

(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
2024年7月4日 (04.07.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/141011 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/143205

(22) 国际申请日: 2023年12月29日 (29.12.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202211737515.0 2022年12月31日 (31.12.2022) CN
202310699631.6 2023年6月13日 (13.06.2023) CN

(71) 申请人: 深圳晶泰科技有限公司 (SHENZHEN JINGTAI TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛3层整层, Guangdong 518017 (CN)。

(72) 发明人: 谷正松 (GU, Zhengsong); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛3层整层, Guangdong 518017 (CN)。 吉范阳 (JI, Fanyang); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛3层整层, Guangdong 518017 (CN)。 邵顺杰 (SHAO, Shunjie); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛3层整层, Guangdong 518017 (CN)。 周媛 (ZHOU, Yuan); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛1层3层整层, Guangdong 518017 (CN)。 陈照强 (CHEN, Zhaoqiang); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛1层3层整层, Guangdong 518017 (CN)。 屈孟杨 (QU, Mengyang); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛1层3层整层, Guangdong 518017 (CN)。 白璐 (BAI, Lu); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛1层3层整层, Guangdong 518017 (CN)。 骆洁 (LUO, Jie); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛1层3层整层, Guangdong 518017 (CN)。

(CN)。 方磊 (FANG, Lei); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛1层3层整层, Guangdong 518017 (CN)。 陈斌 (CHEN, Bin); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛1层3层整层, Guangdong 518017 (CN)。 王绍晖 (WANG, Shaohui); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛1层3层整层, Guangdong 518017 (CN)。 张佩宇 (ZHANG, Peiyu); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道2号289数字半岛1层3层整层, Guangdong 518017 (CN)。

(74) 代理人: 北京永新同创知识产权代理有限公司 (NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座10层, Beijing 100013 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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。

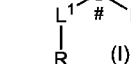
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,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

(54) Title: COMPLEMENT FACTOR B INHIBITOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 补体因子B抑制剂及其药物组合物和应用

(57) Abstract: The present application relates to a complement factor B inhibitor as represented by formula (I), and a pharmaceutical composition and use thereof.

(57) 摘要: 本申请涉及式(I)的补体因子B抑制剂及其药物组合物和应用。



WO 2024/141011 A1

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

补体因子 B 抑制剂及其药物组合物和应用

5 相关申请的交叉引用

本申请文件要求享有申请日为 2022 年 12 月 31 日的中国发明专利申请 202211737515.0 和申请日为 2023 年 06 月 13 日的中国发明专利申请 202310699631.6 的优先权，并将它们的全部内容以援引的形式整体并入本申请。

10 技术领域

本申请涉及新型补体因子 B 抑制剂及其药物组合物和应用。

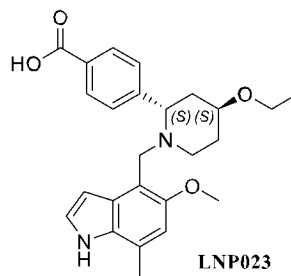
背景技术

15 补体系统由 40 多种蛋白质组成，包括补体固有成分 C1~C9、多种调节因子和补体受体等，属先天免疫系统的重要组成部分。补体系统有 3 条激活途径：固有成分 C1、C2、C4 参与的经典途径（classical pathway, CP）；甘露糖凝聚素复合物（mannose-binding lectin, MBL）和丝氨酸蛋白酶参与的凝集素途径（lectin pathway, LP）；以及补体因子 B（factor B, FB）、补体因子 D（factor D, FD）等参与的旁路途径（alternative pathway, AP）。

20 FB 是一种胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶，以酶原形式存在于血液循环中。FB 是激活 AP 途径的主要成分，其被激活后与 C3b 结合，随后被 FD 裂解产生一种含 FB 催化亚基（Bb）的 C3 转化酶复合物（C3bBb），C3bBb 继续切割 C3 以产生更多的 C3b，从而对整个补体系统激活起到扩增放大作用。由于 C3 不受控制循环，产生大量活性 C3b 及末端补体因子沉积于肾小球，引起肾小球结构及功能的改变，进一步引发补体系统受累相关肾病。抑制 FB 活性能够阻止 AP 通路激活，且不干扰 CP 和 LP 通路，能够避免因补体系统抑制而增加感染等风险。

25 目前已有多款靶向补体系统的药物获批上市，如 C5 抑制剂 Culizumab 和 Ravulizumab，以及 C3 抑制剂 Pegcetacoplan，适应症涉及非典型溶血性尿毒症综合征（aHUS）、重症肌无力和阵发性夜间血红蛋白尿（PNH）等。但临床发现大多使用 C5 或 C3 抑制剂的 PNH 患者未能完全阻断 AP 激活，仍存在轻中度的血管外溶血现象，补体受累相关疾病仍存在大量未满足的临床需求。

30 LNP023（WO2015009616A1 和 WO2019043609A1）是 Novartis 开发的首个小分子 FB 抑制剂，目前处于临床 III 期研究阶段，用于 PNH、免疫球蛋白 A 肾病（IgAN）、C3 肾小球疾病（C3G）等疾病的治疗：



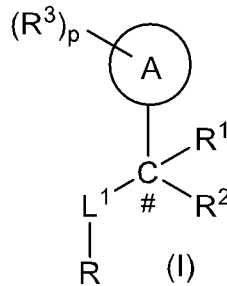
35 本领域仍然迫切需要开发新型补体系统 FB 小分子抑制剂，以增加临床研究并满足补体异常导致的各种疾病或病症的治疗。

发明内容

本发明提供调节并优选抑制补体旁路途径激活的化合物。在一些实施方案中，本发明提供调节并优选抑制补体因子 B（FB）活性和/或 FB 介导的补体途径激活的化合物。

40 本发明的新型 FB 小分子抑制剂对 FB 具有高亲和力，能够抑制 FB 的催化活性，具有明显的对补体旁路途径激活的抑制作用，因此具有抑制由 C3 激活引起的补体系统扩增，预防和治疗由补体激活介导的疾病、障碍或病症，特别是由补体旁路途径的激活介导的疾病、障碍或病症的潜力。本发明的化合物具有改善的药物代谢动力学性质（例如改善的生物利用度、改善的代谢稳定性、合适的半衰期和作用持续时间）、改善的安全性（较低的毒性（例如降低的心脏毒性）和/或较少的副作用）、较不易产生耐药性等更优异的性质。

在一个方面，本发明提供如下文所定义的式(I)的化合物：



或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐。

5 在另一个方面，本发明提供药物组合物，其包含根据本发明的式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

10 在另一个方面，本发明提供药物组合，其包括根据本发明的式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，和另一种治疗活性剂。

15 在另一个方面，本发明提供调节个体的补体旁路途径活性的方法，其中所述方法包括：向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐；或者向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的药物组合物；或者向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的药物组合。

20 在另一个方面，本发明提供预防或治疗个体中由补体激活介导的疾病、障碍或病症，特别是由补体旁路途径的激活介导的疾病、障碍或病症的方法，其中所述方法包括：向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐；或者向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的药物组合物；或者向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的药物组合。

25 在另一个方面，本发明提供根据本发明的式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者根据本发明的药物组合物、或者根据本发明的药物组合，其用作药物。

30 在另一个方面，本发明提供根据本发明的式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者根据本发明的药物组合物、或者根据本发明的药物组合在制备用于治疗个体中由补体激活介导的疾病、障碍或病症，特别是由补体旁路途径的激活介导的疾病、障碍或病症的药物中的用途。

35 在一些实施方案中所述疾病、障碍或病症选自与年龄相关的黄斑变性（AMD）、黄斑地图状萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞氏葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、Vogt-Koyangi-Harada 综合征、中间葡萄膜炎、鸟眼视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮，非动脉性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、神经系统疾病、多发性硬化、中风、格林-巴利综合征、创伤性脑损伤、帕金森氏病、不适当或不期望的补体激活导致的病症、血液透析并发症、超急性同种异体移植排斥、异种移植排斥、白细胞介素-2 (IL-2)治疗期间 IL-2 诱导的毒性、炎症性疾病、自身免疫性疾病的炎症、克罗恩病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗死、球囊血管成形术、心肺转流术或肾转流术中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或败血症、免疫复合物病症和自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮（SLE）、狼疮肾炎（LN）、增生性肾炎、C3 肾小球疾病（C3G）、免疫球蛋白 A 肾病（IgAN）或具有肾小球 C3 沉积证据的其他肾病（例如膜性肾病（MN）和大肠杆菌诱导的溶血性尿毒症综合征（HUS））、阵发性夜间血红蛋白尿（PNH）、非典型溶血性尿毒症综合征（aHUS）、免疫性血小板减少性紫癜（ITP）、冷凝集素疾病（CAD）、肝

纤维化、溶血性贫血、重症肌无力、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维原性粉尘病、肺纤维化、过敏、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、肺出血肾炎综合征、肺血管炎、Pauci 免疫血管炎、免疫复合物相关炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症。

5

具体实施方式

定义

除非在下文中另有定义，本文中使用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

10

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤（即，这些术语也涵盖术语“基本上由……组成”和“由……组成”）。

15

如本文中所使用，术语“烷烃”意指直链或支链的饱和脂肪族烃。

如本文中所使用，术语“烷基”意指直链或支链的单价饱和脂肪族烃，其可以看作由烷烃失去 1 个氢原子而得到的基团。在一些实施方案中，烷基具有 1 至 12 个，例如 1 至 6 个（例如 1、2、3、4、5 或 6 个）碳原子。例如，如本文中所使用，术语“C₁₋₆ 烷基”指 1 至 6 个碳原子的直链或支链的基团，包括“C₂₋₆ 烷基”、“C₂₋₅ 烷基”和“C₁₋₄ 烷基”。“C₁₋₆ 烷基”的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。所述烷基任选地被 1 或多个（诸如 1 至 3 个）适合的取代基如卤素取代（此时该基团被称作“卤代烷基”，例如 CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃、CH₂Cl 或 -CH₂CH₂CF₃ 等）。术语“C₁₋₄ 烷基”指具有 1 至 4 个碳原子的烷基（即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）。

20

如本文中所使用，术语“亚烷基”表示直链或支链的二价饱和脂肪族烃。在一些实施方案中，亚烷基具有 1 至 12 个碳原子，优选具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基。

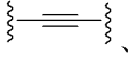
25

如本文中所使用，术语“杂烷基”意指如本文所定义的烷基，其骨架中的一个或多个 CH₂ 被杂原子代替，所述杂原子各自独立地选自 O、S、S(O)、S(O)₂、NR' 及其组合，其中 R' 为氢原子或 C₁₋₆ 烷基或卤代-C₁₋₆ 烷基。如本文中所使用，与杂烷基结合的前缀“x 元”或“x 至 y 元”表示所述杂烷基骨架链中 C 原子和杂原子成员的总数。在一些实施方案中，亚杂烷基可以是例如 2 至 6 元亚杂烷基、2 至 5 元亚杂烷基、或 2 至 4 元亚杂烷基（例如，-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂N(CH₃)CH₂CH₃）。杂烷基可以通过骨架链中的杂原子或碳原子与分子的其余部分连接。

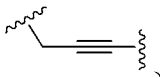
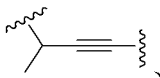
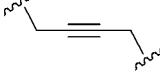
30

如本文中所使用，术语“烯基”意指直链或支链的单价脂肪族烃基，其包含一个或多个双键。在一些实施方案中，烯基具有 2-6 个碳原子（“C₂₋₆ 烯基”）。所述烯基为例如 -CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH₂-CH=CH-CH₃、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和 4-甲基-3-戊烯基。当本发明的化合物含有烯基时，所述化合物可以纯 E（异侧(entgegen)）形式、纯 Z（同侧(zusammen)）形式或其任意混合物形式存在。术语“亚烯基”为相应的二价基团，包括例如“C₂₋₆ 亚烯基”、“C₂₋₄ 亚烯基”等，其具体实例包括但不限于：-CH=CH-、-CH₂CH=CH-、-C(CH₃)=CH-、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基、亚环戊烯基、亚环己烯基等。

35

如本文中所使用，术语“炔基”意指直链或支链的单价脂肪族烃基，其包含一个或多个三键。在一些实施方案中，炔基具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子（“C₂₋₆ 炔基”），例如乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。所述炔基任选地被一个或多个（诸如 1 至 3 个）相同或不同的取代基取代。术语“亚炔基”为相应的二价基团，包括例如“C₂₋₆ 亚炔基”、“C₂₋₄ 亚炔基”等。其实例包括但不限于 、

40

、、 等。所述亚炔基任选地被一个或多个（诸如 1 至 3 个）相同或不同的取代基取代。

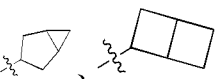

45

如本文中所使用，术语“环烷基”、“炔环”和“亚环烷基”是指具有例如 3-10 个（适合地具有 3-8 个，更适合地具有 3-7、3-6、4-6 或 5-6 个）环碳原子的饱和（即，“环烷基”和“亚环烷基”）或部分不饱和的（即在环内具有一个或多个双键（即，“环烯基”和“亚环烯基”）和/或三键）单环或多环稠合炔环，

其包括但不限于(亚)环丙基(环)、(亚)环丁基(环)、(亚)环戊基(环)、(亚)环己基(环)、(亚)环庚基(环)、(亚)环辛基(环)、(亚)环壬基(环)、(亚)环丁烯基(环)、(亚)环戊烯基(环)、(亚)环己烯基(环)、(亚)环庚烯基(环)、(亚)环辛烯基(环)、(亚)环壬烯基(环)等。

如本文中所使用,术语“稠合”意指两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子。

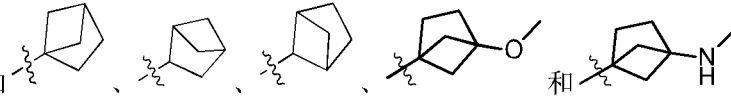
5 如本文中所使用,术语“环烷基”和“亚环烷基”指饱和的单环或多环(诸如双环)稠合烃环(例如单

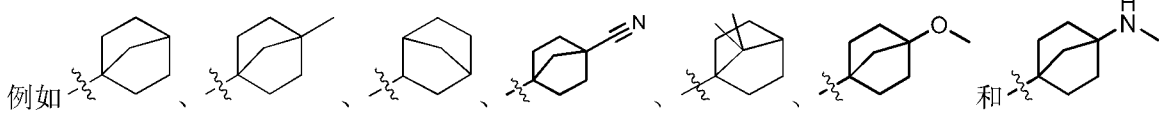
环,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基,或双环,例如 、)。所述环烷基和亚环烷基具有3至10个碳原子,适合地具有3-8个,例如3-7、3-6、4-6或5-6个。所述环烷基和“亚环烷基”任选地被1或多个(诸如1至3个)适合的取代基(例如甲基或卤素)取代,例如甲基取代的环丙基。

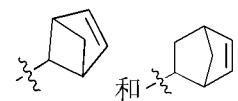
10 如本文中所使用,术语“环烯基”和“亚环烯基”是指在环内具有1个或多个双键的单环或多环(诸如双环)稠合烃环(例如单环,诸如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基,或双环)。所述环烯基和“亚环烯基”具有3至10个碳原子,适合地具有3-8个,例如3-7、3-6、4-6或5-6个。所述环烯基和亚环烯基任选地被1或多个(诸如1至3个)适合的取代基取代,例如甲基取代的环戊烯基。

15 如本文中所使用,术语“桥环烃基”是指由两个如上文所定义的环烃基,通过共用两个经由1个或多个(例如2个)碳原子的碳链连接的环碳原子而形成的环状结构,该环状结构可以是饱和的(即,“桥环烷基”)或部分不饱和的(即,在环内具有一个或多个双键(即,“桥环烯基”)和/或三键)。在一些实施方案中,“桥环烃基”具有例如5-10个环碳原子(C_{5-10}),例如6(C_6)、7(C_7)、8(C_8)或9(C_9)个环碳原子。所述桥环烃基任选地被1或多个(诸如1至3个)适合的取代基(例如卤素、甲

