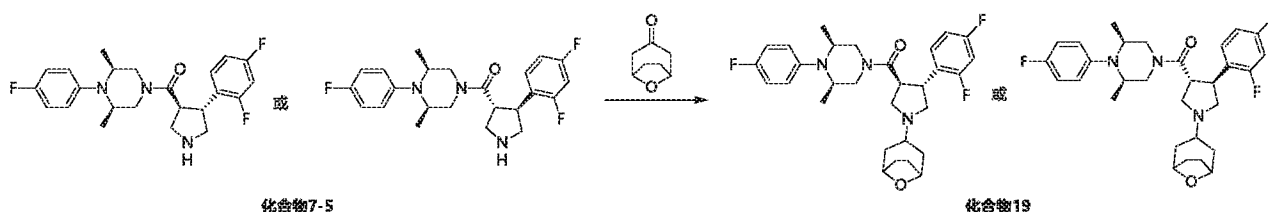
将**化合物 7-5** 100 mg 和环己酮 (42.32 mg, 431.17 μ mol, 44.68 μ L) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入醋酸(0.3 mL)搅拌 2 小时, 再加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (68.54 mg, 323.38 μ mol), 保持 20 $^{\circ}\text{C}$ 继续搅拌 10 小时, 向反应液中加入 10 mL 二氯甲烷和 10 mL 水萃取分液, 水相再用二氯甲烷 (10 mL \times 2) 提取 2 次。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 通过制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱: Phenomenex C18 80 \times 40mm \times 3 μ m; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 40%-75%, 8min), 得到**化合物 18**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298

K) δ (ppm) = 7.58 - 7.40 (m, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 4H), 6.93 - 6.70 (m, 2H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.10 - 3.91 (m, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 1H), 3.46 - 2.18 (m, 10H), 2.01 - 1.65 (m, 5H), 1.38 - 1.15 (m, 5H), 0.75 - 0.68 (m, 3H), 0.67 - 0.48 (m, 3H)。MS m/z (ESI): 500.3 [M+H]⁺。

实施例 19



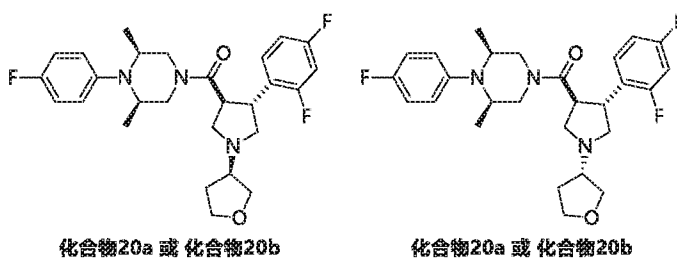
合成路线:



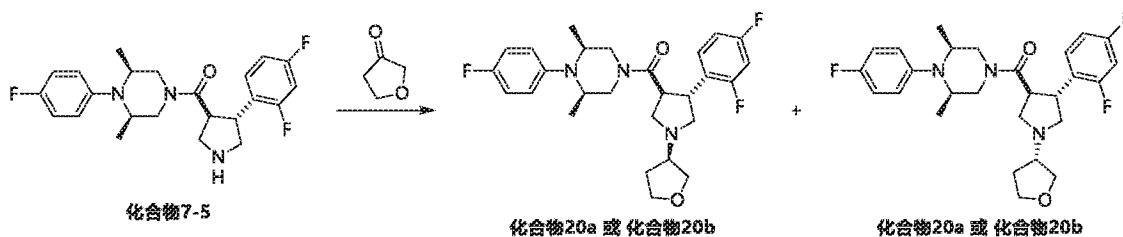
步骤 1: 化合物 19 的合成

将化合物 7-5 300 mg, 8-氧代-双环[3,2,1]辛烷-3-酮 (122.39 mg, 970.14 μ mol, 1.23 mL) 溶于 DCM (10 mL) 和 AcOH (0.3 mL) 中, 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时后, 加入 NaBH(OAc)₃ (205.61 mg, 970.14 μ mol), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时。向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取 (10 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥减压浓缩得到粗产品。粗产品通过快速硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯= 1:1 至 0:1) 纯化得到化合物 19。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 7.44-7.45(m, 1H), 6.97-7.05 (m, 4H), 6.79-6.89 (m, 2H), 4.48-4.58 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.78-4.00 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.08-3.20(m, 1H), 2.75-2.95 (m, 5H), 2.42-2.60 (m, 2H), 1.70-2.42(m, 9H), 0.63 - 0.73 (m, 4H), 0.45-0.46 (m, 2H)。MS m/z (ESI): 528.1 [M+H]⁺。

实施例 20



合成路线:



步骤 1: 化合物 20a 和化合物 20b 的合成

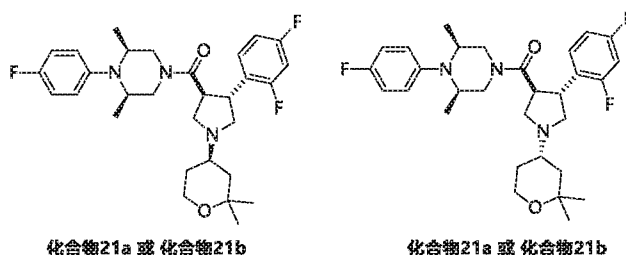
将化合物 7-5 500mg 和 3-四氢呋喃酮 (139.20 mg, 1.62 mmol, 1.23 mL 溶于 DCM (10 mL) 和 AcOH (1 mL), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时后, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (342.69 mg, 1.62 mmol, 1.5 eq), 反应液在 25°C 搅拌 16 小时。向反应液中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取 (30 mL×3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱: C18 (250×50mm×10 μm); 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 45%-65%, 10min) 后, 再次进行 SFC 分离 (色谱柱: Phenomenex-Cellulose-2 (250mm×30mm, 10 μm); 流动相: [超临界 CO_2 -甲醇(含 0.1% 氨水)]; 甲醇(含 0.1% 氨水) %: 30%-30%, 5min) 得到化合物 20a 和化合物 20b

SFC 分析方法: 色谱柱: Lux Cellulose-2, 50×4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: [超临界 CO_2 -甲醇(含 0.1% 异丙胺)]; 甲醇(含 0.1% 异丙胺) %: 50%-50%, 3min。

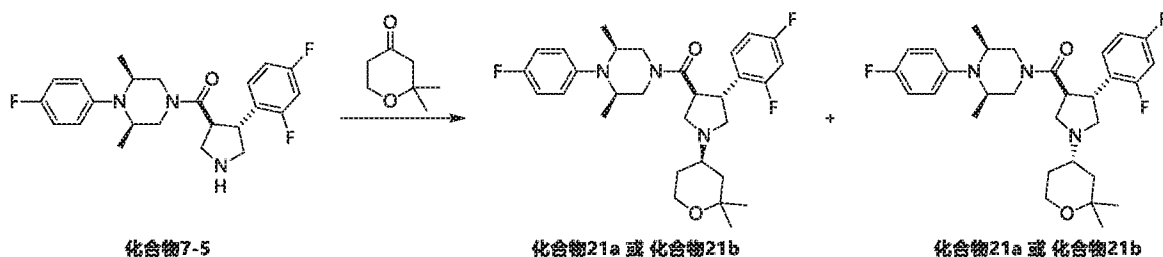
化合物 20a(保留时间=1.102 min, *ee* = 99.7%): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.45- 7.52 (m, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 4H), 6.74 - 6.86 (m, 2H), 4.51 - 4.56 (m, 1H), 4.67 - 3.96 (m, 5H), 3.01 - 3.59 (m, 4H), 2.76 - 2.99 (m, 5H), 2.30 - 2.55 (m, 2H), 1.86-2.20 (m, 2H), 0.62-0.72 (m, 4H), 0.47-0.49 (m, 2H). MS *m/z* (ESI): 488.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 20b(保留时间=1.236 min, *ee* = 99.5%): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.49 - 7.51 (m, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 4H), 6.74 - 6.86 (m, 2H), 4.51 - 4.56 (m, 1H), 4.67 - 3.96 (m, 5H), 3.01 - 3.59 (m, 4H), 2.76 - 2.99 (m, 5H), 2.30 - 2.55 (m, 2H), 1.86-2.20 (m, 2H), 0.62-0.72 (m, 4H), 0.47-0.48 (m, 2H). MS *m/z* (ESI): 488.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 21



合成路线:



步骤 1: 化合物 21a 和化合物 21b 的合成

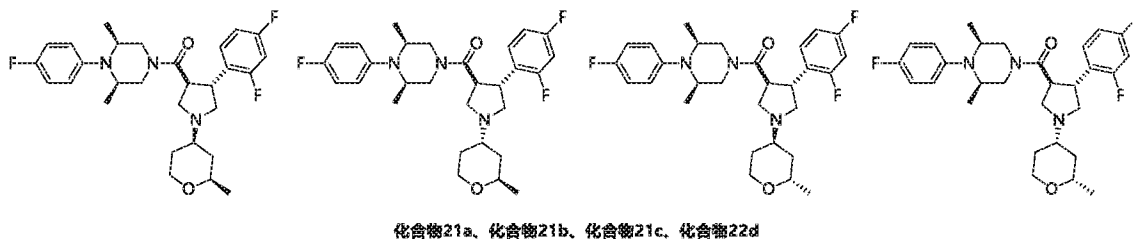
将**化合物 7-5** (500mg) 和 2,2-二甲基四氢吡喃-4-酮 (207.24 mg, 1.62 mmol, 1.23 mL, 1.5 eq) 溶于 DCM (10 mL) 和 AcOH (1 mL), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时后, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (342.69 mg, 1.62 mmol, 1.5 eq), 反应液在 25°C 搅拌 16 小时。向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取 (30 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱: C18 (250 \times 50mm \times 10 μ m); 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 50%-70%, 10min) 后, 再次进行 SFC 分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OX (250mm \times 30mm, 10 μ m); 流动相: [超临界 CO_2 -异丙醇 (含 0.1% 氨水)]; 异丙醇 (含 0.1% 氨水) %: 25%-25%, 5min) 得到**化合物 21a** 和**化合物 21b**。