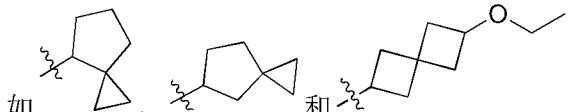
20 基、甲氧基、CN、 NH_2 、甲氨基)取代。可以列举的实例包括:双环[1.1.1]戊基,例如 ; 双

环[2.1.1]己基,例如 ; 双环[2.2.1]庚基,

例如 ; 双

环[3.2.1]辛基; 双环[5.2.0]壬基; 。

25 如本文中所使用,术语“单螺环烃基”是指由共用1个环碳原子的两个如上文所定义的环烃基形成的环状结构,该环状结构可以是饱和的(即,“单螺环烷基”)或部分不饱和的(即,在环内具有一个或多个双键(即,“单螺环烯基”)和/或三键)。在一些实施方案中,“单螺环烃基”具有例如5-11个环碳原子(C_{5-11}),例如6(C_6)、7(C_7)、8(C_8)、9(C_9)或10(C_{10})个环碳原子。单螺环烃基包括但不限于5-11元单螺环烷基、6-10元单螺环烷基、7-10元单螺环烷基、6-10元含氮单螺环烷基、6-10元含氧单螺环烷基、6-10元含硫单螺环烷基;以及5-11元单螺环烯基、6-10元单螺环烯基、7-10元单螺环烯基、6-10元含氮单螺环烯基、6-10元含氧单螺环烯基、6-10元含硫单螺环烯基。单螺环烃基可以包括例如3元/5元环系、4元/4元环系、4元/5元环系、4元/6元环系、5元/5元环系、5元/6元环系和6元/6元环系,其中每个环的计数均包括螺原子。所述单螺环烃基任选地被1或多个(诸如1至3个)适合的取代基(例如卤素、甲基、甲氧基或乙氧基)取代。可以列举的实例包括例

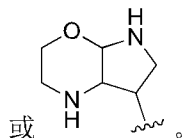
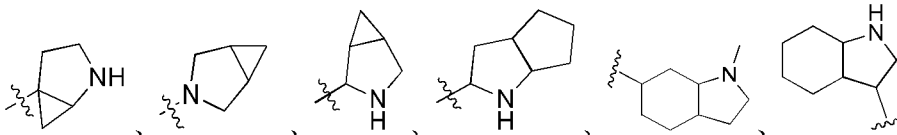
30 如 。

35 如本文中所使用,术语“杂环基”、“杂环”和“亚杂环基”指饱和(即,“杂环烷基”和“亚杂环烷基”)或部分不饱和(例如,在环内具有一个或多个双键(即,“杂环烯基”和“亚杂环烯基”))的一价单环或双环稠合环状结构,其在环中具有2、3、4、5、6、7、8或9个碳原子和1个或多个(例如1个、2个、

3个或4个)选自O、S、S(=O)、S(=O)₂和NR'的含杂原子的基团,其中R'如上文所定义。所述杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。特别地,3-10元杂环基为在环中具有3-10个(例如3-8、3-7、3-6、4-6或5-6个)碳原子及杂原子的基团。所述杂环基任选地被1或多个(诸如1至3个)适合的取代基(例如卤素、OH、NH₂、氧代(=O)、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基)取代。以列举的实例包括但不限于环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基(azetidiny)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氧杂环戊烯基(dioxoliny)、吡咯烷基、吡咯烷酮基、噁唑烷、噁唑烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、六氢嘧啶基、三嗪基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫代吗啉基、哌嗪基、三噻烷基(trithianyl)、氮杂环辛烷基、二氢吡咯基、二氢咪唑基、氮杂环辛烯基。

如本文中所使用,术语“杂环基”涵盖稠环结构,所述稠环结构与其他基团的连接点可以在稠环结构中的任一环上。因此,本发明的杂环基还包括但不限于杂环基并杂环基、杂环基并环烷基、单杂环基并单杂环基、单杂环基并单环烷基,例如3-7元(单)杂环基并3-7元(单)杂环基、3-7元(单)杂环基并(单)环烷基、3-7元(单)杂环基并C₄₋₆(单)环烷基,其实例包括但不限于吡咯烷基并环丙基、环戊基并氮杂环丙基、吡咯烷基并环丁基、吡咯烷基并吡咯烷基、吡咯烷基并哌啶基、吡咯烷基并哌

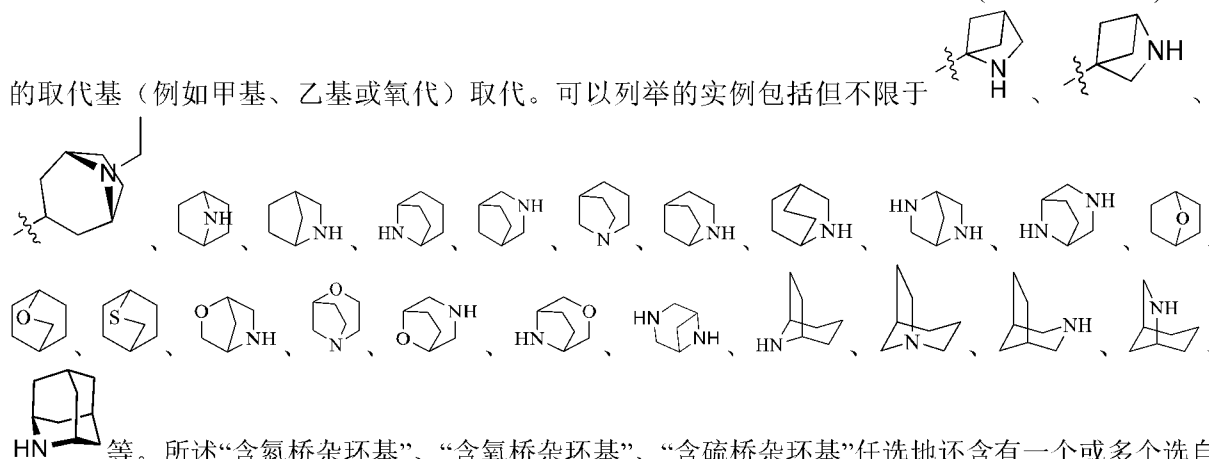
嗪基、哌啶基并吗啉基、



或

如本文中所使用,术语“桥杂环基”是指由一个如本文所定义的环烷基和一个如本文所定义的杂环基、或者由两个如本文所定义的杂环基,通过共用两个不直接相连的环原子形成的环状结构,其在环中具有3、4、5、6、7、8或9个碳原子和1个或多个(例如1个、2个、3个或4个)选自O、S、S(=O)、S(=O)₂和NR'的含杂原子的基团,其中R'如上文所定义。所述桥杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。特别地,5-10元桥杂环基为在环中具有5-10个碳原子及杂原子的基团。“桥杂环基”可以是饱和的(即,“桥杂环烷基”)或部分不饱和的(例如,在环内具有一个或多个双键(即,“桥杂环烯基”)。在一些实施方案中,桥杂环基包括但不限于6-10元桥杂环基、7-10元桥杂环基、8-10元桥杂环基、9-10元桥杂环基。所述桥杂环基包括含氮桥杂环基、含氧桥杂环基、含硫桥杂环基。所述桥杂环基任选地被1或多个(诸如1至3个)适合

的取代基(例如甲基、乙基或氧代)取代。可以列举的实例包括但不限于

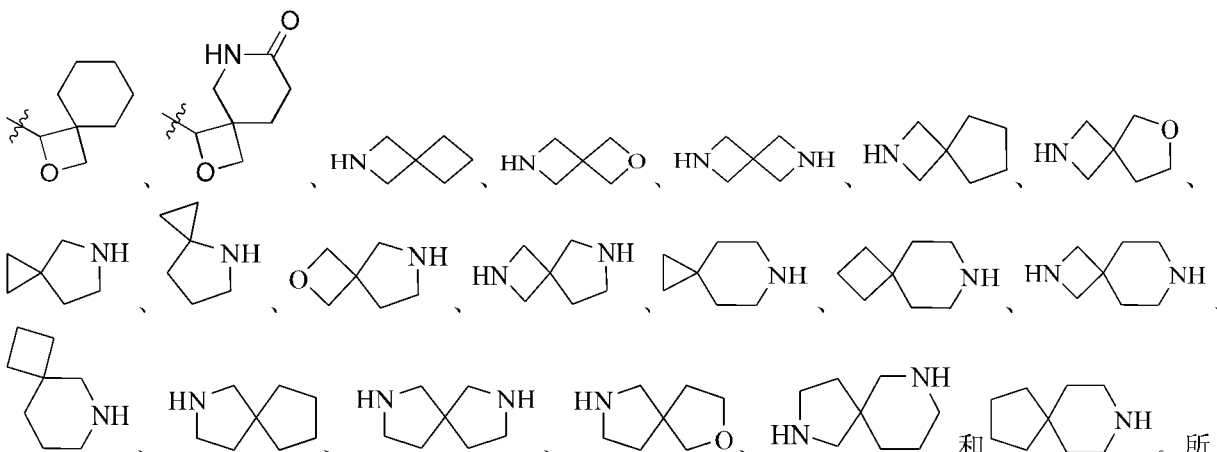
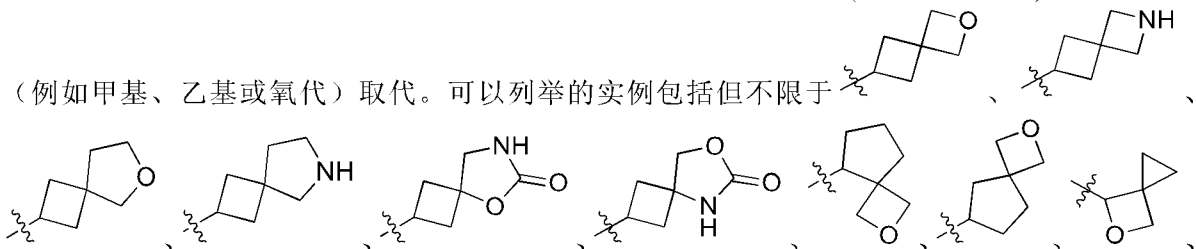


等。所述“含氮桥杂环基”、“含氧桥杂环基”、“含硫桥杂环基”任选地还含有一个或多个选自氧、氮和硫的其他杂原子。

如本文中所使用,术语“单螺杂环基”是指由共用一个环原子的一个如本文所定义的环烷基和一个如本文所定义的杂环基、或者两个如本文所定义的杂环基形成的环状结构,其在环中具有3、4、5、6、7、8或9个碳原子和1个或多个(例如1个、2个、3个或4个)选自O、S、S(=O)、S(=O)₂和NR'的含杂原子的基团,其中R'如上文所定义。所述单螺杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。特别地,5-11元单螺杂环基为在环中具有5-11个碳原子及杂原子的基团,包括但不限于6-11元单螺杂环基、7-9元单螺杂环基或8-10元单螺杂环基。

单螺杂环基可以是饱和的(即,“单螺杂环烷基”)或部分不饱和的(例如,在环内具有一个或多个双键(即,“单螺杂环烯基”)。单螺杂环基包括但不限于 5-11 元单螺杂环烷基、6-10 元单螺杂环烷基、7-10 元单螺杂环烷基、6-10 元含氮单螺杂环烷基、6-10 元含氧单螺杂环烷基、6-10 元含硫单螺杂环烷基;以及 5-11 元单螺杂环烯基、6-10 元单螺杂环烯基、7-10 元单螺杂环烯基、6-10 元含氮单螺杂环烯基、6-10 元含氧单螺杂环烯基、6-10 元含硫单螺杂环烯基。单螺杂环基可以包括例如 3 元/5 元环系、4 元/4 元环系、4 元/5 元环系、4 元/6 元环系、5 元/5 元环系、5 元/6 元环系和 6 元/6 元环系,其中每个环的计数均包括螺原子。所述单螺杂环基任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基

(例如甲基、乙基或氧代)取代。可以列举的实例包括但不限于

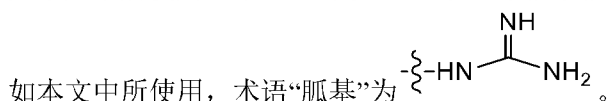


所述“含氮单螺杂环基”、“含氧单螺杂环基”、“含硫单螺杂环基”任选地还含有一个或多个选自氧、氮、硫的其他杂原子。术语“5-11 元含氮单螺杂环基”是指含有共计 5-11 个环原子并且其中至少一个环原子为氮原子的单螺杂环基。

如本文中所使用,术语“芳基”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或稠合环多环芳族基团。例如,如本文中所使用,术语“ C_{6-14} 芳基”意指含有 6 至 14 个(例如 6 至 12 个)碳原子的芳族基团,诸如苯基或萘基。芳基任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基(例如卤素、-OH、-CN、-NO₂、 C_{1-6} 烷基等)取代。

如本文中所使用,术语“杂芳基”指单环或多环(例如双环或三环)芳香性环系统,其具有 5 至 14 个环原子,例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子,特别地具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 个碳原子和独立地选自 N、O、S 和 S(O)₂ 的 1、2、3、4 或 5 个相同或不同的杂原子。杂芳基中的 1 或多个环碳原子可以被 C(O)替代。杂芳基可以是苯并稠合的。杂芳基的实例包括但不限于:吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、嘧啶酮基、吡嗪基、吡嗪基、噁唑基、噁唑基、噁唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噁唑基、咪唑基、三唑基、噁二唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、吡咯并吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噁吩基、吡唑基、苯并噁吩基、吡唑基、苯并噁吩基、喹啉基、吡咯并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、异喹啉基、四氢异喹啉基、苯并咪唑基、噁吩基、中氮茛基、酞嗪基、异吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、咪唑基、苯并咪唑基、喹啉基、萘基或咪唑并吡啶基。杂芳基可任选地被一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)适合的取代基取代。

如本文中所使用,术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括 F、Cl、Br 或 I。



术语“取代”指所指定的原子上的一個或多个(例如一个、两个、三个或四个)氢被从所指出的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

如果基团被描述为“任选地被……取代”或“任选取代的”，则该基团可以是：(1)未被取代或(2)被取代。如果基团的碳被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则该碳上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可单独和/或一起被独立地选择的任选的取代基替代。如果基团的氮被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则氮上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可各自被独立地选择的任选的取代基替代。任选的取代基可以选自：卤素、OH、SH、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-O-C₁₋₆烷基、-O-卤代 C₁₋₆烷基、-O-C₂₋₆烯基、-O-C₂₋₆炔基、-S-C₁₋₆烷基、NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆亚烷基-OH、-C₁₋₆亚烷基-SH、-C₁₋₆亚烷基-CN、-C₁₋₆亚烷基-NH₂、-C₁₋₆亚烷基-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆亚烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₀₋₆亚烷基-C(O)OH、-C₀₋₆亚烷基-C(O)OC₁₋₆烷基、-C₀₋₆亚烷基-C(O)NH₂、-C₀₋₆亚烷基-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-C₀₋₆亚烷基-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C₀₋₆亚烷基-S(O)₂C₁₋₆烷基、-C₀₋₆亚烷基-S(O)₂NH₂、-C₀₋₆亚烷基-S(O)₂NH(C₁₋₆烷基)、-C₀₋₆亚烷基-S(O)₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NH-C(O)C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)-C(O)C₁₋₆烷基、-NH-C(=O)OH、-NH-C(=O)OC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)OC₁₋₆烷基、-NH-C(O)NH₂、-NH-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-NH-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NH-S(O)₂-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)-S(O)₂-C₁₋₆烷基、-C₀₋₆亚烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₀₋₆亚烷基-(3-10元杂环基)、-C₀₋₆亚烷基-苯基和-C₀₋₆亚烷基-(5-10元杂芳基)。

如果取代基被描述为“独立地选自”一组，则各取代基独立于另一者被选择。因此，各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。

如本文中所示使用，术语“一个或多个”意指在合理条件下的1个或超过1个，例如2个、3个、4个、5个或10个。

除非指明，否则如本文中所使用，取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键(“漂浮键”)时，则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一成环原子，除非另有说明。在显示可用环成员携带可取代的氢原子的情况下，当该漂浮键键连至该可用环成员时，该可取代氢原子实质上已被取代(即，不存在)。

本发明还包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物，其与本发明的化合物相同，除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含入本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如氘(D, ²H)、氚(T, ³H))；碳的同位素(例如¹¹C、¹³C及¹⁴C)；氯的同位素(例如³⁶Cl)；氟的同位素(例如¹⁸F)；碘的同位素(例如¹²³I及¹²⁵I)；氮的同位素(例如¹³N及¹⁵N)；氧的同位素(例如¹⁵O、¹⁷O及¹⁸O)；磷的同位素(例如³²P)；及硫的同位素(例如³⁵S)。某些同位素标记的本发明的化合物(例如掺入放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究(例如分析)中。放射性同位素氚(即³H)及碳-14(即¹⁴C)因易于掺入且容易检测而特别可用于该目的。用正电子发射同位素(例如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及¹³N)进行取代可在正电子发射断层显像术(PET)研究中用于检验底物受体占据情况。被同位素标记的本发明的化合物可通过与描述于随附路线和/或实施例及制备中的那些类似的方法通过使用适当的被同位素标记的试剂代替之前采用的非标记的试剂来制备。本发明的药学上可接受的溶剂合物包括其中结晶溶剂可被同位素取代的那些，例如，D₂O、丙酮-*d*₆或DMSO-*d*₆。在一些实施方案中，本发明的同位素标记化合物是氘代物。

术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体，其具有相同的化学组成但原子或基团的空间排列不同。在具有一个或多个(例如1个、2个、3个或4个)不对称中心的化合物中，其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地，本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。要理解，本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

术语“非对映异构体”是指具有两个或多个手性中心并且其分子彼此不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质，例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可通过高分辨率的分析方法例如电泳法和色谱法进行分离。

术语“对映异构体”是指化合物的彼此呈不可重叠的镜像的两种立体异构体。

术语“手性”是指具有镜像对的不可重叠性的分子，而术语“非手性”是指可在它们的镜像对上重叠的分子。

本发明的化合物可以制备成外消旋的形式，或者，通过对映体选择性合成或者通过拆分可以制

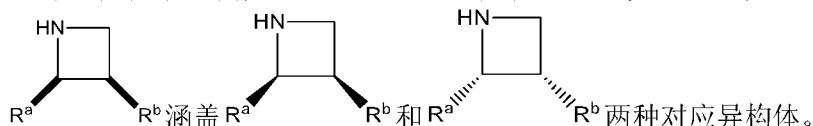
备单一的对映异构体。

术语“消旋体”、“外消旋物”或“外消旋混合物”是指缺少光学活性的两个对映异构体的等摩尔混合物。

如本文中所使用，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。本文所提供的化合物包括所有顺式、反式、顺 (syn)、反 (anti)、entgegen (E) 和 zusammen (Z) 异构体以及其相应的混合物。

本文中可使用实线(——)、实楔形(▴)或虚楔形(▾)描绘本发明的化合物的化学键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键旨在表明，包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如，特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键旨在表明，存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时，使用实及虚楔形以定义相对立体化学，而非绝对立体化学。除非另外指明，否则本发明的化合物意欲可以立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如 R 及 S 对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象，且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。当化合物包含两个手性中心时，可使用粗实线(▬)和粗虚线(▬)描绘所述化合物中的化学键，来显示两个手性中心的相对关系，但不意指任何

绝对立体化学。例如，R^a R^b表示环上连接 Ra 的键与连接 Rb 的键互相为顺式，并且



涵盖 R^a R^b和 R^a R^b两种对应异构体。

还应当理解，本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗，或适当时，以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中，药学上可接受的衍生物包括但不限于，药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、代谢物或前药，在将它们向有需要的患者给药后，能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物或残余物。因此，当在本文中提及“本发明的化合物”时，也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与构成制剂的其他组分和/或用其治疗的哺乳动物在化学和/或毒理学上相容。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。

适合的酸加成盐由形成药学可接受盐的酸来形成。实例包括天冬氨酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐及其它类似的盐。

适合的碱加成盐由形成药学可接受盐的碱来形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、胆碱盐、二乙胺盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、钾盐及其它类似的盐。

适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知的。

如本文中所使用，术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯，其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物，其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

本发明的化合物可以溶剂合物(优选水合物)的形式存在，其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

本领域技术人员会理解，由于氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物，因此并非所有的含氮杂环都能够形成 N-氧化物；本领域技术人员会识别能够形成 N-氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还会认识到叔胺能够形成 N-氧化物。用于制备杂环和叔胺的 N-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸(MCPBA)、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过

氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷(dioxirane)如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。这些用于制备 N-氧化物的方法已在文献中得到广泛描述和综述，参见例如：T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750; A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press; 以及 G. W. H. Cheeseman 和 E. S. G. Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press。

术语“N-氧化物”又称氧化胺，是一类通式为 $R_3N^+-O^-$ (也写作 $R_3N=O$ 或 $R_3N\rightarrow O$) 的有机化合物。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物，即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱脂化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

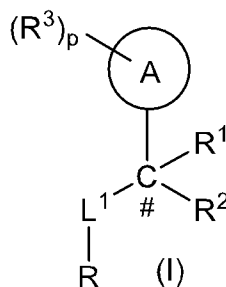
本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药，其为自身可具有较小药理学活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其他信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi及V. Stella)及“Bioreversible Carriers in Drug Design,” Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche编辑，American Pharmaceutical Association)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety) (例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中，保护在任何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在 *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 *T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

如本文中所使用，术语“约”是指在所述数值的 $\pm 10\%$ 范围内，优选 $\pm 5\%$ 范围内，更优选 $\pm 2\%$ 范围内。

化合物

在一个方面，本发明提供式(I)的化合物：



或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，

其中：

R^1 为 $-L^2-R^L$ ，

其中：

L^2 为直接键、直链或支链的 C_{1-6} 亚烷基、或直链或支链的 C_{2-6} 亚烯基，

其中任选地，所述 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基中的 1 个可用的 C 原子被两个取代基取代，从而所述两个取代基与所述 C 原子一起形成任选取代的 C_{3-6} 亚环烷基或任选取代的 3 至 6 元亚杂环烷基；

或者任选地，所述 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基中相邻的两个碳原子通过直链的 C_{1-4} 亚烷基连接以形成任选取代的 C_{3-6} 亚环烷基，或通过 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、或直链的 2 至 4 元亚杂烷基连接以形成任选取代的 3 至 6 元亚杂环烷基；并且

其中所述 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基任选地被 1、2、3 或更多个独立地选自下列基团的取代基取代：卤素、OH、SH、CN、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基；并且

其中所述 L²-R^L 部分的与以符号“#”指示的碳原子连接的 CH₂ (若存在) 任选地被 O、S 或 NR^{1e} 代替:

R^L 选自: R⁹、R¹⁰、-O-R¹⁰、-S-R¹⁰ 和 -NR^{1e}-R¹⁰, 并且

R¹⁰ 选自: H、R¹¹、卤素、OH、SH、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₂₋₆ 烯基、-O-C₂₋₆ 炔基、胍基和 -C₁₋₆ 亚烷基-胍基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₂₋₆ 烯基和 -O-C₂₋₆ 炔基任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自卤素、OH、SH 和 NH₂ 的取代基取代;

R⁹ 和 R¹¹ 各自独立地选自 -(CH₂)₀₋₆-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)₀₋₆-3-10 元杂环基、-(CH₂)₀₋₆-C₅₋₁₀ 桥环烷基、-(CH₂)₀₋₆-5-10 元桥杂环基、-(CH₂)₀₋₆-C₅₋₁₁ 单螺环烷基、-(CH₂)₀₋₆-5-11 元单螺杂环基、-(CH₂)₀₋₆-C₆₋₁₀ 芳基和 -(CH₂)₀₋₆-5-10 元杂芳基, 它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代:

氘、卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₆ 亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-O-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、Cy、-(任选取代的 C₁₋₆ 亚烷基)-Cy、-NR^{1a}-Cy 和 -CR^{1e}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b};

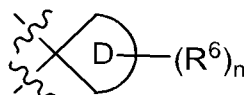
Cy 选自任选取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、任选取代的 C₃₋₁₀ 环烯基、任选取代的 3-10 元杂环烷基、任选取代的 C₆₋₁₀ 芳基和任选取代的 5-10 元杂芳基; 并且

R² 为 H、卤素、OH、SH、CN、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-SH、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}-C(O)R^{2b}、-NR^{2a}-C(O)OR^{2b}、-NR^{2a}-C(O)NR^{2a}R^{2b} 和 -NR^{2a}-S(O)₂-R^{2b},

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{2a} 和 R^{2b} 在每次出现时独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-SH、-C₁₋₆ 亚烷基-NH₂ 和 -C₁₋₆ 亚烷基-CN, 其中 R^{1c}、R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的 C₃₋₆ 环烷基或任选取代的 3-6 元杂环烷基;

或者

R¹、R² 与它们二者共同连接的以符号“#”指示的碳原子一起形成由下式表示的部分:



其中:

环 D 为 C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₁₀ 桥环烷基或 5-10 元桥杂环烷基;

R⁶ 选自:

H、卤素、OH、SH、CN、N(R^{7a})₂,

各自任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个独立地选自卤素、OH、SH、NH₂ 和 CN 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基,

-O-C₁₋₆ 烷基、-O-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₆ 烷基,

C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-O-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₁₀ 环烷基和 -C(O)-C₃₋₁₀ 环烷基, 其中所述 C₃₋₁₀ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代, 以及

3-10 元杂环烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-3-10 元杂环烷基, 其中所述 3-10 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代;

R^{7a} 各自独立地选自: H、C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_q-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)_q-3-10 元杂环烷基, q 选自 0 至 6 的整数, 且所述 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_q-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)_q-3-10 元杂环烷基各自独立地任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代; 并且

n 为 1、2 或 3;

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基;

每个 R³ 独立地选自: 卤素、OH、SH、CN、-NR^{3a}R^{3b}、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-SH、-C₁₋₆ 亚烷基-C(O)OR^{3a}、-C₁₋₆ 亚烷基-C(O)-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)OR^{3a}、-C(O)-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)-NR^{3a}-S(O)₂-R^{3b}、-S(O)₂-R^{3a}、-S(O)₂-NR^{3a}R^{3b}、-S(O)₂-NR^{3a}-C(O)R^{3b} 和具有 1-4 个氮杂原子和 0-1 个氧或硫杂原子的 5

或 6 元杂芳基,

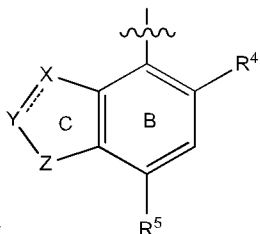
R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基, 并且

p 为 1、2 或 3;

L^1 选自: $^*CR^{4a}R^{4b}NR^{4c}$ 、 $^*C(O)NR^{4c}$ 、 $^*C(S)NR^{4c}$ 、 $^*S(O)_2NR^{4c}$ 、 $^*NR^{4c}C(O)-$ 、 $^*NR^{4c}S(O)_2-$ 、 $^*NR^{4c}CR^{4a}R^{4b}$ 和 $^*NR^{4c}C(S)-$, 其中用*标识的键连接至苯基环 B;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自 H、氘、卤素、OH、SH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $NR^{5a}R^{5b}$ 、 $C(O)OR^{5a}$ 和 $C(O)NR^{5a}R^{5b}$; 或者 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们二者共同连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 4-7 元杂环烷基;

R^{4c} 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;



10 R 为 ;
其中:

R^4 选自: H、卤素、OH、SH、CN、 $NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 亚烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-SH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{6a}C(O)R^{6b}$ 、 $-OC_{1-6}$ 亚烷基 $C(O)OR^{6a}$ 、 $-OC_{1-6}$ 亚烷基 $C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{3-10} 环烷基和 $-OC_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-10} 环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 亚烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-SH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{6a}C(O)R^{6b}$ 、 $-OC_{1-6}$ 亚烷基 $C(O)OR^{6a}$ 、 $-OC_{1-6}$ 亚烷基 $C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{3-10} 环烷基和 $-OC_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-10} 环烷基各自任选地被一个或多个氘 (D) 取代;

20 R^5 选自: H、卤素、OH、SH、CN、 $NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-SH 和 C_{3-10} 环烷基; 并且

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 和 R^{6b} 在每次出现时独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

X 选自 CR^7 、 $C(R^7)_2$ 和 N;

Y 选自 CR^8 、 $C(R^8)_2$ 和 N;

25 Z 选自 O、S 和 NH;

R^7 和 R^8 在每次出现时各自独立地选自: H、卤素、OH、SH、CN、 NH_2 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-10} 环烷基;

----- 表示单键或双键。

在一些实施方案中, 本发明提供上文所述的式(I)的化合物, 其中:

30 Cy 选自任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 3-10 元杂环烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的 5-10 元杂芳基; 并且

R^6 选自: H、卤素、OH、SH、CN、 $N(R^{7a})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基, 以及任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、 NH_2 、CN、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基的取代基取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、 NH_2 、CN、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基的取代基取代的 3-10 元杂环烷基; 以及

R^4 选自: 卤素、OH、SH、CN、 $NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 亚烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-SH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{6a}C(O)R^{6b}$ 、 $-OC_{1-6}$ 亚烷基 $C(O)OR^{6a}$ 、 $-OC_{1-6}$ 亚烷基 $C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{3-10} 环烷基和 $-OC_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-10} 环烷基。

在一些实施方案中, 本发明提供上文所述的式(I)的化合物, 其中:

R^{10} 选自: H、 R^{11} 、卤素、OH、SH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-C_{2-6}$ 炔基和胍基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{2-6}$ 烯基和 $-O-C_{2-6}$ 炔基任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自卤素、OH、SH 和 NH_2 的取代基取代;

45 R^9 和 R^{11} 各自独立地选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 桥环烷基、5-10 元桥杂环基、 C_{5-11}

单螺环烷基、5-11元单螺杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，它们中的每一个任选地被1个、2个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代：

卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₆亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₆亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀环烷基、-O-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、Cy、-(任选取代的C₁₋₆亚烷基)-Cy和-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}；

R²为H、卤素、OH、SH、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-OH、-C₁₋₆亚烷基-SH、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}-C(O)R^{2b}、-NR^{2a}-C(O)OR^{2b}、-NR^{2a}-C(O)NR^{2a}R^{2b}和-NR^{2a}-S(O)₂-R^{2b}；

R⁶选自：H、卤素、OH、SH、CN、NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆亚烷基-OH、-C₁₋₆亚烷基-SH、-C₁₋₆亚烷基-CN、-O-C₁₋₆烷基、-O-卤代C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基，以及任选地被1个、2个或更多个独立地选自卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代的C₃₋₁₀环烷基；并且

R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自H、卤素、OH、SH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a}和-C(O)-NR^{5a}R^{5b}；以及

R⁵选自：卤素、OH、SH、CN、-NR^{6a}R^{6b}、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-OH、-C₁₋₆亚烷基-SH和C₃₋₁₀环烷基。

在一些实施方案中，L²和所述-(任选取代的C₁₋₆亚烷基)-Cy任选地连接至R⁹或R¹¹的两个相邻或不相邻（例如间位或对位）环成员。

在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，其中：

R¹为-L²-R^L；

L²为直接键；并且

R^L为R⁹。


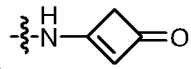
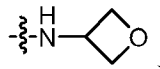
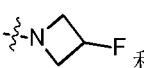
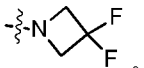
在一些实施方案中，R⁹选自C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀桥环烷基、5-10元桥杂环基、C₅₋₁₁单螺环烷基、5-11元单螺杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，它们中的每一个任选地被1个、2个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代：

氬、卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₆亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₆亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀环烷基、-O-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、C₃₋₁₀环烷基、任选取代的3-10元杂环烷基、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₁₀环烷基)、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₁₀环烯基)、-NR^{1a}-(任选取代的3-10元杂环基)和-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}。