SFC 分析方法: 色谱柱: Lux Cellulose-2, 50 \times 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: [超临界 CO_2 -甲醇(含 0.1% 异丙胺)]; 甲醇(含 0.1% 异丙胺)%: 50%-50%, 3min)。

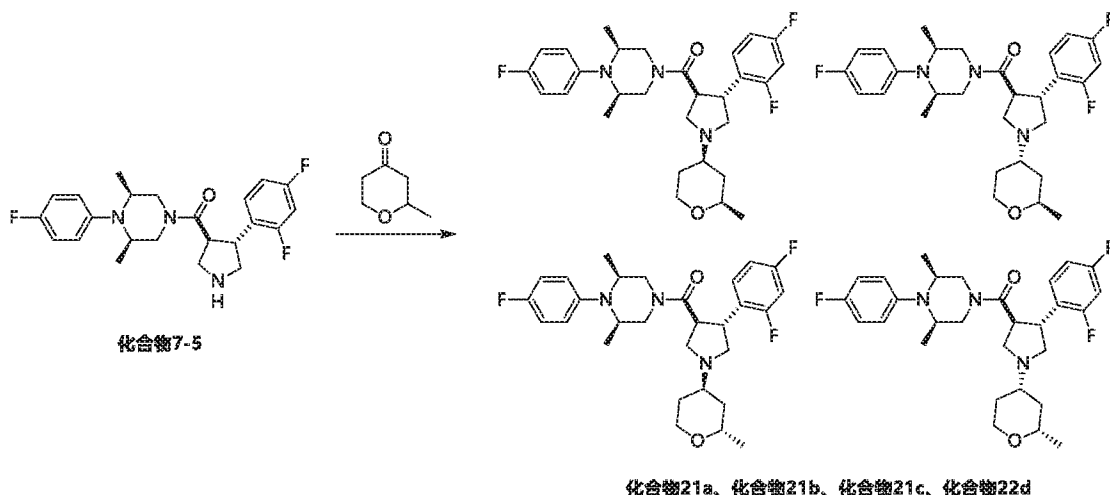
化合物 21a (保留时间=1.027 min, *ee* = 100%): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.48 - 7.51 (m, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 4H), 6.77 - 6.87 (m, 2H), 4.53 - 4.57 (m, 1H), 3.16 - 4.15 (m, 6H), 2.76-2.93 (m, 8H), 1.76 - 1.79 (m, 2H), 1.41-1.59(m, 2H), 1.22-1.25 (m, 6H), 0.62-0.72 (m, 4H), 0.49-0.50 (m, 2H)。MS *m/z* (ESI): 530.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

化合物 21b (保留时间=1.090 min, *ee* = 96%): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.48 - 7.51 (m, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 4H), 6.77 - 6.87 (m, 2H), 4.53 - 4.57 (m, 1H), 3.16 - 4.15 (m, 6H), 2.76-2.93 (m, 8H), 1.76 - 1.79 (m, 2H), 1.41-1.59(m, 2H), 1.22-1.25 (m, 6H), 0.62-0.72 (m, 4H), 0.49-0.50 (m, 2H)。MS *m/z* (ESI): 530.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

实施例 22



合成路线:



步骤 1: 化合物 22a-22d 的合成

将**化合物 7-5** (500mg) 和 2-甲基四氢吡喃-4-酮 (246.07 mg, 2.16 mmol, 88.01 μ L, 2 eq) 溶于 DCM (5 mL) 和 AcOH (0.5 mL), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时后, 加入 NaBH(OAc)₃ (342.69 mg, 1.62 mmol, 1.5 eq), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时。向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取 (30 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱: Phenomenex C18 75 \times 30mm \times 3 μ m; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 30%-65%, 8min) 后, 得到 Peak1 (保留时间 = 2.932min, 色谱柱: Xbridge C18 5 μ m 2.1 \times 50mm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 10%-80%, 4.5min) 和 Peak2 (保留时间 = 3.172 min, 色谱柱: Xbridge C18 5 μ m 2.1 \times 50mm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 10%-80%, 4.5min)。

将 Peak1 进行手性 HPLC 分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm \times 30mm,10 μ m); 流动相: [正庚烷-乙醇(含 0.1% 异丙胺)]; 乙醇(含 0.1% 异丙胺)%: 20%-20%, 10min) 得到**化合物 22a** 和**化合物 22b**。

SFC 分析方法: 色谱柱: Chiralpak IC-3, 100 \times 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: [正己烷-乙醇(含 0.1% 异丙胺)]; 乙醇(含 0.1% 异丙胺)%: 20%-20%, 6.0min)。

将 Peak2 进行 SFC 分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm \times 30mm,10 μ m); 流动相: [超临界 CO₂-异丙醇(含 0.1% 氨水)]; 异丙醇(含 0.1% 氨水)%: 33%-33%, 8min] 得到**化合物 22c** 和**化合物 22d**。

SFC 分析方法: 色谱柱: Chiralpak IC-3, 100 \times 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: [超临界 CO₂-异丙醇(含 0.1% 异丙胺)]; 异丙醇(含 0.1% 异丙胺)%: 50%-50%, 4.0min)。

化合物 22a(保留时间 = 3.118min): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 7.65 - 7.50 (m, 1H), 7.26 - 7.02 (m, 6H), 4.32 - 4.12 (m, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 3.25 - 3.04 (m, 1H), 3.02 - 2.78 (m, 3H), 2.78 - 2.58 (m, 4H), 2.46 - 2.26 (m, 2H), 1.93 - 1.70 (m, 2H), 1.39 - 1.13 (m, 2H), 1.13 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 0.97 (m, 1H), 0.70 - 0.46 (m, 6H)。MS m/z (ESI): 516.2 [M+H]⁺。

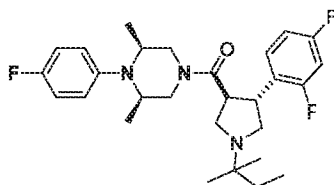
化合物 22b(保留时间 = 4.100min): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 7.65 - 7.50 (m, 1H), 7.25 -

7.01 (m, 6H), 4.32 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.33 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H), 3.23 - 3.03 (m, 1H), 3.02 - 2.78 (m, 3H), 2.77 - 2.61 (m, 3H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 1H), 1.16 - 0.97 (m, 4H), 0.71 - 0.45 (m, 6H). MS m/z (ESI): 516.2[M+H]⁺.

化合物 22c(保留时间 = 1.861min): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 7.70 - 7.57 (m, 1H), 7.25 - 7.04 (m, 6H), 4.33 - 4.11 (m, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 2H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.40 (m, 2H), 3.27 - 3.07 (m, 1H), 2.99 - 2.78 (m, 3H), 2.77 - 2.57 (m, 3H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 1.08 - 1.00 (m, 3H), 0.71 - 0.44 (m, 6H). MS m/z (ESI): 516.2 [M+H]⁺.

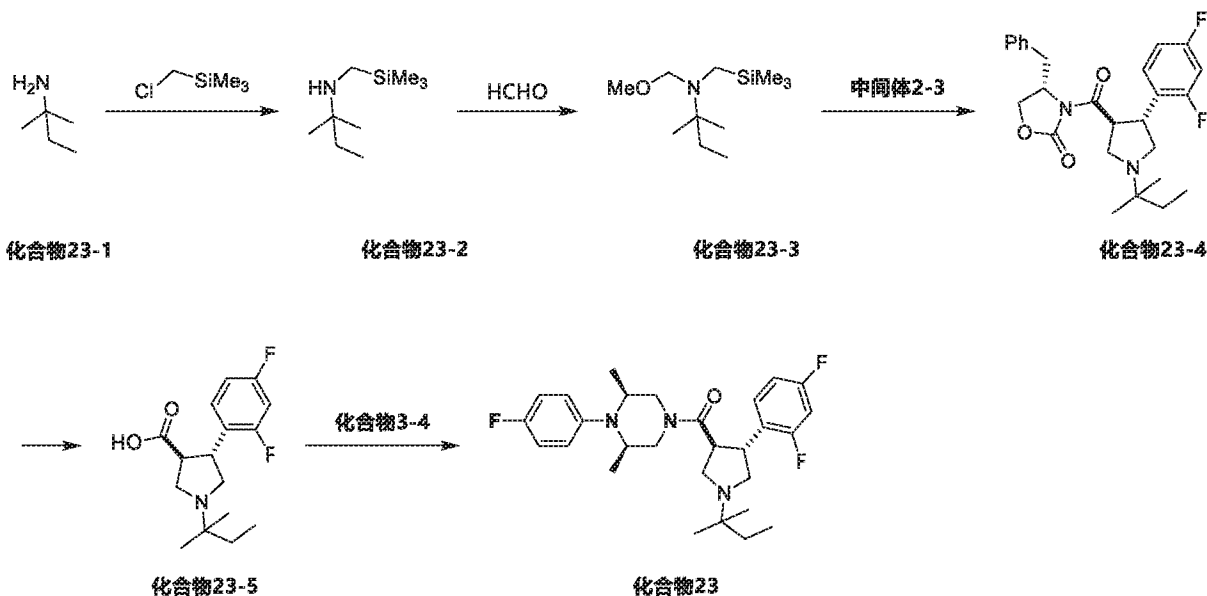
化合物 22d(保留时间 = 1.984min): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 7.70 - 7.57 (m, 1H), 7.26 - 6.97 (m, 6H), 4.31 - 4.13 (m, 1H), 4.02 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.64 (m, 3H), 3.62 - 3.40 (m, 2H), 3.28 - 3.07 (m, 1H), 2.99 - 2.79 (m, 3H), 2.78 - 2.54 (m, 4H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 1.78 - 1.55 (m, 3H), 1.39 - 1.26 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 3H), 0.69 - 0.45 (m, 6H). MS m/z (ESI): 516.2 [M+H]⁺.

实施例 23



化合物 23

合成路线:



步骤 1: 化合物 23-2 的合成

向反应瓶中加入**化合物 23-1** (20 g, 163.04 mmol, 22.75 mL), 三甲基氯甲基硅烷 (532.69 g, 375.00 mmol, 43.81 mL) 和 DMSO (10 mL), 将反应液缓慢加热到 90°C 并持续搅拌 16 小时。反应结束撤去加热装置, 使

反应液冷却后自然静置，分液，取上层有机相加入 100 mL 乙酸乙酯溶解，加入水 (100 mL×2) 进行洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。得到化合物 **23-2**，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.81 - 0.75 (m, 3H), 0.02 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 **23-3** 的合成

在干燥的瓶中加入 37% 甲醛水溶液 (20.43 g, 251.77 mmol)，甲醇 (8.07 g, 251.77 mmol, 10.19 mL) 和碳酸钾 (34.80 g, 251.77 mmol)，将反应体系冷却到 0°C，加入化合物 **23-2** (14.55 g, 83.92 mmol)，慢慢升温至室温继续在 25 °C 搅拌 12 小时。过滤，滤饼用少量乙酸乙酯洗涤。滤液加入 20 mL 水，乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得化合物 **23-3**，无需进一步纯化，直接用于下一步反应。(其中含有未反应的化合物 **23-2**，不影响下一步反应) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) = 4.19 (s, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 3H), 1.88 - 1.87 (m, 3H), 1.37 - 1.34 (m, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 - 1.07 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)。

步骤 3: 化合物 **23-4** 的合成

取一个干燥的三口瓶，将化合物 **23-3** (8.64 g, 13.11 mmol) 和中间体 **2-3** (1.5 g, 4.37 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中，缓慢滴加三氟乙酸 (1.49 g, 13.11 mmol, 970.44 μL)，然后反应在 15 °C 搅拌 1 小时。向反应液加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液，静置分液后水相加入二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取，有机相合并后用无水硫酸钠干燥后经过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1 - 1:1)梯度洗脱，所得洗脱液浓缩至干，加入甲基叔丁基醚 (10 mL) 匀浆 2 小时后过滤，再经石油醚-乙酸乙酯 (1:15) 匀浆得到化合物 **23-4**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ (ppm) = 7.58 - 7.46 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 3H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.07 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 6H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS m/z (ESI): 457.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 **23-5** 的合成

将化合物 **23-4** (0.71 g, 1.56 mmol) 溶于 THF (7 mL)，在 0°C 加入 LiOH·H₂O 的 H₂O (3 mL) 溶液 (195.77 mg, 4.67 mmol)，将反应液在 25°C 搅拌 4 小时。将反应液减压浓缩至干，加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，弃去有机相，水相用 2M 稀盐酸调节 pH 到 2，减压浓缩。得到化合物 **23-5**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ (ppm) = 7.99 - 7.65 (m, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 4.32 - 3.79 (m, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 6H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS m/z (ESI): 298.0 [M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 **23** 的合成

将化合物 **3-4** 的盐酸盐 (322.21 mg)、化合物 **23-5** (460 mg, 1.55 mmol) 和三乙胺 (782.73 mg, 7.74 mmol)

1.08 mL)溶于二氯甲烷 (6 mL), 逐滴加入丙基磷酸酐 50%乙酸乙酯溶液 (1.38 mL, 2.32 mmol), 25°C搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 经过制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex C18 80*40mm*3 μ m; 流动相: 水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈%: 40%-80%, 8min) 分离, 得到**化合物 23**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ (ppm) = 7.66 - 7.50 (m, 1H), 7.26 - 6.99 (m, 6H), 4.31 - 4.09 (m, 1H), 3.93 - 3.68 (m, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.97 - 2.57 (m, 5H), 2.47 - 2.28 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.03 - 0.91 (m, 6H), 0.88 - 0.78 (m, 3H), 0.70 - 0.45 (m, 6H)。MS m/z (ESI): 488.2 [M+H]⁺。

生物测试

实验例1: MCR受体体外活性测试

实验目的: 通过检测细胞内 cAMP 信号变化, 评价化合物对 MCRs 的激动作用。

实验材料:

表 1 实验材料

试剂和材料	供应商	产品编号
HEK293T/MCR 细胞系	HDB	/
DMEM 培养基	Gibco	#12100
胎牛血清(FBS)	Biosera	#FB-1058/500
0.25% 胰蛋白酶(Trypsin)/EDTA	HDB	#MCP007
二甲基亚砜(for frozen cell)	Sigma	#D2650
二甲基亚砜(for compounds preparation)	Amresco	#0231
磷酸缓冲盐溶液(PBS)	Invitrogen	#70013
3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMx)	Sigma	#I7018
cAMP Dynamic2 试剂盒	Cisbio	#62AM4PEJ
384 孔化合物板	Corning	#3824
384 孔 Echo LDV 板(low dead volume)	Labcyte	#LP-0200
Echo 液体工作站	Labcyte	/
Envision 多功能酶标仪	PerkinElmer	/

实验步骤和方法:

将细胞用 1×PBS+500 μ M IBMx 重悬, 取 10 μ L 细胞悬浮液加入测试 384 孔板, 将细胞浓度调整为每孔 1×10⁴ 个细胞备用。加入提前制备的待测化合物溶液, 空白对照孔中加入相同体积的二甲基亚砜。将测

试板在 300 转/min 离心 1 分钟, 37°C 孵育 30 分钟。加入 5 μ L cAMP-d2 和 5 μ L cAMP-cry 抗体检测试剂。将测试板在 300 转/分钟离心 1 分钟, 室温孵育 60 分钟。将测试板放入 Envision 多功能酶标仪读数, 检测波长 665/615nm。实验结果见表 2:

表 2 MCRs 活性测试结果

化合物编号	MC4R EC ₅₀ (nM)	MC1R EC ₅₀ (nM)	MC3R EC ₅₀ (nM)	MC5R EC ₅₀ (nM)
化合物 1	148	2332	>10000	>10000
化合物 3	30	300	2400	>10000
化合物 5	35	882	3502	>10000
化合物 6 的盐酸盐	24	80	2029	1152
化合物 7	12	459	4215	>10000
化合物 8 的盐酸盐	18	55	1469	2800
化合物 9	16	45	1761	402
化合物 11	0.4	82	26	2128
化合物 12	0.2	234	5	740
化合物 13	50	>10000	3299	>10000
化合物 14	10	575	672	919
化合物 15	3	580	574	>10000
化合物 16	6	167	254	1175
化合物 17	6.7	55	1104	8146
化合物 18	4	29	201	1366
化合物 20a	26	2012	3126	>10000
化合物 21b	5.3	492	268	>10000
化合物 22a	0.03	790	265	>10000
化合物 22d	1.9	106	696	>10000
化合物 23	4	58	316	1949

结论: 本发明化合物对人 MC4R 受体具有选择性的激动作用。

实验例2: 大鼠血浆药代动力学参数的测定

选择健康 6-9 周龄 SD 大鼠 4 只, 随机分成两组, 每组 2 只。一组经静脉注射给予受试化合物, 溶媒为 5%DMSO+95%(10%HP- β -CD 水溶液), 另一组经灌胃给予受试化合物, 溶媒为 50 mM 柠檬酸缓冲溶液,

pH=5。静脉组和灌胃组动物均分别于给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 24 小时采集血浆样品。采用 LC-MS/MS 法进行所有生物样品的定量分析, 使用 WinNonlin™ Version 6.3(Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件, 以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。AUC_{0-last} 代表从零时间点到最后一个可检测到浓度时间点的血浆浓度-时间曲线下面积; p.o.代表口服; i.v.代表静脉注射; T_{1/2}代表半衰期; CL 代表清除率; V_d代表表观分布容积; AUC_{0-last}代表曲线下面积; C_{max}代表峰浓度; T_{max}代表达峰时间; F%代表口服生物利用度。

实验结果

本发明化合物的实验结果见表 3。

表3化合物的药代动力学性质

		化合物 7
i.v. 2 mg/kg	T _{1/2} (h)	1.5
	V _d (L/kg)	8.0
	CL(mL/min/kg)	73
	AUC _{0-last} (nM·h)	897
p.o. 5 mg/kg	T _{max} (h)	1.0
	C _{max} (nM)	195
	AUC _{0-last} (nM·h)	796
	F%	37%

结论: 本发明化合物在大鼠体内表现出良好的药代动力学性质。

实验例 3: 大鼠脑组织药物浓度的测定

3.1 选择健康 6-9 周龄 SD 大鼠 6 只, 经静脉注射给予受试化合物。分别在给药后第 0.5 小时、第 2 小时和第 4 小时分别随机选择 2 只动物, 收集血浆和脑组织样品, 采用 LC-MS/MS 法进行所有生物样品的定量分析。

本发明化合物的实验结果见表 4。

表4 化合物在大鼠体内的脑血比

		化合物 7 (0.5 小时)	化合物 7 (2 小时)	化合物 7 (4 小时)
i.v. 2 mg/kg	脑部药物浓度 (nmol/L)	2834	965	BQL
	血浆药物浓度 (nmol/L)	362	141	BQL
	脑血比	7.8	6.9	NA