在一些优选的实施方案中，R⁹选自：C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烯基、C₅₋₁₀桥环烷基、C₅₋₁₀桥环烯基、5-10元桥杂环烷基、5-10元桥杂环烯基、C₅₋₁₁单螺环烷基、C₅₋₁₁单螺环烯基、5-11元单螺杂环烷基、5-11元单螺杂环烯基、苯基和5或6元杂芳基，它们中的每一个任选地被1个、2个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代：氬、卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₄亚烷基-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基、-O-苯基、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、C₃₋₆环烷基、任选地被1、2或更多个卤素取代的3-10元杂环烷基、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₆环烷基)、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₁₀环烯基)、-NR^{1a}-(任选取代的3-10元杂环基)和-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}；并且R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}在每次出现时独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-SH、-C₁₋₄亚烷基-NH₂和-C₁₋₄亚烷基-CN，其中R^{1c}、R^{1d}与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的C₃₋₆环烷基或任选取代的3-6元杂环基。

在一些更优选的实施方案中，R⁹选自：C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烯基、C₅₋₁₀桥环烷基、C₅₋₁₀桥环烯基、5-10元桥杂环烷基、5-10元桥杂环烯基、C₅₋₁₁单螺环烷基、C₅₋₁₁单螺环烯基、苯基和5或6元杂芳基，它们中的每一个任选地被1个、2个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代：F、Cl、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₄亚烷基-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基、-O-苯基、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、任选地被1、2或更多个卤素取代的3-6元杂环烷基、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₁₀环烯基)和-NR^{1a}-(任选取代的3-10元杂环基)，其中R^{1a}和R^{1b}在每次出现时独立地选自H和C₁₋₄烷基。

在一些更优选的实施方案中, R⁹选自: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[3.1.0]庚烷基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷、噻唑烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、六氢嘧啶基、三嗪烷基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环辛烷基、二氢吡咯基、二氢咪唑基、

- 5 氮杂环辛烯基、C₅、C₆或C₇桥环烷基(例如 )、C₅、C₆或C₇桥环烯基、6、7、8或9元桥杂环烷基、C₅₋₁₁单螺环烷基、5-11元单螺杂环烷基、苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶酮基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和嘧啶酮基, 它们中的每一个任选地被1个、2个或更多个独立地选自下列的基团取代: F、Cl、OH、SH、CN、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂Cl、CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂-OH、-CH₂-SH、-CH₂-NH₂、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂-NH-C(O)CH₃、=O、=CH₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O-CH₂-环丙基、
- 10 苯氧基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-NH-C(O)CH₃、-NH-C(O)NH₂、、、
-NH-S(O)₂CH₃、和。

- 在另一些实施方案中, R⁹选自C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀桥环烷基、5-10元桥杂环基、C₅₋₁₁单螺环烷基、5-11元单螺杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基, 它们中的每一个任选地被1个、2个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代:
- 15

- 氘、卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₆亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₆亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀环烷基、-O-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₁₀环烷基)、-NR^{1a}-(任选取代的3-10元杂环基)和-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}。
- 20

- 在一些优选的实施方案中, R⁹选自: C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烯基、C₅₋₁₀桥环烷基、C₅₋₁₀桥环烯基、5-10元桥杂环烷基、5-10元桥杂环烯基、C₅₋₁₁单螺环烷基、C₅₋₁₁单螺环烯基、5-11元单螺杂环烷基、5-11元单螺杂环烯基、苯基和5或6元杂芳基, 它们中的每一个任选地被1个、2个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代:
- 25

- 氘、卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₄亚烷基-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基、-O-苯基、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、C₃₋₆环烷基、3-10元杂环烷基、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₆环烷基)和-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}; 并且
- 30

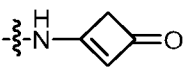
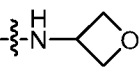
- R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}在每次出现时独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-SH、-C₁₋₄亚烷基-NH₂和-C₁₋₄亚烷基-CN, 其中R^{1c}、R^{1d}与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的C₃₋₆环烷基或任选取代的3-6元杂环烷基。

- 在一些更优选的实施方案中, R⁹选自: C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烯基、C₅₋₁₀桥环烷基、C₅₋₁₀桥环烯基、5-10元桥杂环烷基、5-10元桥杂环烯基、C₅₋₁₁单螺环烷基、C₅₋₁₁单螺环烯基、苯基和5或6元杂芳基, 它们中的每一个任选地被1个、2个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代:
- 35

- F、Cl、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₄亚烷基-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基、-O-苯基、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}和-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}, 其中R^{1a}和R^{1b}在每次出现时独立地选自H和C₁₋₄烷基。
- 40

- 在一些更优选的实施方案中, R⁹选自: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷、噻唑烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、六氢嘧啶基、三嗪烷基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环辛烷基、二氢吡咯基、二氢咪唑基、氮杂环辛烯基、C₅、C₆或C₇桥环烷基、C₅、C₆或C₇桥环烯基、6、7、8或9元桥杂环烷基、C₅₋₁₁单螺环烷基、5-11元单螺杂环烷基、苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶酮基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和嘧啶酮基; 它们中
- 45

的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列的基团取代：F、Cl、OH、SH、CN、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂Cl、CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂-OH、-CH₂-SH、-CH₂-NH₂、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂-NH-C(O)CH₃、=O、=CH₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O-CH₂-环丙基、苯氧基、-NHCH₃、-NH-C(O)CH₃、

-NH-C(O)NH₂、、和-NH-S(O)₂CH₃。

5 在又一些实施方案中，R⁹选自 C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 桥环烷基、5-10 元桥杂环基、C₅₋₁₁ 单螺环烷基、5-11 元单螺杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列基团的取代基取代：

10 卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₆ 亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-O-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基和-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}。

15 在一些优选的实施方案中，R⁹选自：C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烯基、3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基、C₅₋₁₀ 桥环烷基、C₅₋₁₀ 桥环烯基、5-10 元桥杂环烷基、5-10 元桥杂环烯基、C₅₋₁₁ 单螺环烷基、C₅₋₁₁ 单螺环烯基、5-11 元单螺杂环烷基、5-11 元单螺杂环烯基、苯基和 5 或 6 元杂芳基，它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列基团的取代基取代：卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₄ 亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₄ 亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₄ 亚烷基-O-C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-O-苯基、-C₁₋₄ 亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环烷基和-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}；并且

20 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-SH、-C₁₋₄ 亚烷基-NH₂ 和 -C₁₋₄ 亚烷基-CN，其中 R^{1c}、R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的 C₃₋₆ 环烷基或任选取代的 3-6 元杂环烷基。

25 在一些优选的实施方案中，R⁹选自：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基；环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基；氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷、噁唑烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、六氢嘧啶基、三嗪烷基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环辛烷基；二氢吡咯基、二氢咪唑基；氮杂环辛烯基；C₅、C₆ 或 C₇ 桥环烷基；C₅、C₆ 或 C₇ 桥环烯基；6、7、8 或 9 元桥杂环烷基；C₅₋₁₁ 单螺环烷基；5-11 元单螺杂环烷基；苯基；吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和嘧啶酮基；它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列的基团取代：F、Cl、OH、SH、CN、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂Cl、CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂-OH、-CH₂-SH、-CH₂-NH₂、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂-NH-C(O)CH₃、=O、=CH₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O-CH₂-环丙基、苯氧基、-NHCH₃、-NH-C(O)CH₃、-NH-C(O)NH₂和-NH-S(O)₂CH₃。

30 在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，其中：

35 R¹ 为-L²-R^L；

L² 为所述直链或支链的 C₁₋₆ 亚烷基、或直链或支链的 C₂₋₆ 亚烯基，

40 其中任选地，所述 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基中的 1 个可用的 C 原子被两个取代基取代，从而所述两个取代基与所述 C 原子一起形成任选取代的 C₃₋₆ 亚环烷基或任选取代的 3 至 6 元亚杂环烷基；或者任选地，所述 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基中相邻的两个碳原子通过直链的 C₁₋₄ 亚烷基连接以形成任选取代的 C₃₋₆ 亚环烷基，或通过-S-、-O-、-NH-、或直链的 2 至 4 元亚杂烷基连接以形成任选取代的 3 至 6 元亚杂环烷基；并且

45 其中所述 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基任选地被 1、2、3 个或多个独立地选自下列基团的取代基取代：卤素、OH、SH、CN、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-NR^{1a}R^{1b}、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基；并且

50 其中所述 L²-R^L 部分的与以符号“#”指示的碳原子连接的 CH₂（若存在）任选地被 O、S 或 NR^{1e} 代替；并且

R^L 选自：R¹⁰、-O-R¹⁰、-S-R¹⁰ 和-NR^{1e}-R¹⁰。

在一些实施方案中，所述 C₃₋₆ 亚环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方案中，所述 3 至 6 元亚杂环烷基为 4 至 6 元亚杂环烷基，优选为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基或

硫吗啉基。

在一些实施方案中，所述 L² 的直链或支链的 C₁₋₆ 亚烷基、或直链或支链的 C₂₋₆ 亚烯基的任选存在的取代基包括：F、Cl、OH、SH、CN、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基，优选 CF₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、环丙基和氮杂环丁烷基。

在另一些实施方案中，R¹ 为：-CR^{al}R^{bl}-(CR^{cl}R^{dl})_m-R¹⁰、-CR^{al}R^{bl}-(CR^{cl}R^{dl})_m-O-R¹⁰、-CR^{al}R^{bl}-(CR^{cl}R^{dl})_m-S-R¹⁰、-CR^{al}R^{bl}-(CR^{cl}R^{dl})_m-NR^{1e}-R¹⁰、-O-(CR^{cl}R^{dl})_m-R¹⁰、-S-(CR^{cl}R^{dl})_m-R¹⁰、或-NR^{1e}-(CR^{cl}R^{dl})_m-R¹⁰；

R^{al}、R^{bl}、R^{cl} 和 R^{dl} 在每次出现时各自独立地选自：H、卤素、OH、SH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-NR^{1a}R^{1b}、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基；

其中：任选地，R^{al} 和 R^{bl}、或者 1 个 CR^{cl}R^{dl} 中的 R^{cl} 和 R^{dl}，与它们共同连接的碳原子一起形成 =CH₂、=CH(C₁₋₄ 烷基)、C₃₋₆ 亚环烷基或 3 至 6 元亚杂环烷基；或者任选地，CR^{al}R^{bl}-(CR^{cl}R^{dl})_m 或 (CR^{cl}R^{dl})_m 的直链碳链中相邻的两个碳原子通过直链的 C₁₋₄ 亚烷基连接以形成 C₃₋₆ 亚环烷基，或通过 -S-、-O-、-NH-、或直链的 2 至 4 元亚杂烷基连接以形成 3 至 6 元亚杂环烷基；

R^{1a} 和 R^{1b} 在每次出现时独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

R^{1e} 在每次出现时独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；以及

m 为 0、1、2、3、4 或 5。

在一些此类实施方案中，所述 C₃₋₆ 亚环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

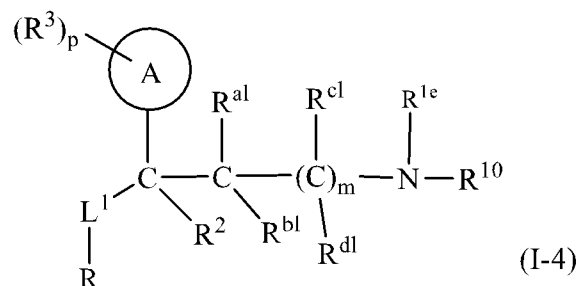
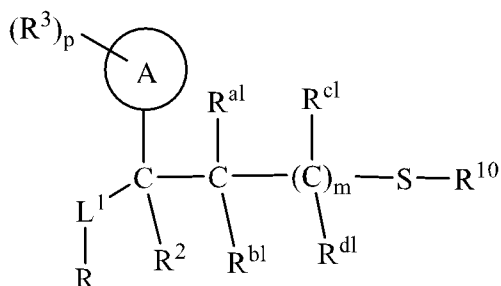
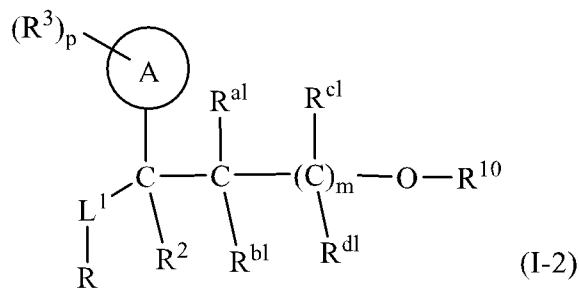
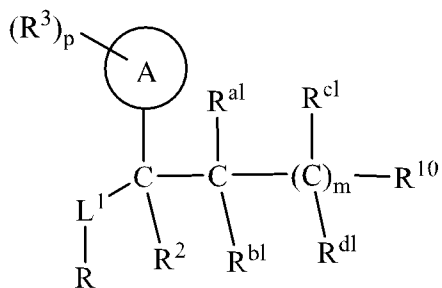
在一些此类实施方案中，所述 3 至 6 元亚杂环烷基为 4 至 6 元亚杂环烷基，优选为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基或硫吗啉基。

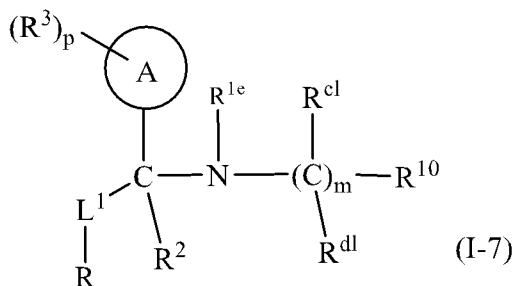
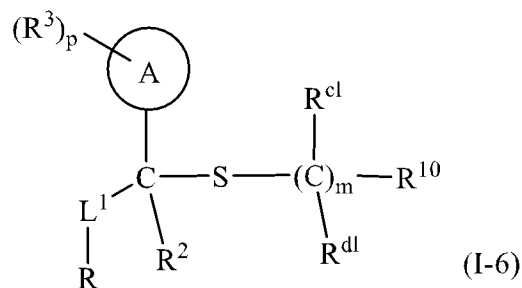
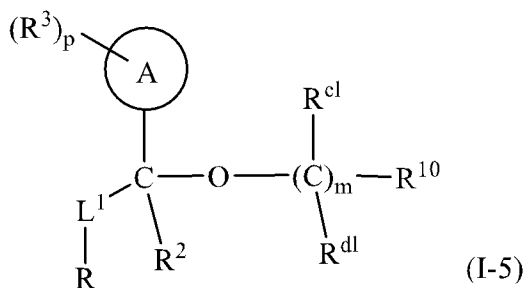
在一些此类实施方案中，R^{al}、R^{bl}、R^{cl} 和 R^{dl} 在每次出现时各自独立地选自：H、F、Cl、OH、SH、CN、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基，优选 H、CF₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、环丙基和氮杂环丁烷基。

在一些此类实施方案中，R^{al} 和 R^{bl}、或者 1 个 CR^{cl}R^{dl} 中的 R^{cl} 和 R^{dl}，与它们共同连接的碳原子一起形成 =CH₂、C₃₋₆ 亚环烷基或 3 至 6 元亚杂环烷基。

在一些此类实施方案中，m 为 0、1 或 2。

在一些此类实施方案中，所述式(I)的化合物具有式(I-1)、式(I-2)、式(I-3)、式(I-4)、式(I-5)、式(I-6)或式(I-7)的结构：





在一些优选的实施方案中，m 为 0、1 或 2。

5 在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-7)的化合物，其中 R¹⁰ 选自：H、R¹¹、F、Cl、OH、SH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-C₂₋₄ 烯基、-O-C₂₋₄ 炔基、胍基和-C₁₋₄ 亚烷基-胍基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₂₋₄ 烯基和-O-C₂₋₄ 炔基任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、OH、SH 和 NH₂ 的取代基取代。在一些优选的实施方案中，R¹⁰ 选自：H、R¹¹、F、Cl、OH、SH、CN、甲基、乙基、烯丙基、炔丙基、CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、胍基和-CH₂CH₂ 胍基。在 10 一些优选的实施方案中，R¹⁰ 选自：H、R¹¹、F、Cl、OH、SH、CN、甲基、乙基、烯丙基、炔丙基、-OCH₃、-OCH₂CH₃、胍基和-CH₂CH₂ 胍基。