BQL: 低于检测限, NA 表示无法计算。

3.2 选择健康 6-9 周龄 SD 大鼠 6 只，经口服灌胃（溶媒为 50 mM citrate buffer solution, pH=5）给予受试化合物。分别在给药后第 0.5 小时、第 1 小时和第 4 小时分别随机选择 2 只动物，收集血浆和脑组织样品，采用 LC-MS/MS 法进行所有生物样品的定量分析。

本发明化合物的实验结果见表 5。

表5 化合物在大鼠体内的脑血比

		化合物 7 (0.5 小时)	化合物 7 (1 小时)	化合物 7 (4 小时)
p.o. 20 mg/kg	脑部药物浓度 (nmol/L)	8600	9675	11400
	血浆药物浓度 (nmol/L)	783	899	1197
	脑血比	11.0	10.8	9.5
	Kp,uu	1.5	1.5	1.3

结论：本发明化合物在大鼠体内能够以较高的脑血比穿透血脑屏障进入脑组织，并达到较高的药物浓度。

实验例 4：体外 MDCK-MDR1 渗透性测试

将 MDRI-MDCKII 细胞(来自荷兰癌症研究所)接种在 96 板(来自康宁)上，细胞密度是 2.5×10^5 细胞/毫升，培养 4-7 天，形成共聚细胞单层。采用含 10 mM 4-羟乙基哌嗪乙磺酸的 Hank's 平衡盐缓冲液(pH 7.40±0.05)为转运缓冲液。测试受试化合物在 2 μ M 浓度下的双向转运，孵育体系中 DMSO 的浓度控制在 1%以下。加样后，将细胞板置于 37±1°C，5% CO₂ 及饱和湿度条件下孵育 150 分钟。所有的样品采用 LC-MS/MS 方法进行所有样品的定量分析。

采用如下公式计算表观渗透系数(P_{app} , cm/s)，外排率以及回收率。

表观渗透系数(P_{app} , cm/s)采用如下公式计算：

$$P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_0)$$

dC_r/dt 是化合物在单位时间内接收端的累积浓度(μ M/s)； V_r 是接收端溶液的体积(顶端和基底端的溶液体积分别为 0.075 mL 和 0.250 mL)； A 是胞单层的相对表面积(0.0804 cm^2)； C_0 是给药端供试品的起始浓度(nM)或对照品的峰面积比值。

外排比采用如下公式计算：

$$\text{外排比} = P_{app}(BA) / P_{app}(AB)$$

回收率采用如下公式计算：

$$\% \text{ 回收率} = 100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d)] / (V_d \times C_0)$$

C_0 是给药端供试品的起始浓度(nM)或对照品的峰面积比值； V_d 是给药端的体积(顶侧为 0.075 mL，基底侧为 0.250 mL)； C_d 和 C_r 分别为给药端和接收端供试品的终浓度(nM)或对照品的峰面积比值。

本发明化合物的实验结果见表 6。

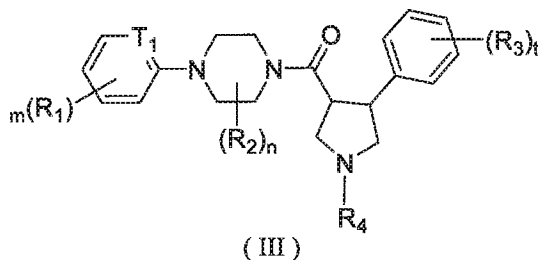
表6 化合物的体外渗透性数据

化合物	$P_{app}(AB)$ (10^{-6} cm/s)	$P_{app}(BA)$ (10^{-6} cm/s)	外排比	评级
化合物7	13.46	13.15	0.98	高渗透性, 低外排

结论: 本发明化合物具有良好的渗透性和较低的外排比。

权 利 要 求

1. 式(III)所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



其中，

各 R_1 分别独立地选自卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)NR_aR_b$ 和 $-CH_2C(=O)NR_aR_b$ ，所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

各 R_2 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

各 R_3 分别独立地选自卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

R_4 选自 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、4-8 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基，所述 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、4-8 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基任分别独立地选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

R_a 和 R_b 各自独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基；

各 R_c 分别独立地选自卤素、 $-CN$ 和 C_{1-3} 烷基；

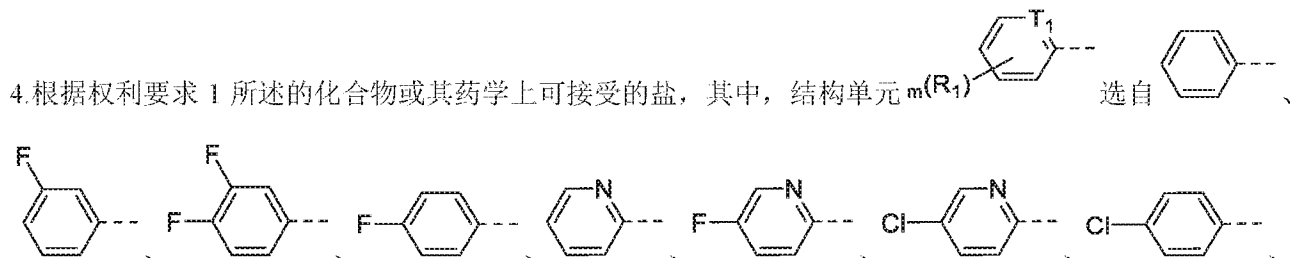
m 、 n 和 t 各自独立地选自 0、1 或 2；

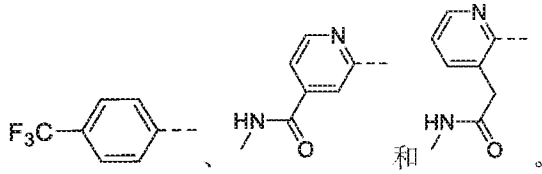
T_1 选自 N 或 CH；

所述“4-8 元杂环烷基”或“5-6 元杂芳基”中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 O、NH、S 和 N 的杂原子或杂原子团。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_a 和 R_b 各自独立地选自 H 和 $-CH_3$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 和 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ 。



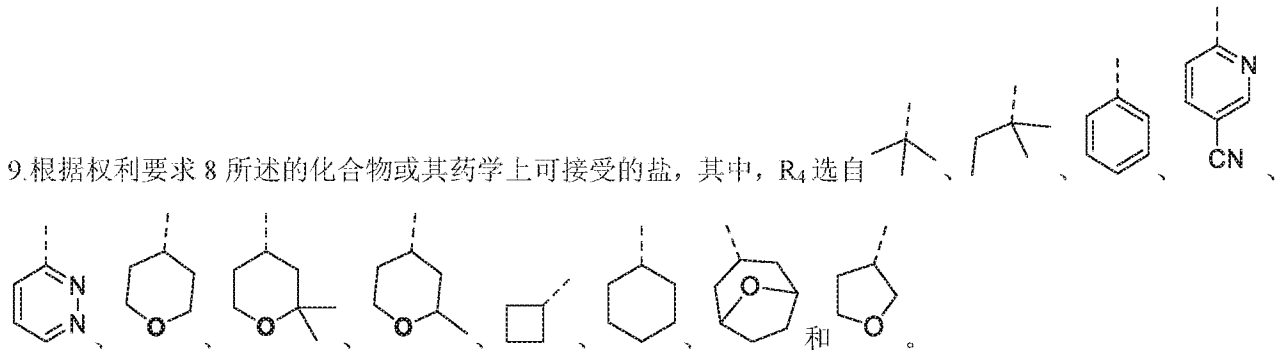


5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，各 R₂ 分别独立地选自 -CH₃ 和环丙基。

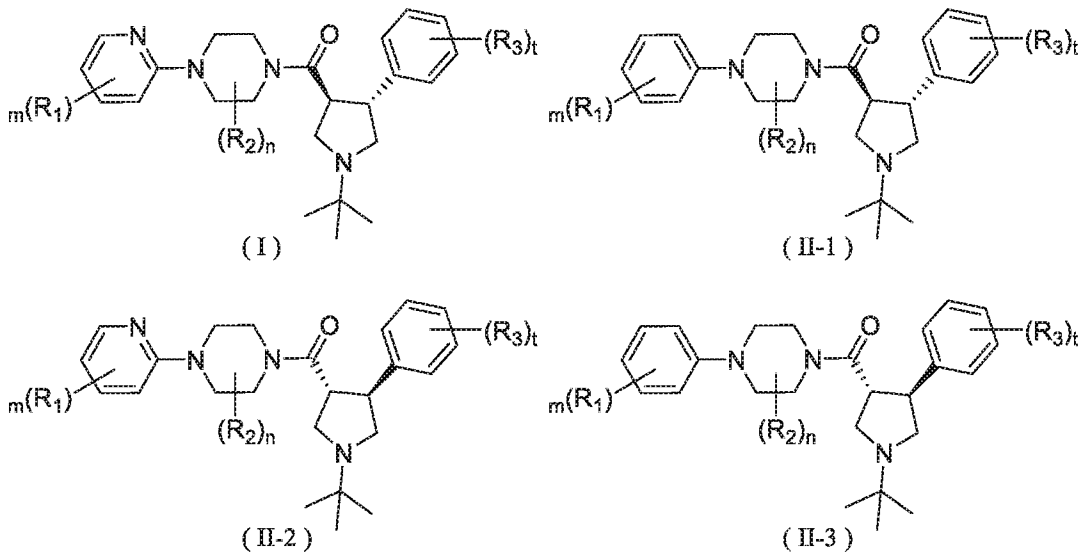
6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，各 R₃ 分别独立地选自 F、Cl 和 Br。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，各 R_c 分别独立地选自 -CN 和 -CH₃。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₄ 选自叔丁基、苯基、吡啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、环丁基、环己基、四氢呋喃基和氧杂二环辛烷基，所述叔丁基、苯基、吡啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、环丁基、环己基、四氢呋喃基和氧杂二环辛烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代。

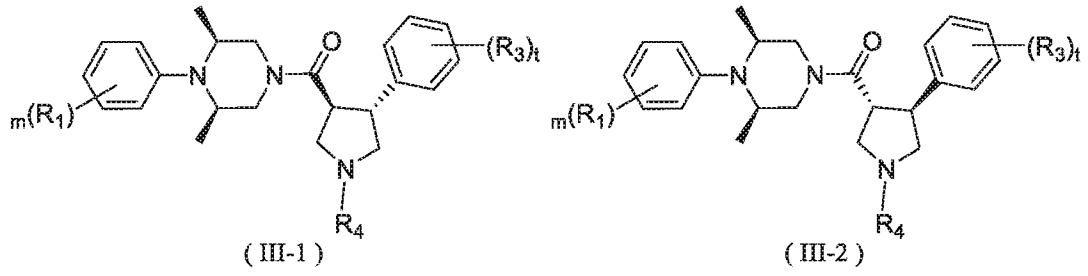


10. 根据权利要求 1~6 或 8~9 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



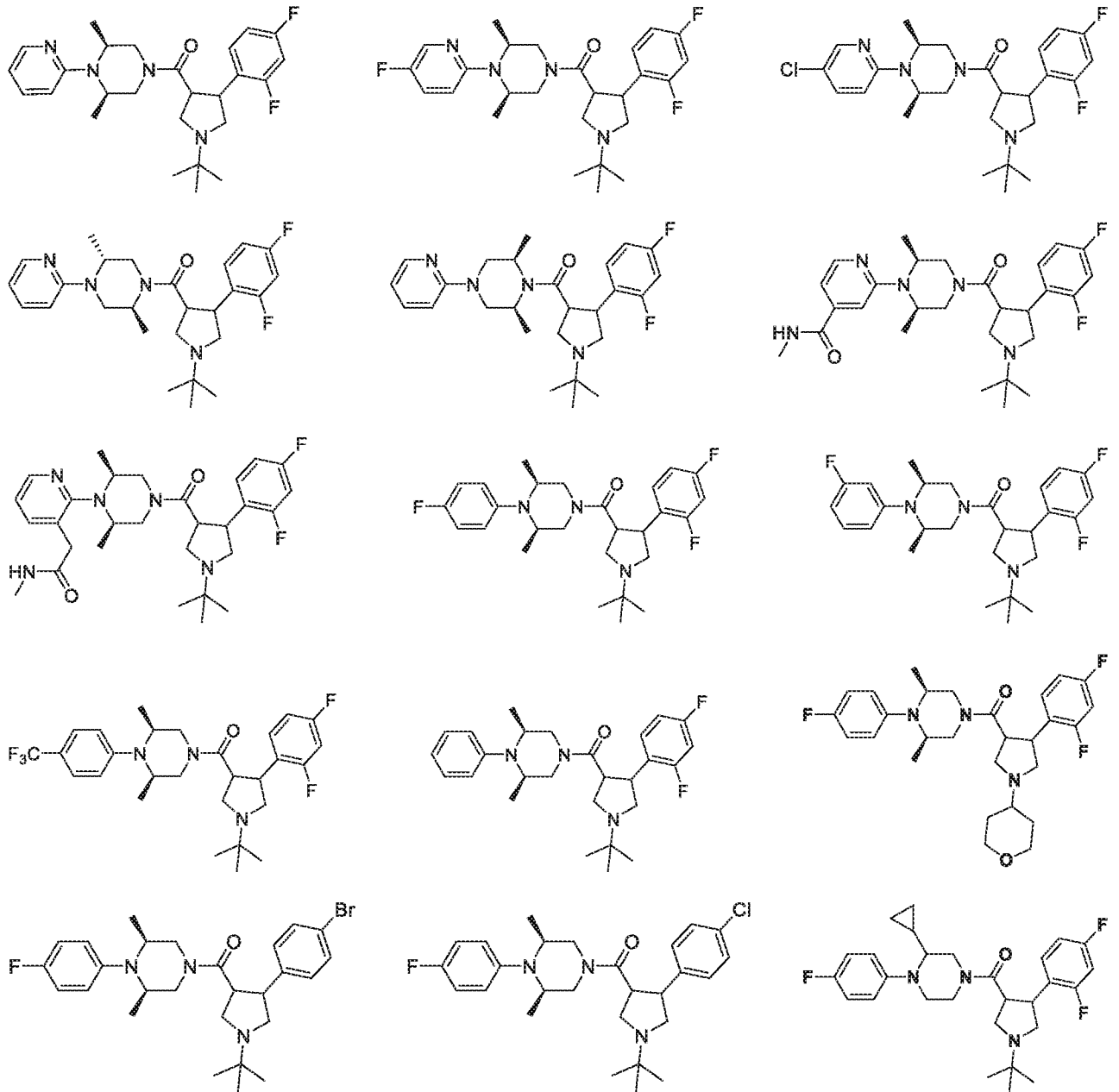
其中，R₁、R₂、R₃、m、n 和 t 如权利要求 1~6 或 8~9 任意一项所定义。

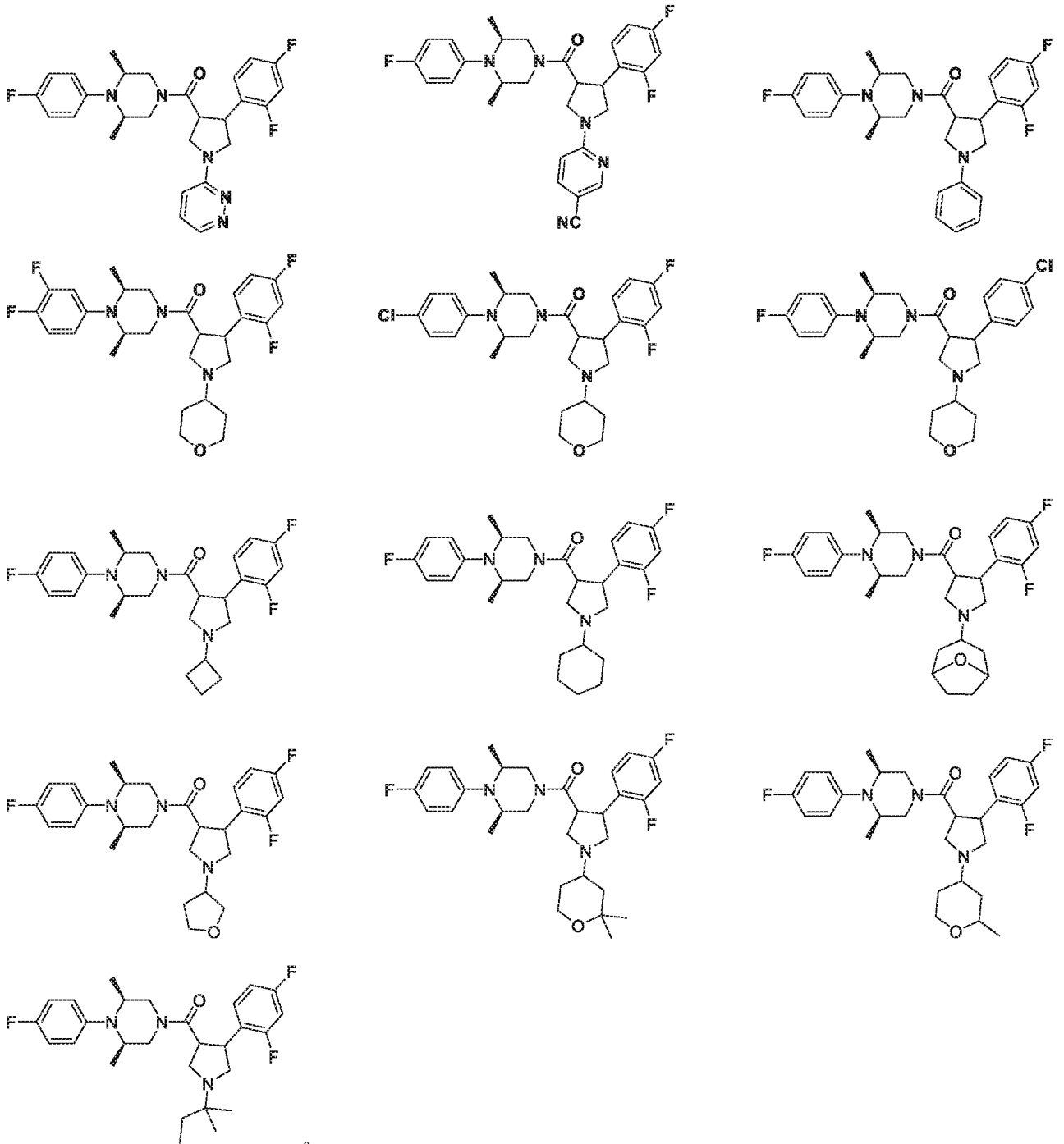
11. 根据权利要求 1~4 或 6~9 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