15 在一些实施方案中，R¹⁰ 选自：H、R¹¹、F、Cl、OH、SH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-C₂₋₄ 烯基、-O-C₂₋₄ 炔基和胍基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₂₋₄ 烯基和-O-C₂₋₄ 炔基任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、OH、SH 和 NH₂ 的取代基取代。在一些优选的实施方案中，R¹⁰ 选自：H、R¹¹、F、Cl、OH、SH、CN、甲基、乙基、烯丙基、炔丙基、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 和胍基。

20 在一些实施方案中，R¹¹ 选自-(CH₂)₀₋₆-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)₀₋₆-3-10 元杂环基、-(CH₂)₀₋₆-C₅₋₁₀ 桥环烷基、-(CH₂)₀₋₆-5-10 元桥杂环基、-(CH₂)₀₋₆-C₅₋₁₁ 单螺环烷基、-(CH₂)₀₋₆-5-11 元单螺杂环基、-(CH₂)₀₋₆-C₆₋₁₀ 芳基和-(CH₂)₀₋₆-5-10 元杂芳基，它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自组 A1 所列的基团的取代基取代：

25 (组 A1) 氘、卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₆ 亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-O-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-(任选取代的 C₁₋₆ 亚烷基)-C₃₋₆ 环烷基、-(任选取代的 C₁₋₆ 亚烷基)-(3-6 元杂环烷基)、-NR^{1a}-(任选取代的 C₃₋₆ 环烷基)、-NR^{1a}-(任选取代的 4-7 元杂环基)和-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}。在一些实施方案中，所述组 A1 进一步包括-NR^{1a}-(任选取代的 C₃₋₁₀ 环烯基)，其中 R^{1a} 如上文所定义。

30 在一些优选的实施方案中，R¹¹ 选自：-(CH₂)₀₋₃-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)₀₋₃-C₃₋₁₀ 环烯基、-(CH₂)₀₋₃-3-10 元杂环烷基、-(CH₂)₀₋₃-3-10 元杂环烯基、-(CH₂)₀₋₃-C₅₋₁₀ 桥环烷基、-(CH₂)₀₋₃-C₅₋₁₀ 桥环烯基、-(CH₂)₀₋₃-5-10 元桥杂环烷基、-(CH₂)₀₋₃-5-10 元桥杂环烯基、-(CH₂)₀₋₃-C₅₋₁₁ 单螺环烷基、-(CH₂)₀₋₃-C₅₋₁₁ 单螺环烯基、-(CH₂)₀₋₃-5-11 元单螺杂环烷基、-(CH₂)₀₋₃-5-11 元单螺杂环烯基、-(CH₂)₀₋₃-苯基和-(CH₂)₀₋₃-5 或 6 元杂芳基，它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自组 A2 所列的基团的取代基取代：

35 (组 A2) 氘、卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₄ 亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₄ 亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₄ 亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₄ 亚烷基-O-C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-O-苯基、-C₁₋₄ 亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-

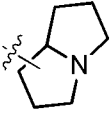
$C(=O)OR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-S(O)_2-R^{1b}$ 、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-NR^{1a}$ -(任选取代的 C_{3-6} 环烷基)、 $-NR^{1a}$ -(任选取代的 4-7 元杂环基)和 $-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}$; 并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-SH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-NH₂ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基-CN, 其中 R^{1c} 、 R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的 3-6 元杂环烷基。在一些实施方案中, 所述组 A2 进一步包括 $-NR^{1a}$ -(任选取代的 C_{3-10} 环烯基), 其中 R^{1a} 如上文所定义。


在一些更优选的实施方案中, R^{11} 选自: C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基、 C_{5-11} 单螺环烷基、5-11 元单螺杂环烷基、 $-(CH_2)_{0-3}$ -苯基、和 $-(CH_2)_{0-3}$ -5 或 6 元杂芳基, 它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自组 A3 所列的基团的取代基取代:

(组 A3) 氘、卤素、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、CN、=O、=NH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OR^{1a}、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-SR^{1a}、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)R^{1b}$ 、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、5 或 6 元杂芳基、 $-NR^{1a}$ -(任选取代的 C_{3-6} 环烷基)和 $-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}$; 并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基, 其中 R^{1c} 、 R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, 所述组 A3 进一步包括 $-NR^{1a}$ -(任选取代的 C_{3-10} 环烯基)和 $-NR^{1a}$ -(任选取代的 4-7 元杂环基), 其中 R^{1a} 如上文所定义。

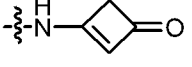
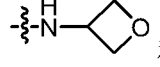
在一些优选的实施方案中, R^{11} 选自组 B 所列的基团:

(组 B) 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷、噻唑烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、六氢嘧啶基、三嗪

烷基、吗啉基、硫代吗啉基、、二氢吡咯基、二氢咪唑基、氮杂环辛烯基、5-11 元单螺杂环烷基、苯基、 $-CH_2$ -苯基、吡咯基、 $-CH_2$ -吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡啶基、 $-CH_2$ -吡啶基、吡啶酮基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和嘧啶酮基。

在一些实施方案中, 所述组 B 进一步包括咪唑基和/或 .

上文所述的组 B 的基团中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列的基团取代:

F、Cl、OH、SH、CN、=O、=NH、NH₂、 $-NHCH_3$ 、CH₃、CH₂CH₃、乙烯基、乙炔基、CH₂Cl、CF₃、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-SH$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-NHCH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、环丙基、氮杂环丁烷基、吡啶基、、 和 $-CR^{1c}R^{1d}-C(O)NH_2$, 其中 R^{1c} 、 R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起形成环丙基。

在一些实施方案中, R^{11} 选自 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基、 C_{5-10} 桥环烷基、 C_{5-10} 桥环烯基、5-10 元桥杂环烷基、5-10 元桥杂环烯基、 C_{5-11} 单螺环烷基、5-11 元单螺杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列基团的取代基取代: 卤素、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-OR^{1a}、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-SR^{1a}、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-O- C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-O-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-S(O)_2-R^{1b}$ 、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、(任选取代的 C_{1-6} 亚烷基)- C_{3-6} 环烷基、(任选取代的 C_{1-6} 亚烷基)-(3-6 元杂环烷基)和 $-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}$ 。

在一些优选的实施方案中, R^{11} 选自: C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基、 C_{5-10} 桥环烷基、 C_{5-10} 桥环烯基、5-10 元桥杂环烷基、5-10 元桥杂环烯基、 C_{5-11} 单螺环烷基、 C_{5-11} 单螺环烯基、5-11 元单螺杂环烷基、5-11 元单螺杂环烯基、苯基和 5 或 6 元杂芳基, 它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列基团的取代基取代:

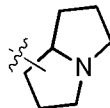
卤素、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OR^{1a}、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-SR^{1a}、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-O- C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-O$ -苯基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-S(O)_2-R^{1b}$ 、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基和 $-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}$; 并且

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH、

-C₁₋₄ 亚烷基-SH、-C₁₋₄ 亚烷基-NH₂ 和 -C₁₋₄ 亚烷基-CN，其中 R^{1c}、R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的 C₃₋₆ 环烷基或任选取代的 3-6 元杂环烷基。

5 在一些更优选的实施方案中，R¹¹ 选自：C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烯基、3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基、C₅₋₁₁ 单螺环烷基、5-11 元单螺杂环烷基、苯基和 5 或 6 元杂芳基，它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列基团的取代基取代：卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=NH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₄ 亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₄ 亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₄ 亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基和 -CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}；并且 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基，其中 R^{1c}、R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的 C₃₋₆ 环烷基。

10 在一些优选的实施方案中，R¹¹ 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基；氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷、噻唑烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、



15 哌嗪基、六氢嘧啶基、三嗪烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢吡咯基、二氢咪唑基、氮杂环辛烯基；5-11 元单螺杂环烷基；苯基；吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和嘧啶酮基；它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列的基团取代：F、Cl、OH、SH、CN、=O、=NH、NH₂、-NHCH₃、CH₃、CH₂CH₃、乙烯基、乙炔基、CH₂Cl、CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂-OH、-CH₂-SH、-CH₂-NH₂、-CH₂-NHCH₃、-CH₂-N(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、环丙基、氮杂环丁烷基、和 -CR^{1c}R^{1d}-C(O)NH₂，其中 R^{1c}、R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起形成环丙基。

20 在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-7)的化合物，其中：

R² 为 H、卤素、OH、SH、CN、C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-SH、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}-C(O)R^{2b}、-NR^{2a}-C(O)OR^{2b}、-NR^{2a}-C(O)NR^{2a}R^{2b} 和 -NR^{2a}-S(O)₂-R^{2b}；并且

R^{2a} 和 R^{2b} 在每次出现时独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基。

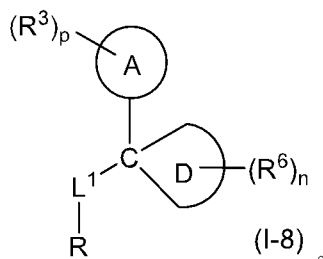
25 在一些优选的实施方案中，R² 为 H、F、Cl、OH、SH、CN、甲基、乙基、-CH₂-OH、-CH₂-SH、-NH₂、-NH-C(O)CH₃、-NH-C(O)OCH₃、-NH-C(O)NH₂ 和 -NH-S(O)₂CH₃。

在一些实施方案中，R² 为 H、卤素、OH、SH、C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-SH、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}-C(O)R^{2b}、-NR^{2a}-C(O)OR^{2b}、-NR^{2a}-C(O)NR^{2a}R^{2b} 和 -NR^{2a}-S(O)₂-R^{2b}；并且

R^{2a} 和 R^{2b} 在每次出现时独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基。

30 在一些优选的实施方案中，R² 为 H、F、Cl、OH、SH、甲基、乙基、-CH₂-OH、-CH₂-SH、-NH₂、-NH-C(O)CH₃、-NH-C(O)OCH₃、-NH-C(O)NH₂ 和 -NH-S(O)₂CH₃。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-8)的结构：



35 在一些实施方案中，环 D 为 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₅₋₈ 桥环烷基或 5-8 元桥杂环烷基。在一些实施方案中，R⁶ 选自：

H、卤素、OH、SH、CN、N(R^{7a})₂，

各自任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个独立地选自卤素、OH、SH、NH₂ 和 CN 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基和 C₂₋₆ 炔基，

-O-C₁₋₆ 烷基、-O-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₆ 烷基，

40 C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-O-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基和 -C(O)-C₃₋₆ 环烷基，其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代，以及

4-7 元杂环烷基和-C₁₋₆亚烷基-4-7 元杂环烷基, 其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代; 并且

R^{7a} 各自独立地选自: H、C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_q-C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_q-4-7 元杂环烷基, q 选自 0 至 4 的整数, 且所述 C₁₋₆ 烷基、所述-(CH₂)_q-C₃₋₆ 环烷基中的 C₃₋₆ 环烷基、以及所述-(CH₂)_q-4-7 元杂环烷基中的 4-7 元杂环烷基各自独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代。

在一些优选的实施方案中, N(R^{7a})₂ 中的 1 个 R^{7a} 为 H。

在一些优选的实施方案中, R⁶ 选自:

H、F、Cl、OH、SH、CN、NH₂,

-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-NH(C₃₋₆ 环烷基)和-NH(4-7 元杂环烷基), 其中所述-NH(C₁₋₄ 烷基)和-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 中的 C₁₋₄ 烷基、所述-NH(C₃₋₆ 环烷基)中的 C₃₋₆ 环烷基以及所述-NH(4-7 元杂环烷基)中的 4-7 元杂环烷基各自独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、氧代、SH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基的取代基取代,

-NH(C₁₋₄ 亚烷基)-(C₃₋₆ 环烷基)、-NH(C₁₋₄ 亚烷基)-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 卤代烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-SH、-C₁₋₄ 卤代烷基-SH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN、-C₁₋₄ 卤代烷基-CN、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-O-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-卤代 C₁₋₄ 烷基,

C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-O-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基和-C(O)-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代, 以及

4-7 元杂环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-4-7 元杂环烷基, 其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代。

在一些更优选的实施方案中, R⁶ 选自:

H、OH、SH,

-NH(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₃₋₆ 部分不饱和环烷基)和-NH(4-6 元杂环烷基), 所述-NH(C₁₋₄ 烷基)中的 C₁₋₄ 烷基、所述-NH(C₃₋₆ 部分不饱和环烷基)中的 C₃₋₆ 部分不饱和环烷基以及所述-NH(4-6 元杂环烷基)中的 4-6 元杂环烷基各自独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、氧代、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代,

-NH(C₁₋₄ 亚烷基)-(C₃₋₆ 环烷基)、-NH(C₁₋₄ 亚烷基)-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 卤代烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-O-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-卤代 C₁₋₄ 烷基,

C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基和-O-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代, 以及

4-7 元杂环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-4-7 元杂环烷基, 其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代。

在另一些实施方案中, R⁶ 选自: H、卤素、OH、SH、CN、N(R^{7a})₂、C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₆ 环烷基, 以及任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基, 任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代的 4-7 元杂环烷基。

在一些优选的实施方案中, R⁶ 选自: H、卤素、OH、SH、CN、NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NH(C₃₋₁₀ 环烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-SH、-C₁₋₆ 亚烷基-CN、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-卤代 C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基, 以及任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代的 C₃₋₁₀ 环烷基, 任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自

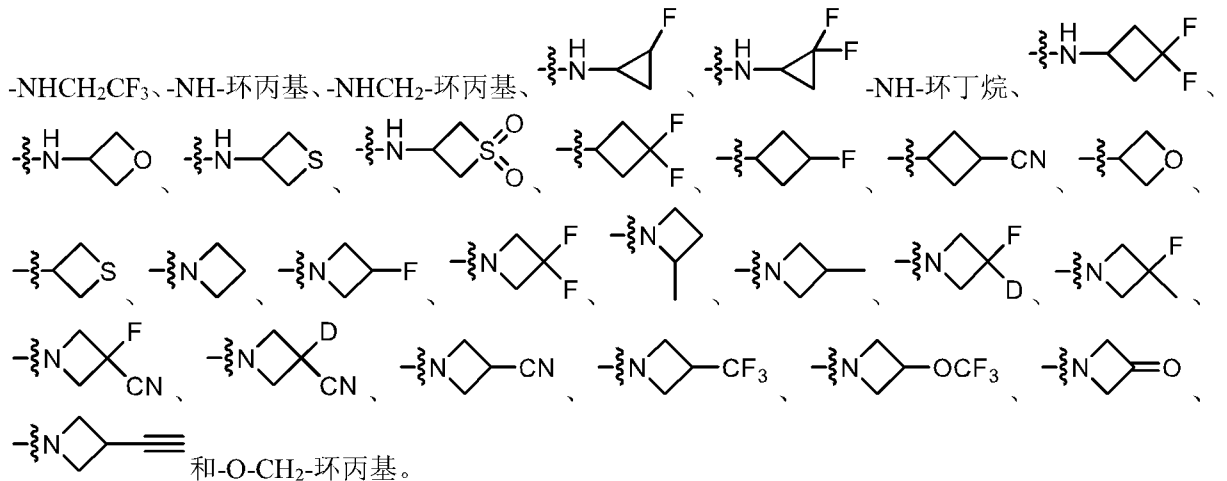
氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基和 C₁₋₆卤代烷氧基的取代基取代的 3-10 元杂环烷基；所述-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂中的 C₁₋₆烷基，以及所述-NH(C₃₋₁₀环烷基)中的 C₃₋₁₀环烷基各自独立任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基和 C₁₋₆卤代烷氧基的取代基取代。

5 在一些优选的实施方案中，R⁶选自：H、F、Cl、OH、SH、CN、NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₃₋₆环烷基)、-NH(C₁₋₄亚烷基)-(C₃₋₆环烷基)、-NH(C₁₋₄亚烷基)-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-SH、-C₁₋₄亚烷基-CN、-O-C₁₋₄烷基、-O-卤代 C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基，以及任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基和 C₁₋₄卤代烷基的取代基取代的 C₃₋₆环烷基，任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基取代的 4-7 元杂环烷基；所述-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂中的 C₁₋₄烷基，以及所述-NH(C₃₋₆环烷基)中的 C₃₋₆环烷基各自独立任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、氧代、SH、NH₂、CN、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。