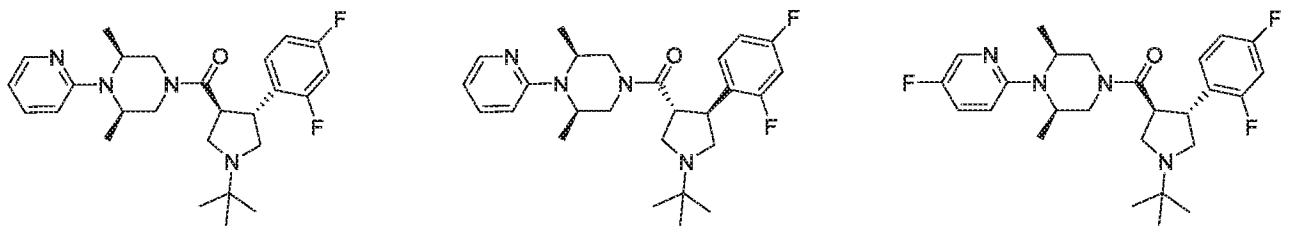
其中, R₁、R₃、R₄、m 和 t 如权利要求 1~4 或 6~9 任意一项所定义。

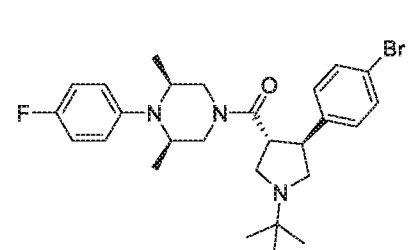
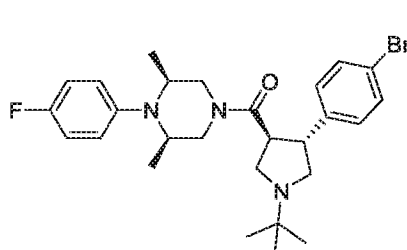
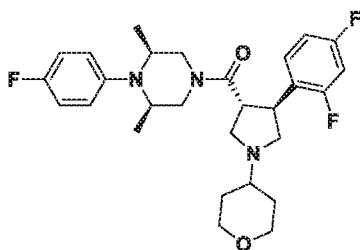
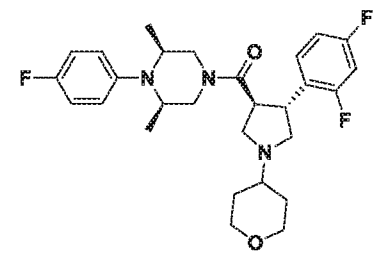
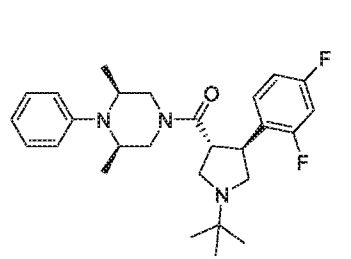
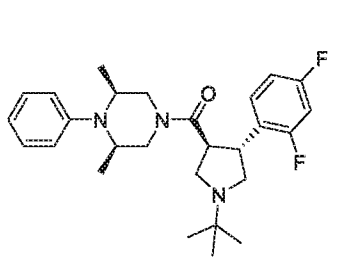
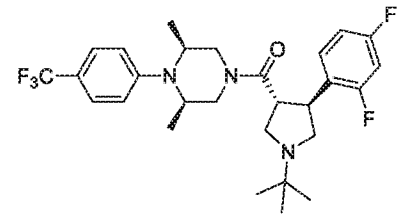
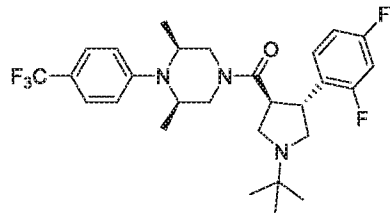
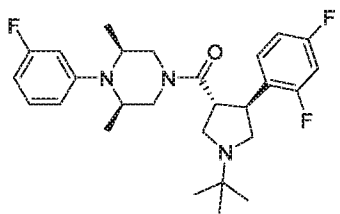
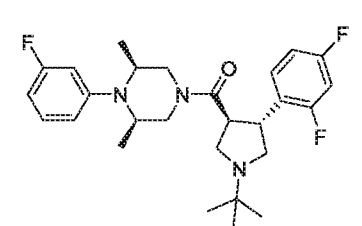
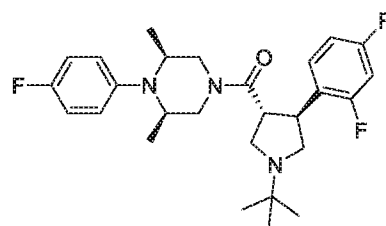
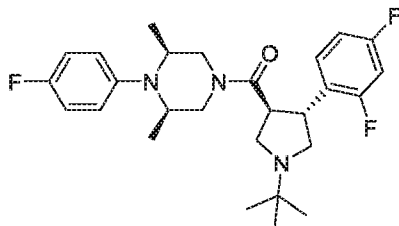
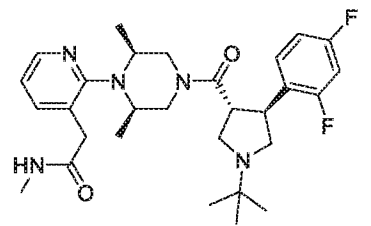
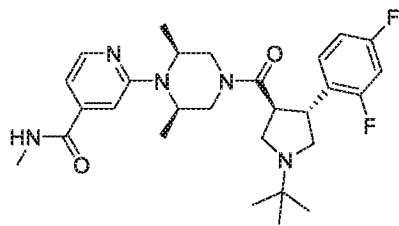
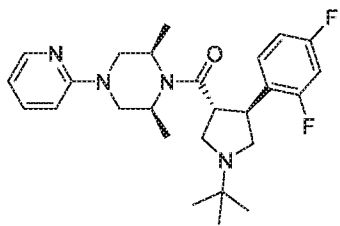
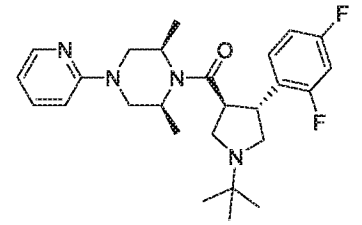
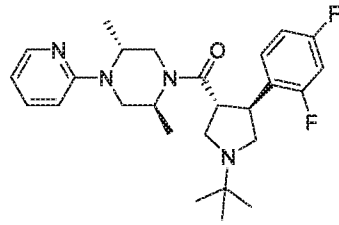
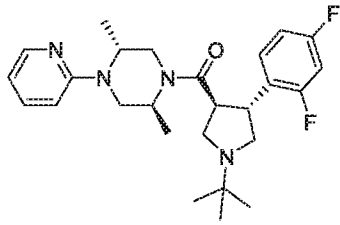
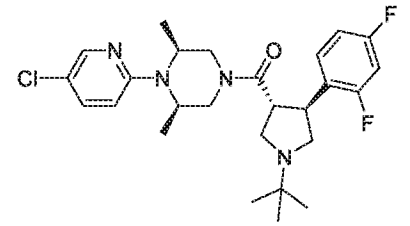
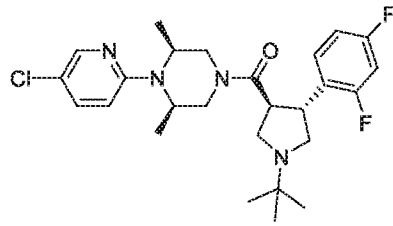
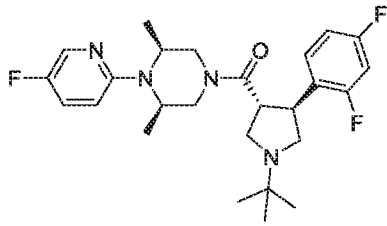
12. 下式所示化合物或其药学上可接受的盐, 其选自,

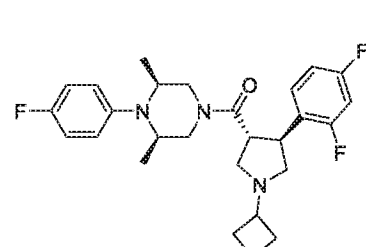
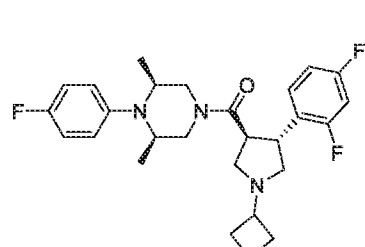
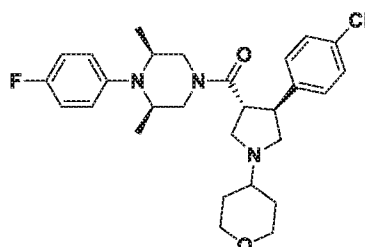
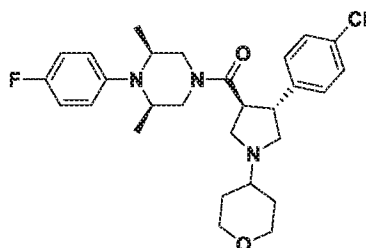
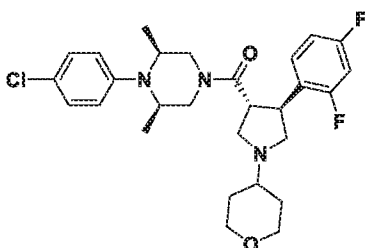
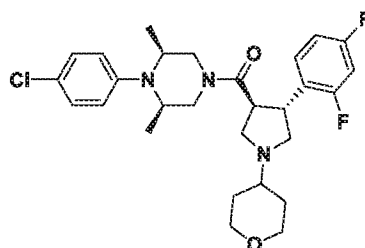
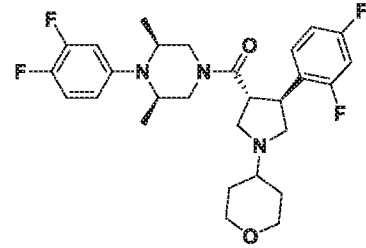
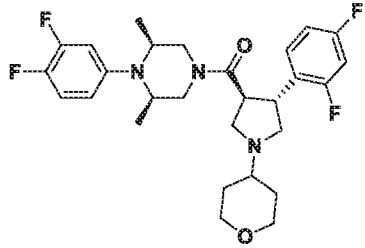
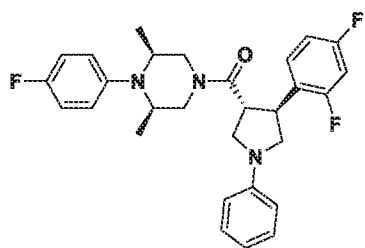
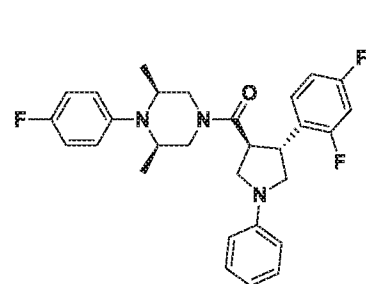
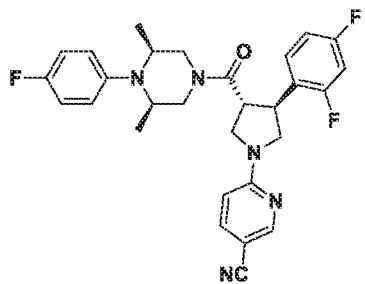
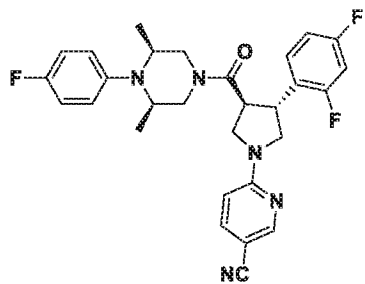
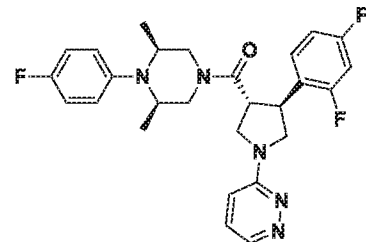
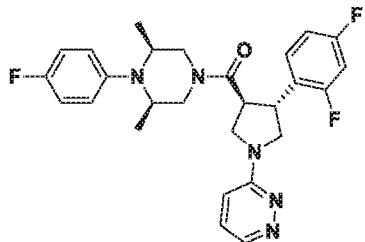
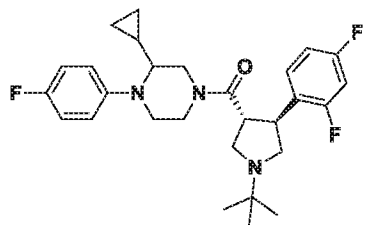
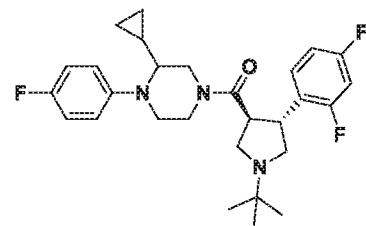
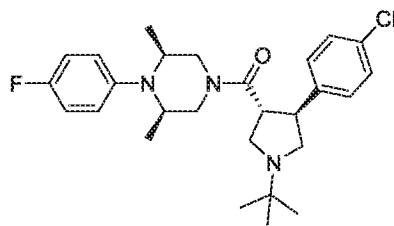
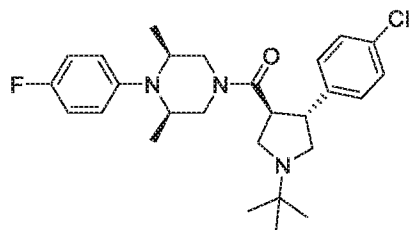