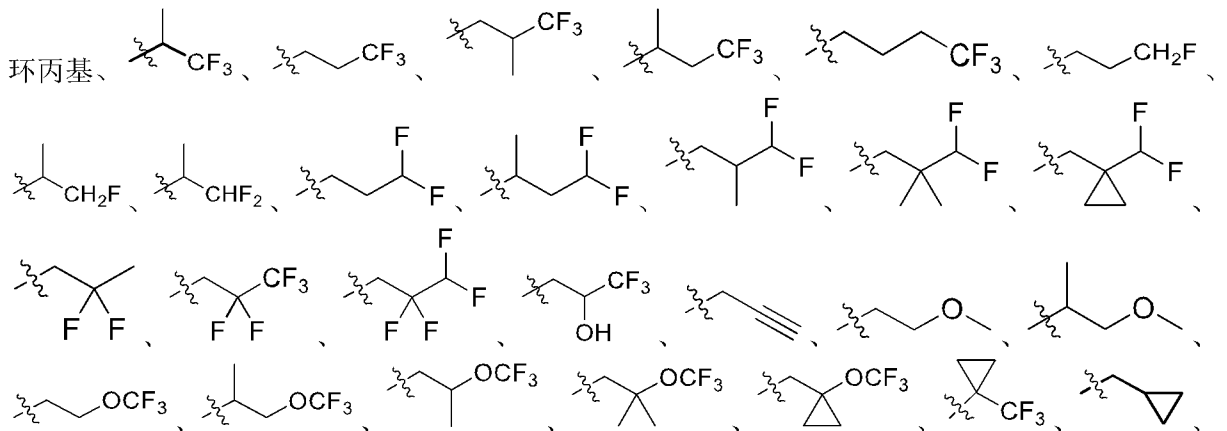
15 在一些优选的实施方案中，R⁶选自：H、OH、SH、-NH(C₁₋₄烷基)、-NH(C₃₋₆部分不饱和和环烷基)、-NH(C₁₋₄亚烷基)-(C₃₋₆环烷基)、-NH(C₁₋₄亚烷基)-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-O-C₁₋₄烷基、-O-卤代 C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基，以及任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基和 C₁₋₄卤代烷基的取代基取代的 C₃₋₆环烷基，任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基和 C₁₋₄卤代烷基的取代基取代的 4-7 元杂环烷基；所述-NH(C₁₋₄烷基)中的 C₁₋₄烷基，以及所述-NH(C₃₋₆部分不饱和和环烷基)中的 C₃₋₆部分不饱和和环烷基各自独立任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、氧代、SH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基和 C₁₋₄卤代烷基的取代基取代。

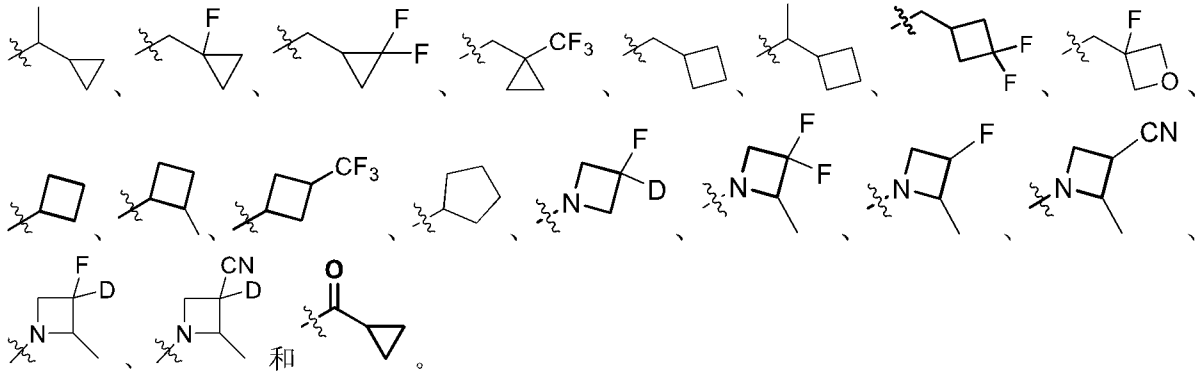
在一些更优选的实施方案中，R⁶选自组 C 所列的基团：

20 (组 C) H、OH、SH、甲基、乙基、异丙基、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、二氟环丙基、氨基、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CN、

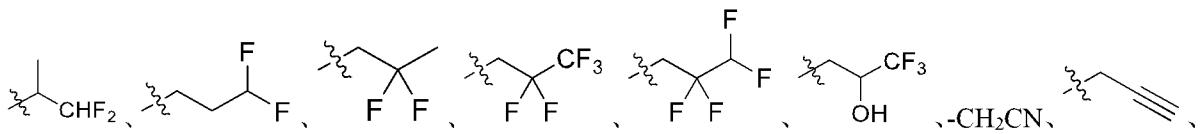
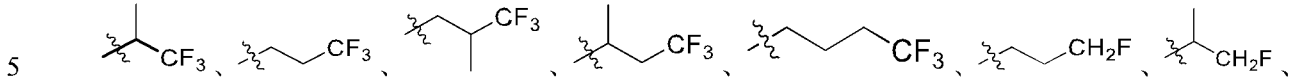


30 在一些实施方案中，所述组 C 进一步包括以下基团：

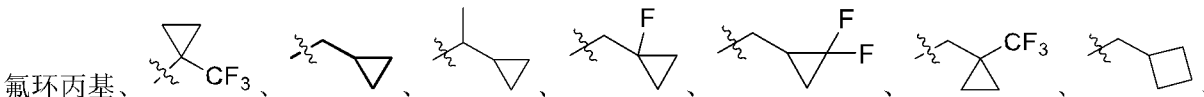




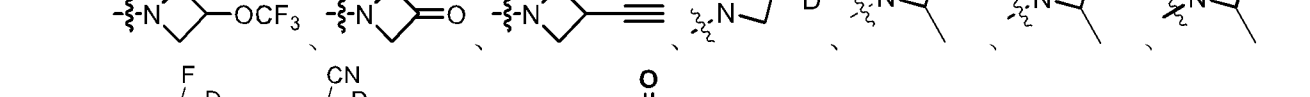
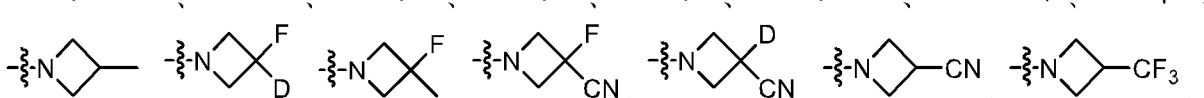
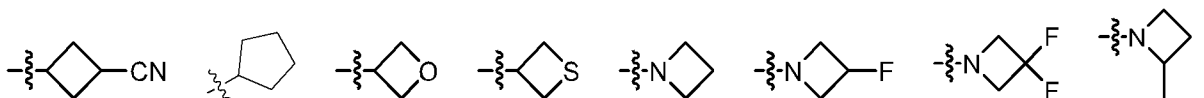
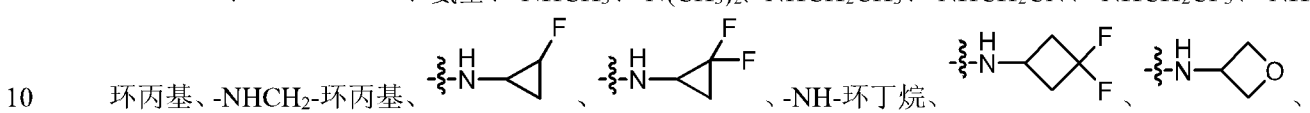
在另一些实施方案中，R⁶选自H、OH、SH、甲基、乙基、异丙基、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、



-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、CCOC、CC(C)OC、CCCOC(F)(F)F、环丙基、二



氨基、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CN、-NHCH₂CF₃、-NH-



在另一些实施方案中，R⁶选自：H、F、Cl、OH、SH、CN、NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-SH、-C₁₋₄亚烷基-CN、-O-C₁₋₄烷基、-O-卤代C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基，以及任选地被1个、2个或更多个独立地选自卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基的取代基取代的C₃₋₆环烷基。

20 在一些优选的实施方案中，R⁶选自：H、OH、SH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-O-C₁₋₄烷基、-O-卤代C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基，以及任选地被1个、2个或更多个独立地选自卤素、OH、

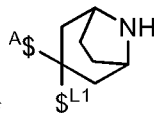
SH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基的取代基取代的C₃₋₆环烷基。

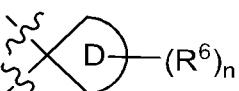
在一些优选的实施方案中，R⁶选自：H、OH、SH、甲基、乙基、异丙基、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、二氟环丙基和-O-CH₂-环丙基。

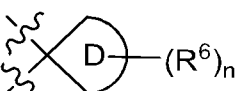
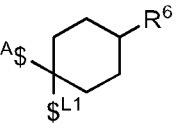
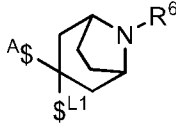
在一些优选的实施方案中，n为1。

5 在一些优选的实施方案中，环D为C₄₋₆环烷基、4-7元杂环烷基、C₅₋₈桥环烷基或5-8元桥杂环烷基。

在一些优选的实施方案中，环D为C₄₋₆环烷基或5-8元桥杂环烷基。



在一些优选的实施方案中，环D为环己烷或, 其中，\$^A\$为与环A的连接点，\$^{L1}\$为与L'的连接点。

10 在一些更优选的实施方案中，部分为或, 其中，\$^A\$为与环A的连接点，\$^{L1}\$为与L'的连接点。

在一些实施方案中，R⁶选自：

H、F、Cl、OH、SH、CN、NH₂，

15 -NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₃₋₆环烷基)、-NH(4-7元杂环烷基)，其中所述-NH(C₁₋₄烷基)和-N(C₁₋₄烷基)₂中的C₁₋₄烷基、所述-NH(C₃₋₆环烷基)中的C₃₋₆环烷基以及所述-NH(4-7元杂环烷基)中的4-7元杂环烷基各自独立任选地被1个、2个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、氧代、SH、NH₂、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代，

20 -NH(C₁₋₄亚烷基)-(C₃₋₆环烷基)、-NH(C₁₋₄亚烷基)-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、-C₁₋₄卤代烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-SH、-C₁₋₄亚烷基-CN、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-O-C₁₋₄烷基、-O-卤代C₁₋₄烷基，

C₃₋₆环烷基、-C₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基和-O-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基，其中所述C₃₋₆环烷基在每次出现时独立地任选地被1个、2个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基的取代基取代，以及

25 4-7元杂环烷基和-C₁₋₄亚烷基-4-7元杂环烷基，其中所述4-7元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被1个、2个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基取代。

在一些优选的实施方案中，R⁶选自：

C₁₋₄烷基、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₄卤代烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-CN、C₂₋₄炔基，

30 C₃₋₆环烷基和-C₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基，其中所述C₃₋₆环烷基在每次出现时独立地任选地被1个、2个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基的取代基取代，

4-7元杂环烷基和-C₁₋₄亚烷基-4-7元杂环烷基，其中所述4-7元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被1个、2个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基取代，以及

35 -NH(4-7元杂环烷基)，其中所述4-7元杂环烷基各自独立任选地被1个、2个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、氧代、SH、NH₂、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。

在一些更优选的实施方案中，R⁶选自：

40 C₁₋₄烷基、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₄卤代烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-CN、C₂₋₄炔基、-NH(4-6元杂环烷基)，

C₃₋₆环烷基和-C₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基，其中所述C₃₋₆环烷基在每次出现时独立地任选地被1个、2个或更多个独立地选自卤素、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基的取代基取代，以及

45 4-7元杂环烷基和-C₁₋₄亚烷基-4-7元杂环烷基，其中所述4-7元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被1个、2个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、NH₂、CN和C₁₋₄烷基的取代基取代。

在另一些实施方案中，R⁶选自：H、F、Cl、OH、SH、CN、NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、

-NH(C₃₋₆ 环烷基)、-NH(C₁₋₄ 亚烷基)-(C₃₋₆ 环烷基)、-NH(C₁₋₄ 亚烷基)-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-SH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₆ 环烷基，以及任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基，任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代的 4-7 元杂环烷基；所述-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 中的 C₁₋₄ 烷基，以及所述-NH(C₃₋₆ 环烷基)中的 C₃₋₆ 环烷基各自独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、氧代、SH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基的取代基取代。

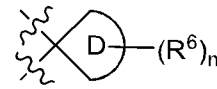
在一些优选的实施方案中，R⁶ 选自：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基，以及任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基，任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代的 4-7 元杂环烷基。

在一些优选的实施方案中，环 D 为 C₄₋₆ 环烷基，R⁶ 选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基，以及任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基，任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代的 4-7 元杂环烷基。

在一些优选的实施方案中，环 D 为 C₄₋₆ 环烷基，R⁶ 选自被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代的 4-7 元杂环烷基；更优选地，环 D 为环己烷。

在一些优选的实施方案中，环 D 为 5-8 元桥杂环烷基，R⁶ 选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基，以及任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基，任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、

CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代的 4-7 元杂环烷基；更优选地，



为 ，其中，S^A 为与环 A 的连接点，S^{L1} 为与 L¹ 的连接点。

在一些实施方案中，R¹ 为-L²-R^L，其中：

L² 为直接键、直链或支链的 C₁₋₆ 亚烷基、或直链或支链的 C₂₋₆ 亚烯基，

其中任选地，所述 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基中的 1 个可用的 C 原子被两个取代基取代，从而所述两个取代基与所述 C 原子一起形成任选取代的 C₃₋₆ 亚环烷基或任选取代的 3 至 6 元亚杂环烷基；或者任选地，所述 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基中相邻的两个碳原子通过直链的 C₁₋₄ 亚烷基连接以形成任选取代的 C₃₋₆ 亚环烷基，或通过-S-、-O-、-NH-、或直链的 2 至 4 元亚杂烷基连接以形成任选取代的 3 至 6 元亚杂环烷基；并且

其中所述 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基任选地被 1、2、3 个或多个独立地选自下列基团的取代基取代：卤素、OH、SH、CN、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-NR^{1a}R^{1b}、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基；并且

其中所述 L²-R^L 部分的与以符号“#”指示的碳原子连接的 CH₂（若存在）任选地被 O、S 或 NR^{1c} 代替；

R^L 选自：R⁹、R¹⁰、-O-R¹⁰、-S-R¹⁰ 和-NR^{1c}-R¹⁰，并且

R¹⁰ 选自：H、R¹¹、卤素、OH、SH、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₂₋₆ 烯基、-O-C₂₋₆ 炔基、胍基和-C₁₋₆ 亚烷基-胍基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₂₋₆ 烯基和-O-C₂₋₆ 炔基任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、OH、SH 和 NH₂ 的取代基取代；

R⁹ 和 R¹¹ 各自独立地选自-(CH₂)₀₋₃-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)₀₋₃-3-10 元杂环基、-(CH₂)₀₋₃-C₅₋₁₀ 桥环烷基、-(CH₂)₀₋₃-5-10 元桥杂环基、-(CH₂)₀₋₃-C₅₋₁₁ 单螺环烷基、-(CH₂)₀₋₃-5-11 元单螺杂环基、-(CH₂)₀₋₃-C₆₋₁₀ 芳基和-(CH₂)₀₋₃-5-10 元杂芳基，它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列基团的取代基取代：

氧、卤素、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 CN 、 $=O$ 、 $=CH-R^{1a}$ 、 $=NH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1a} 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- SR^{1a} 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-O-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{1a}COR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-S(O)_2-R^{1b}$ 、 Cy 、 $-($ 任选取代的 C_{1-6} 亚烷基 $)-Cy$ 、 $-NR^{1a}-Cy$ 和

5 $-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}$;

Cy 选自任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3-10元杂环烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的5-10元杂芳基；并且

R^2 为H、卤素、OH、SH、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-SH、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}-C(O)R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}-C(O)OR^{2b}$ 、 $-NR^{2a}-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 和 $-NR^{2a}-S(O)_2-R^{2b}$ ，

10 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-SH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- NH_2 和 $-C_{1-6}$ 亚烷基- CN ，其中 R^{1c} 、 R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的3-6元杂环烷基。

在一些优选的实施方案中，为 $-L^2-R^L$ ， L^2 为直接键， R^L 选自 R^9 ， R^9 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{5-10} 桥环烷基、5-10元桥杂环基、 C_{5-11} 单螺环烷基、5-11元单螺杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基，它们中的每一个任选地被1个、2个或多个独立地选自下列基团的取代基取代：

15 氧、卤素、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 CN 、 $=O$ 、 $=CH-R^{1a}$ 、 $=NH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1a} 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- SR^{1a} 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-O-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{1a}COR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-S(O)_2-R^{1b}$ 、 Cy 、 $-($ 任选取代的 C_{1-6} 亚烷基 $)-Cy$ 、 $-NR^{1a}-Cy$ 和

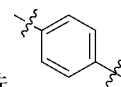
20 $-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}$;

Cy 选自任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3-10元杂环烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的5-10元杂芳基。

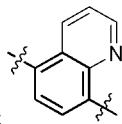
在一些优选的实施方案中， R^1 为 $-L^2-R^L$ ， L^2 为直链或支链的 C_{1-6} 亚烷基， R^L 选自 R^9 。更优选地， R^2 为H。

25 在一些优选的实施方案中， R^1 为 $-L^2-R^L$ ， L^2 为直接键， R^L 选自： $-O-R^{10}$ 、 $-S-R^{10}$ 和 $-NR^{1c}-R^{10}$ ， R^{10} 选自 R^{11} 。更优选地， R^2 为H。

在一些实施方案中，环A为 C_{6-10} 芳基或5或6元杂芳基，优选苯基（更优选



苯并吡啶基（优选喹啉基，更优选



吡啶基或噻唑基。

30 在一些实施方案中，环A为 C_{6-10} 芳基或5或6元杂芳基，优选苯基、萘基、吡啶基或噻唑基。

在一些实施方案中， R^3 选自：卤素、OH、SH、 CN 、 $-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 烷基-SH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $C(O)OR^{3a}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $C(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(O)OR^{3a}$ 、 $-C(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(O)-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3a}$ 、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-NR^{3a}-C(O)R^{3b}$ 和具有1-4个氮杂原子和0-1个氧或硫杂原子的5元杂芳基。

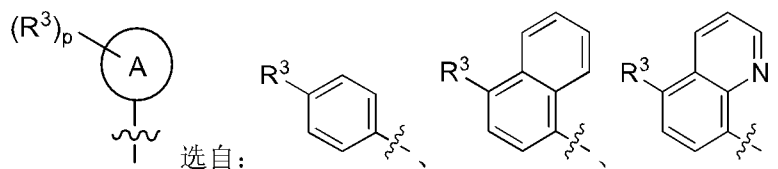
35 在一些优选的实施方案中， R^3 选自：F、Cl、OH、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-SH$ 、 $-CH_2-C(O)OR^{3a}$ 、 $-CH_2-C(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(O)OR^{3a}$ 、 $-C(O)-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(O)-NR^{3a}-S(O)_2-R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-R^{3a}$ 、 $-S(O)_2-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-S(O)_2-NR^{3a}-C(O)R^{3b}$ 和具有1-4个氮杂原子和0-1个氧或硫杂原子的5元杂芳基。

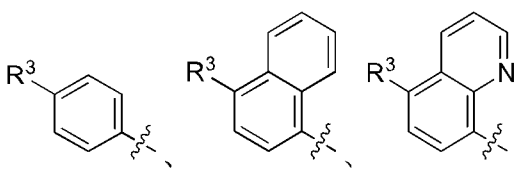
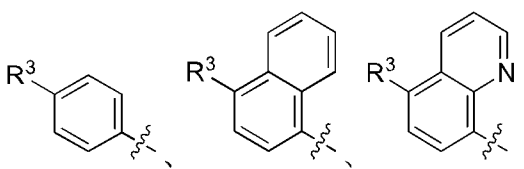
在一些优选的实施方案中， R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。

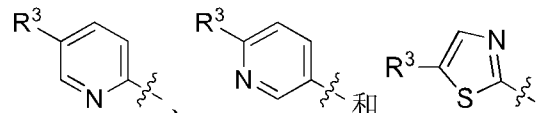
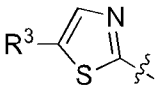
40 在一些优选的实施方案中， R^3 选自：F、Cl、OH、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-SH$ 、 $-CH_2-C(O)OH$ 、 $-CH_2-C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-S(O)_2-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2-NH-C(O)CH_3$ 和具有1-4个氮杂原子和0-1个氧或硫杂原子的5元杂芳基。

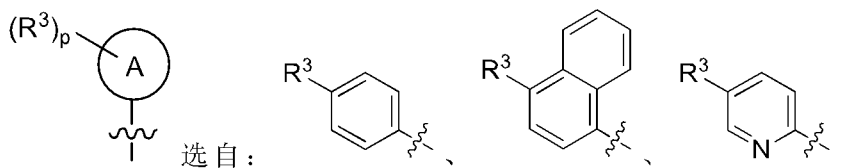
在一些优选的实施方案中， R^3 选自：F、Cl、 $-CH_2-C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)_2-NH-C(O)CH_3$ 、四唑基和吡唑基。

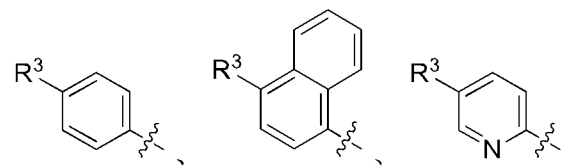
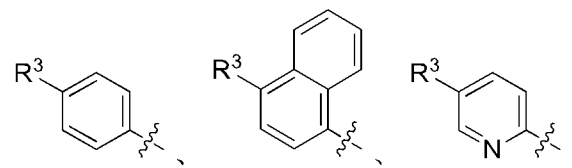
在一些优选的实施方案中，p为1或2。

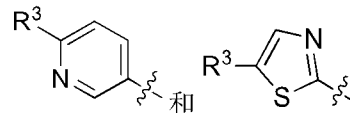
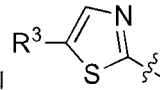


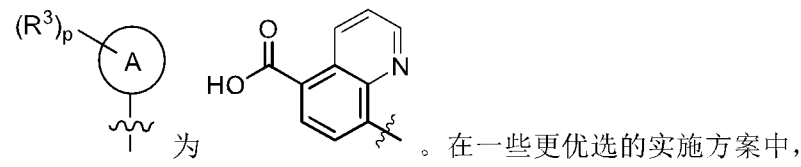
 在一些更优选的实施方案中，
 
 选自：
 

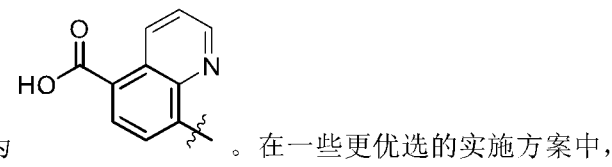
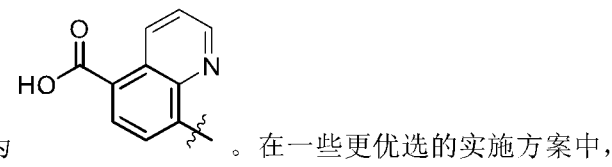
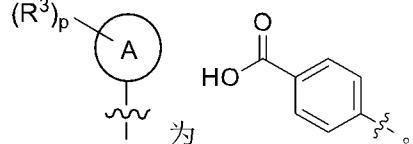
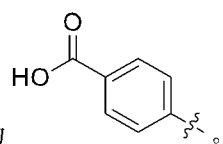

 和
 
 ，它们中的每一个任选地被另一个独立的 R³ 取代，R³ 在每次出现时独立地如上文所定义。



 在一些实施方案中，
 
 选自：
 


 和
 
 ，它们中的每一个任选地被另一个独立的 R³ 取代，R³ 在每次出现时独立地如上文所定义。



 在一些优选的实施方案中，
 
 为
 
 。在一些更优选的实施方案中，
 
 为
 
 。

10 在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-8)的化合物，其中 X 为 CR⁷。在另一些实施方案中，X 为 C(R⁷)₂。在另一些实施方案中，X 为 N。

在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-8)的化合物，其中 Y 为 CR⁸。在另一些实施方案中，Y 为 C(R⁸)₂。在另一些实施方案中，Y 为 N。

在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-8)的化合物，其中 Z 为 O。在另一些实施方案中，Z 为 S。在另一些实施方案中，Z 为 NH。

15 在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-8)的化合物，其中 X 为 CR⁷，Y 为 CR⁸，且 Z 为 NH。

在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-8)的化合物，其中 X 为 CR⁷，Y 为 CR⁸，且 Z 为 O。

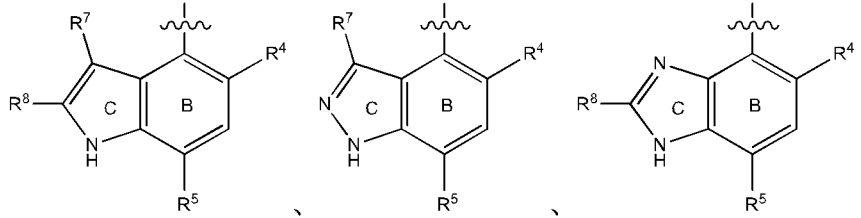
20 在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-8)的化合物，其中 X 为 CR⁷，Y 为 CR⁸，且 Z 为 S。

在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-8)的化合物，其中 X 为 CR⁷，Y 为 N，且 Z 为 NH。

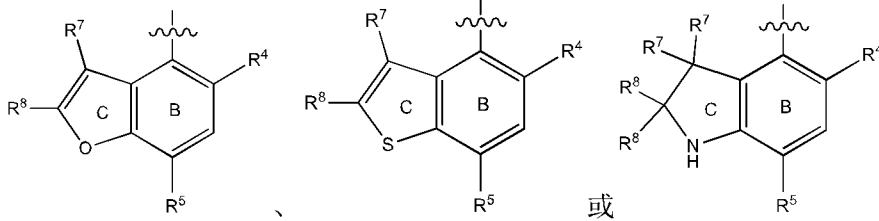
在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-8)的化合物，其中 X 为 N，Y 为 CR⁸，且 Z 为 NH。

25 在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-8)的化合物，其中 X 为 C(R⁷)₂，Y 为 C(R⁸)₂，且 Z 为 NH。

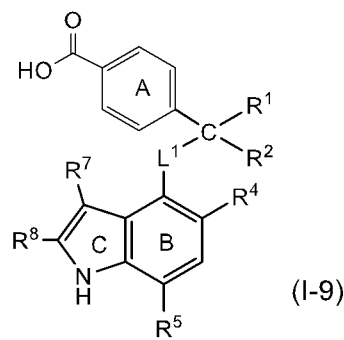
在一些优选的实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式



(I-8)的化合物，其中 R 为：



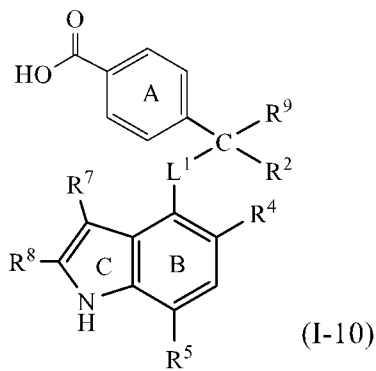
在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-8)的化合物，其中所述化合物具有式(I-9)的结构：



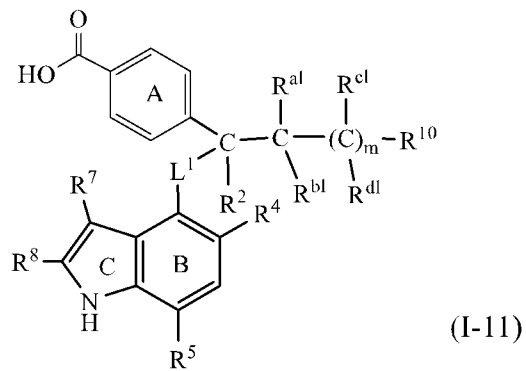
5

其中 R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸ 和 L¹ 各自如在上文所述的实施方案中所定义。

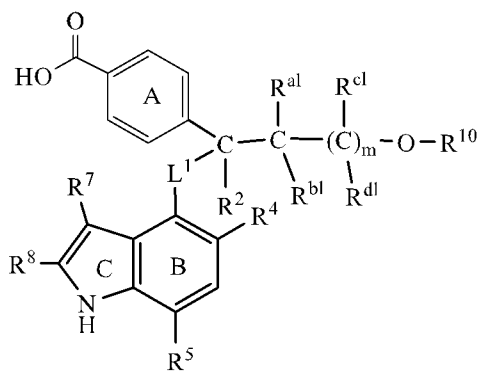
在一些优选的实施方案中，所述式(I)的化合物具有式(I-10)、式(I-11)、式(I-12)、式(I-13)、式(I-14)、式(I-15)、式(I-16)、式(I-17)或式(I-18)的结构：



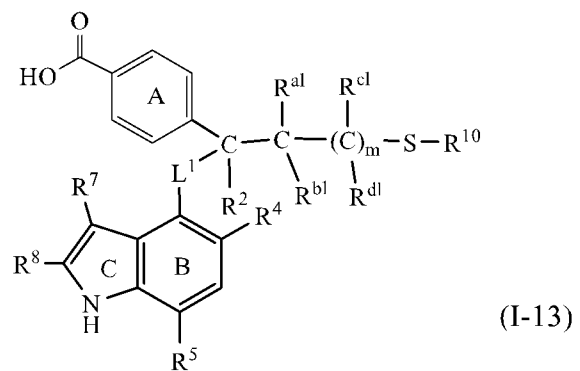
(I-10)



(I-11)

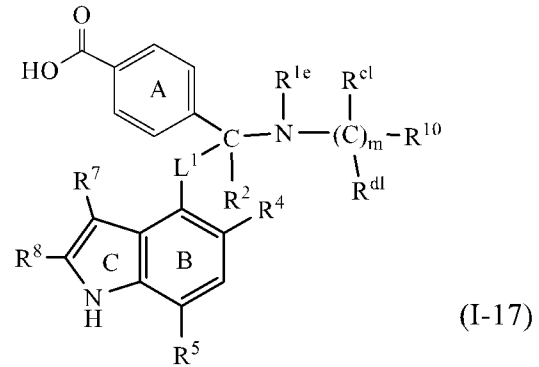
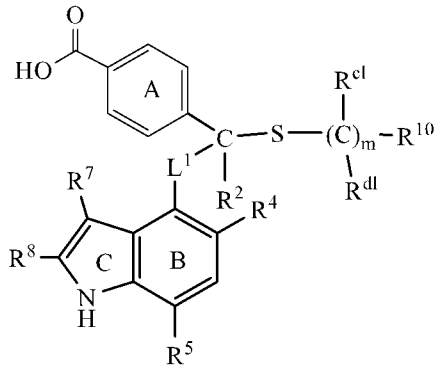
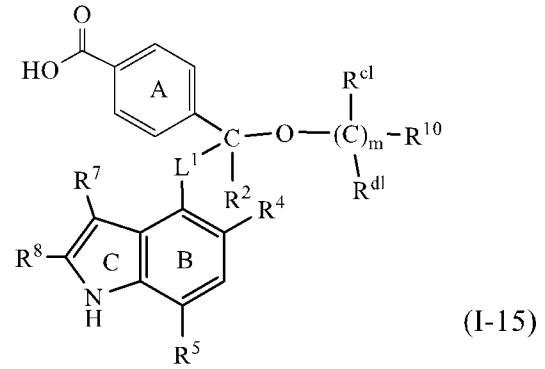
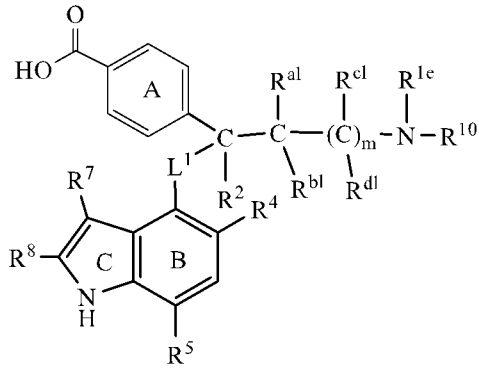