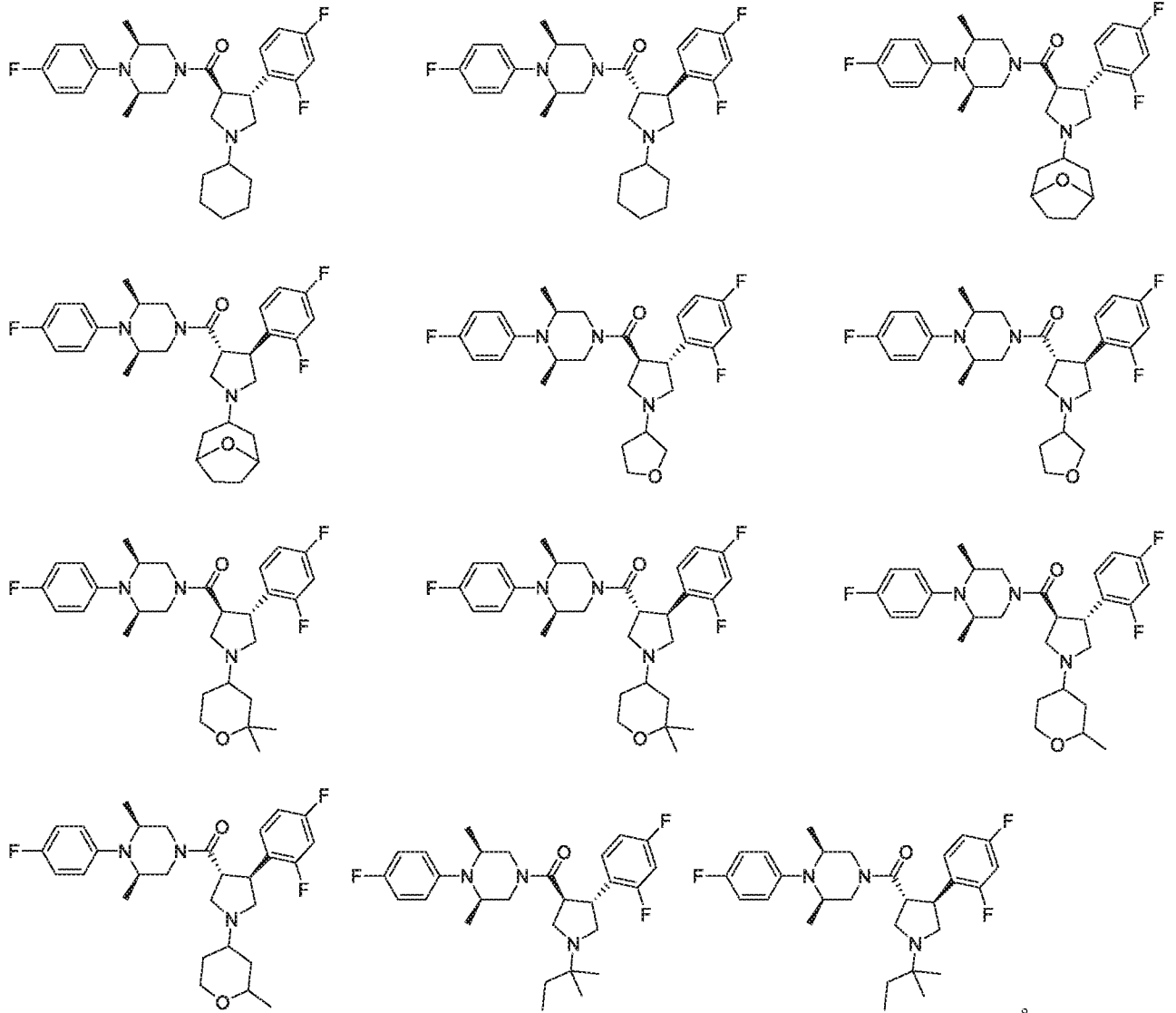


13. 根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，

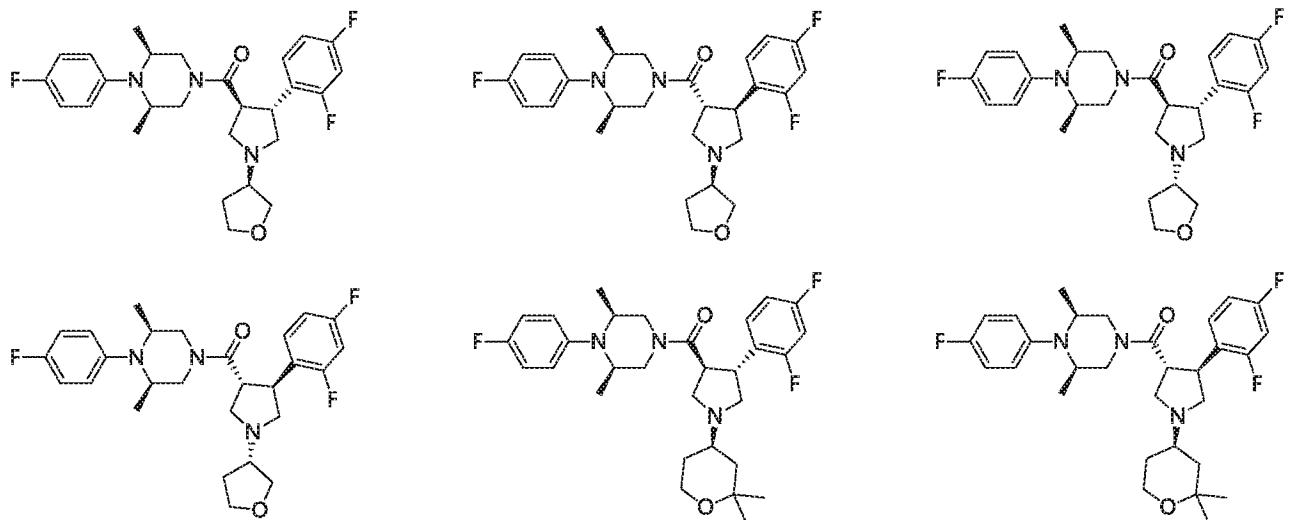


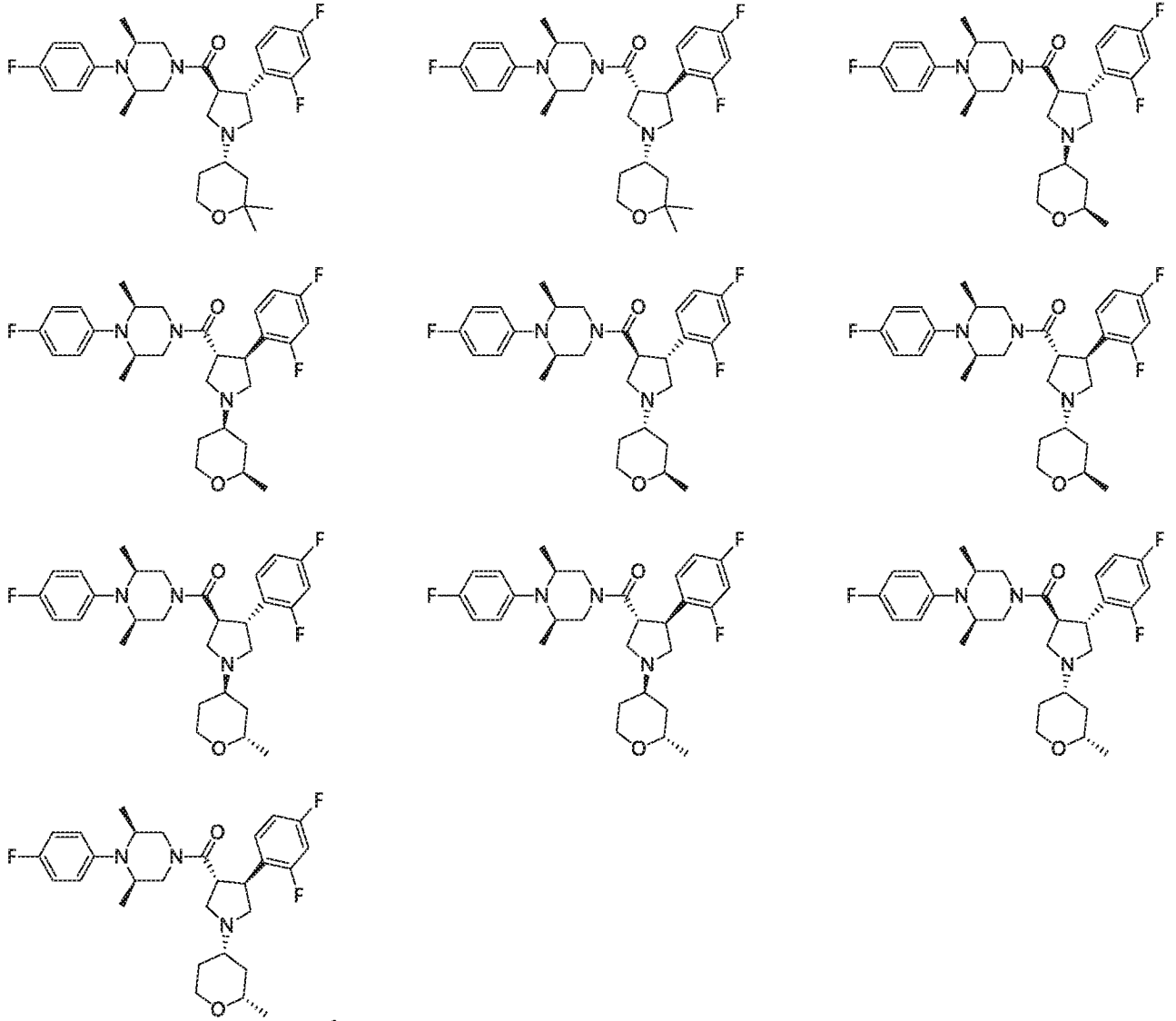






14. 根据权利要求 13 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，





15. 根据权利要求 1~14 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在治疗与 MC4R 激动剂相关疾病中的应用。

16. 权利要求 15 所述的应用，所述与 MC4R 激动剂相关疾病选自男性勃起障碍和女性性欲障碍。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/088615

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 403/06(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/501(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 403/-; A61K 31/-; A61P 15/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, CNPAT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CNKI: 广州白云山, 南京明德, 黑色素受体, 激动剂, 哌嗪, 苯基, 吡啶, 吡咯, MC4R, melanocortin, agonists, pyrrolidine, pyrrolyl, phenyl, piperidine, STN结构检索, STN structural search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TRAN. J. A. et al. "Pyrrolidines as Potent Functional Agonists of the Human Melanocortin-4 Receptor" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 17, 04 July 2007 (2007-07-04), pages 5165-5170	1-2, 5-7
X	WO 2004078716 A1 (MERCK & CO. INC. et al.) 16 September 2004 (2004-09-16) claims 1-3 and 6-7, and embodiment 22	1-16
A	TRAN. J. A. et al. "Pyrrolidines as Potent Functional Agonists of the Human Melanocortin-4 Receptor" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 17, 04 July 2007 (2007-07-04), pages 5165-5170	3-4, 8-16
A	JIANG, Wanlong et al. "Synthesis and Characterization of Pyrrolidine Derivatives as Potent Agonists of the Human Melanocortin-4 Receptor" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 17, 22 October 2007 (2007-10-22), pages 6546-6552	1-16
A	WO 2005040109 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC. et al.) 06 May 2005 (2005-05-06) entire document	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 July 2022		Date of mailing of the international search report 20 July 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/088615

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101115732 A (SANOFI-AVENTIS CO., LTD.) 30 January 2008 (2008-01-30) claim 1	1-14
<hr/>		

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **15-16**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claims 15-16 relate to the subject matter of a method for treating a disease of a human or animal body.
The present search report was made on the basis of an application of a compound or composition in the preparation of a drug.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/088615

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2004078716	A1	16 September 2004	US	2004204398	A1	14 October 2004
				PE	20040960	A1	14 December 2004
				TW	200508223	A	01 March 2005
				AR	043434	A1	27 July 2005
				WO	2004078717	A1	16 September 2004
WO	2005040109	A1	06 May 2005	US	2005192286	A1	01 September 2005
CN	101115732	A	30 January 2008	US	2008045540	A1	21 February 2008
				EP	1836180	A2	26 September 2007
				CA	2593098	A1	13 July 2006
				KR	20070097483	A	04 October 2007
				BR	PI0519674	A2	03 March 2009
				DE	102005000666	B3	05 October 2006
				WO	2006072393	A2	13 July 2006
				AU	2005324070	A1	13 July 2006
				AR	053994	A1	30 May 2007
				MX	2007007845	A	22 January 2008
				IL	184175	D0	31 October 2007
				JP	2008526696	A	24 July 2008

A. 主题的分类 C07D 403/06(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/501(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D 403/-; A61K 31/-; A61P 15/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPDOC, CNPAT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CNKI: 广州白云山, 南京明德, 黑色素受体, 激动剂, 哌嗪, 苯基, 吡啶, 吡咯, MC4R, melanocortin, agonists, pyrrolidine, pyrrolyl, phenyl, piperidine, STN结构检索		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	TRAN, J. A. ET AL. "Pyrrolidines as potent functional agonists of the human melanocortin-4 receptor" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第17卷, 2007年7月4日 (2007 - 07 - 04), 第5165-5170页	1-2、5-7
X	WO 2004078716 A1 (MERCK & CO. INC. 等) 2004年9月16日 (2004 - 09 - 16) 权利要求1-3、6-7, 实施例22	1-16
A	TRAN, J. A. ET AL. "Pyrrolidines as potent functional agonists of the human melanocortin-4 receptor" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第17卷, 2007年7月4日 (2007 - 07 - 04), 第5165-5170页	3-4、8-16
A	JIANG, W. L. ET AL. "Synthesis and characterization of pyrrolidine derivatives as potent agonists of the human melanocortin-4 receptor" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第17卷, 2007年10月22日 (2007 - 10 - 22), 第6546-6552页	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期	2022年7月8日	国际检索报告邮寄日期
		2022年7月20日
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 云益鸣 电话号码 86-(10)-53962157

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2005040109 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC. 等) 2005年5月6日 (2005 - 05 - 06) 全文	1-16
A	CN 101115732 A (塞诺菲-安万特股份有限公司) 2008年1月30日 (2008 - 01 - 30) 权利要求1	1-14

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 15-16
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求15-16涉及对人体或动物体的疾病治疗方法的主题，本检索报告是基于化合物或组合
物在制备药物中的应用做出的。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/088615

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2004078716	A1	2004年9月16日	US	2004204398	A1	2004年10月14日
				PE	20040960	A1	2004年12月14日
				TW	200508223	A	2005年3月1日
				AR	043434	A1	2005年7月27日
				WO	2004078717	A1	2004年9月16日
WO	2005040109	A1	2005年5月6日	US	2005192286	A1	2005年9月1日
CN	101115732	A	2008年1月30日	US	2008045540	A1	2008年2月21日
				EP	1836180	A2	2007年9月26日
				CA	2593098	A1	2006年7月13日
				KR	20070097483	A	2007年10月4日
				BR	PI0519674	A2	2009年3月3日
				DE	102005000666	B3	2006年10月5日
				WO	2006072393	A2	2006年7月13日
				AU	2005324070	A1	2006年7月13日
				AR	053994	A1	2007年5月30日
				MX	2007007845	A	2008年1月22日
				IL	184175	D0	2007年10月31日
				JP	2008526696	A	2008年7月24日