(I-12)

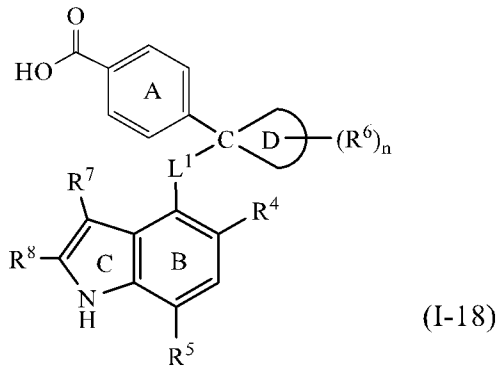


(I-13)

10



或



其中R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^{al}、R^{bl}、R^{cl}、R^{dl}、R^{le}、L¹、环D、m和n各自如在上文所述的实施方案中所定义。

5 在一些实施方案中，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-18)的化合物，其中：

10 R⁴在每次出现时独立地选自：H、卤素、OH、SH、CN、-NR^{6a}R^{6b}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄卤代烷基、-S-C₁₋₄烷基、-S(O)₂-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-OC₁₋₄亚烷基-OC₁₋₄烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-SH、-C₁₋₄亚烷基-NR^{6a}R^{6b}、-C₁₋₄亚烷基-NR^{6a}-C(O)R^{6b}、-OC₁₋₄亚烷基 C(O)OR^{6a}、-OC₁₋₄亚烷基 C(O)NR^{6a}R^{6b}、C₃₋₆环烷基和-OC₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基，其中所述 C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄卤代烷基、-S-C₁₋₄烷基、-S(O)₂-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-OC₁₋₄亚烷基-OC₁₋₄烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-SH、-C₁₋₄亚烷基-NR^{6a}R^{6b}、-C₁₋₄亚烷基-NR^{6a}-C(O)R^{6b}、-OC₁₋₄亚烷基 C(O)OR^{6a}、-OC₁₋₄亚烷基 C(O)NR^{6a}R^{6b}、C₃₋₆环烷基和-OC₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基各自任选地被一个或多个D取代，以及

15 R⁵在每次出现时独立地选自：H、卤素、OH、SH、CN、-NR^{6a}R^{6b}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄卤代烷基、-S-C₁₋₄烷基、-S(O)₂-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-OC₁₋₄亚烷基-OC₁₋₄烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-SH、-C₁₋₄亚烷基-NR^{6a}R^{6b}、-C₁₋₄亚烷基-NR^{6a}-C(O)R^{6b}、-OC₁₋₄亚烷基 C(O)OR^{6a}、-OC₁₋₄亚烷基 C(O)NR^{6a}R^{6b}、C₃₋₆环烷基和-OC₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基。

20 在一些优选的实施方案中，R⁴在每次出现时独立地选自：H、卤素、OH、SH、CN、-NR^{6a}R^{6b}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基和 C₃₋₆环烷基，其中所述

C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S-C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基各自任选地被一个或多个 D 取代, 以及

R⁵ 在每次出现时独立地选自: H、卤素、OH、SH、CN、-NR^{6a}R^{6b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S-C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基。

5 在另一些实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 在每次出现时独立地选自: H、卤素、OH、SH、CN、-NR^{6a}R^{6b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 卤代烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₄ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-SH、-C₁₋₄ 亚烷基-NR^{6a}R^{6b}、-C₁₋₄ 亚烷基-NR^{6a}-C(O)R^{6b}、-OC₁₋₄ 亚烷基 C(O)OR^{6a}、-OC₁₋₄ 亚烷基 C(O)NR^{6a}R^{6b}、C₃₋₆ 环烷基和-OC₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基。在一些优选的实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 在每次出现时独立地选自: H、卤素、OH、SH、CN、-NR^{6a}R^{6b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S-C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基。

10 在另一些实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 在每次出现时独立地选自: 卤素、OH、SH、CN、-NR^{6a}R^{6b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 卤代烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₄ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-SH、-C₁₋₄ 亚烷基-NR^{6a}R^{6b}、-C₁₋₄ 亚烷基-NR^{6a}-C(O)R^{6b}、-OC₁₋₄ 亚烷基 C(O)OR^{6a}、-OC₁₋₄ 亚烷基 C(O)NR^{6a}R^{6b}、C₃₋₆ 环烷基和-OC₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基。在一些优选的实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 在每次出现时独立地选自: 卤素、OH、SH、CN、-NR^{6a}R^{6b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S-C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基。

15 在一些优选的实施方案中, R^{6a} 和 R^{6b} 在每次出现时独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基。

20 在一些优选的实施方案中, R⁴ 在每次出现时独立地选自: H、F、Cl、OH、SH、CN、-NH₂、-NHCH₃、-NH(CH₃)₂、甲基、乙基、CF₃、乙烯基、乙炔基、-O-CH₃、-O-CD₃、-S-CH₃、-S-CD₃ 和环丙基, 以及 R⁵ 在每次出现时独立地选自: H、F、Cl、OH、SH、CN、-NH₂、-NHCH₃、-NH(CH₃)₂、甲基、乙基、CF₃、乙烯基、乙炔基、-O-CH₃、-S-CH₃ 和环丙基。在一些更优选的实施方案中, R⁴ 为 -O-C₁₋₄ 烷基、-O-氘代 C₁₋₄ 烷基、或环丙基, 并且 R⁵ 为 H 或 C₁₋₄ 烷基。在一些更优选的实施方案中, R⁴ 为 -O-CH₃、-O-CD₃、或环丙基, 和/或 R⁵ 为甲基。

25 在一些优选的实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 在每次出现时独立地选自: H、F、Cl、OH、SH、CN、-NH₂、-NHCH₃、-NH(CH₃)₂、甲基、乙基、CF₃、乙烯基、乙炔基、-O-CH₃、-S-CH₃ 和环丙烷。在另一些实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 在每次出现时独立地选自: F、Cl、OH、SH、CN、-NH₂、-NHCH₃、-NH(CH₃)₂、甲基、乙基、CF₃、乙烯基、乙炔基、-O-CH₃、-S-CH₃ 和环丙烷。

30 在另一些实施方案中, R⁴ 为 -O-CH₃。在一些优选的实施方案中, R⁵ 为 H 或甲基。在一些优选的实施方案中, R⁵ 为甲基。

在又一些实施方案中, R⁴ 为 -O-C₁₋₄ 烷基, 并且 R⁵ 为氢或 C₁₋₄ 烷基。在一些优选的实施方案中, R⁴ 为 -O-CH₃, 并且 R⁵ 为甲基。

35 在一些实施方案中, 本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物, 包括所述式(I-1)至式(I-18)的化合物, 其中 R⁷ 和 R⁸ 在每次出现时各自独立地选自: H、卤素、OH、SH、CN、NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基。

在一些优选的实施方案中, R⁷ 和 R⁸ 在每次出现时各自独立地选自: H、F、Cl、OH、SH、CN、NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、甲基、乙基和环丙基, 优选 H、F、Cl、甲基、乙基和环丙基。

40 在一些实施方案中, 本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物, 包括所述式(I-1)至式(I-18)的化合物, 其中:

L¹ 选自: *-CR^{4a}R^{4b}-NR^{4c}-、*-C(O)-NR^{4c}-、*-C(S)-NR^{4c}-、*-S(O)₂-NR^{4c}-、*-NR^{4c}-C(O)-、*-NR^{4c}-S(O)₂-、*-NR^{4c}-CR^{4a}R^{4b}-和*-NR^{4c}-C(S)-, 其中用*标识的键连接至苯基环 B; 并且

45 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自 H、氘、卤素、OH、SH、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a} 和 -C(O)-NR^{5a}R^{5b}; 或者 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们二者共同连接的碳原子一起形成 C₃₋₄ 环烷基或 4-5 元杂环烷基。

50 在一些优选的实施方案中, L¹ 选自: *-CR^{4a}R^{4b}-NR^{4c}-、*-C(O)-NR^{4c}-、*-C(S)-NR^{4c}-、*-S(O)₂-NR^{4c}-、*-NR^{4c}-C(O)-、*-NR^{4c}-S(O)₂-、*-NR^{4c}-CR^{4a}R^{4b}-和*-NR^{4c}-C(S)-, 其中用*标识的键连接至苯基环 B; 并且 R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自: H、氘、F、Cl、OH、SH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a} 和 -C(O)-NR^{5a}R^{5b}, 优选 H、F、Cl、OH、SH、CN、CH₃、CF₃、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a} 和 -C(O)-NR^{5a}R^{5b}; 或者 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们二者共同连接的碳原子一起形成 C₃₋₄ 环烷基或 4-5 元杂环烷基。

在另一些实施方案中, L¹ 选自: *-CR^{4a}R^{4b}-NR^{4c}-、*-C(O)-NR^{4c}-、*-C(S)-NR^{4c}-、*-S(O)₂-NR^{4c}-、

-NR^{4c}-C(O)-、-NR^{4c}-S(O)₂-、*-NR^{4c}-CR^{4a}R^{4b}-和*-NR^{4c}-C(S)-, 其中用*标识的键连接至苯基环 B; 并且

R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自H、氘、卤素、OH、SH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a}和-C(O)-NR^{5a}R^{5b}; 或者R^{4a}和R^{4b}与它们二者共同连接的碳原子一起形成C₃₋₄环烷基或4-5元杂环烷基。

在一些优选的实施方案中, L¹选自: *-CR^{4a}R^{4b}-NR^{4c}-、*-C(O)-NR^{4c}-、*-C(S)-NR^{4c}-、*-S(O)₂-NR^{4c}-、*-NR^{4c}-C(O)-、*-NR^{4c}-S(O)₂-、*-NR^{4c}-CR^{4a}R^{4b}-和*-NR^{4c}-C(S)-, 其中用*标识的键连接至苯基环 B; 并且

R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自H、氘、F、Cl、OH、SH、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a}和-C(O)-NR^{5a}R^{5b}; 或者R^{4a}和R^{4b}与它们二者共同连接的碳原子一起形成C₃₋₄环烷基或4-5元杂环烷基。

在另一些实施方案中, L¹选自: *-CR^{4a}R^{4b}-NR^{4c}-、*-C(O)-NR^{4c}-、*-C(S)-NR^{4c}-、*-S(O)₂-NR^{4c}-、*-NR^{4c}-C(O)-、*-NR^{4c}-S(O)₂-、*-NR^{4c}-CR^{4a}R^{4b}-和*-NR^{4c}-C(S)-, 其中用*标识的键连接至苯基环 B; 并且R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自: H、F、Cl、OH、SH、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a}和-C(O)-NR^{5a}R^{5b}, 优选H、F、Cl、OH、SH、CN、CH₃、CF₃、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a}和-C(O)-NR^{5a}R^{5b}。

在一些优选的实施方案中, R^{5a}和R^{5b}在每次出现时独立地选自H和C₁₋₄烷基。

在一些优选的实施方案中, R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自H、氘、F、Cl、OH、SH、CN、CH₃、CF₃、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a}和-C(O)-NR^{5a}R^{5b}。在一些优选的实施方案中, R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自H、氘、F、Cl、OH、SH、CN、-NH₂、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)-NH₂和-C(O)-NCH₃。在一些优选的实施方案中, R^{4a}和R^{4b}与它们二者共同连接的碳原子一起形成环丙烷基。

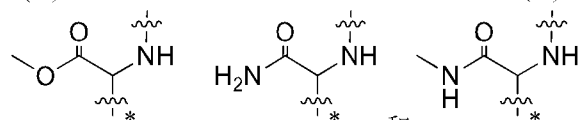
在另一些实施方案中, R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自H、F、Cl、OH、SH、CN、-NH₂、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)-NH₂和-C(O)-NCH₃。

在一些优选的实施方案中, R^{4c}选自H、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基。

在一些优选的实施方案中, R^{4c}选自H、甲基、乙基、-CH₂F、-CHF₂和-CF₃。

在一些优选的实施方案中, L¹选自: *-CH₂-NH-、*-CF₂-NH-、*-CD₂-NH-、*-CH(CF₃)-NH-、*-C(CH₃)₂-NH-、*-CH₂-N(CH₃)-、*-CH₂-N(CH₂CH₃)-、*-CH₂-N(CH₂F)-、*-C(O)-NH-、*-C(S)-NH-、*-

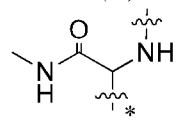
S(O)₂-NH-、*-NH-CH₂-、*-NH-CF₂-、*-NH-C(O)-、*-NH-C(S)-、*-NH-S(O)₂-、



和, 其中用*标识的键连接至苯基环 B。

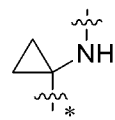
在另一些实施方案中, L¹选自: *-CH₂-NH-、*-CF₂-NH-、*-CH(CF₃)-NH-、*-CH₂-N(CH₃)-、*-CH₂-N(CH₂CH₃)-、*-CH₂-N(CH₂F)-、*-C(O)-NH-、*-C(S)-NH-、*-S(O)₂-NH-、*-NH-CH₂-、*-NH-CF₂-、

-NH-C(O)-、-NH-C(S)-、*-NH-S(O)₂-、



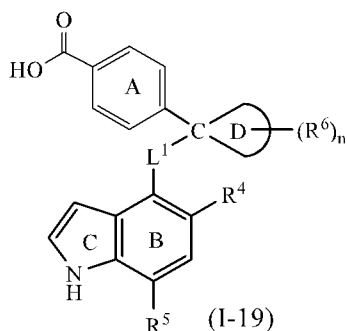
和, 更优选*-CH₂-NH-和*-C(O)-NH-, 其中用*标识的键连接至苯基环 B。

在一些更优选的实施方案中, L¹选自: *-CH₂-NH-、*-CD₂-NH-、*-C(CH₃)₂-NH-、*-C(O)-NH-和



, 其中用*标识的键连接至苯基环 B。

在一些优选的实施方案中, 本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物, 其具有式(I-19)的结构:



在根据所述式(I-19)的化合物的一些实施方案中, L¹ 选自 *-CR^{4a}R^{4b}-NR^{4c}-和 *-C(O)-NR^{4c}-, 其中用*标识的键连接至苯基环 B;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自 H 和氖;

R^{4c} 为 H;

R⁴ 选自 -O-C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 -O-C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基各自任选地被 1、2、3 或更多个 D 取代;

R⁵ 选自 C₁₋₆ 烷基;

环 D 为 C₄₋₆ 环烷基或 5-8 元桥杂环烷基;

R⁶ 选自:

各自任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个独立地选自卤素、OH、NH₂ 和 CN 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基和 C₂₋₆ 炔基,

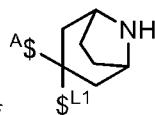
-C₁₋₆ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₆ 烷基,

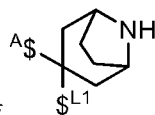
C₃₋₆ 环烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代,

4-7 元杂环烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-4-7 元杂环烷基, 其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氖、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基的取代基取代, 以及

-NH(4-7 元杂环烷基); 以及

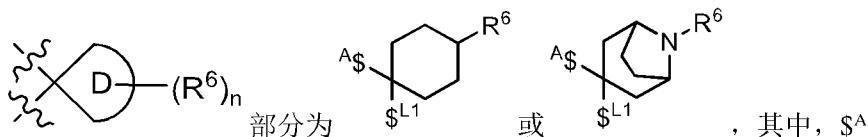
n 为 1。



在一些此类实施方案中, 环 D 优选为环己烷或 , 其中 A\$ 为与环 A 的连接点, \$L¹ 为

与 L¹ 的连接点。更优选地,

为与环 A 的连接点, \$L¹ 为与 L¹ 的连接点。



在一些优选的实施方案中, L¹ 选自 *-CH₂-NH-、*-CD₂-NH-和 *-C(O)-NH-, 其中用*标识的键连接至苯基环 B。

在一些优选的实施方案中, R⁴ 选自 -O-C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 -O-C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基各自任选地被 1、2、3 或更多个 D 取代。更优选地, R⁴ 选自 -O-C₁₋₂ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 -O-C₁₋₂ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基各自任选地被 1、2、3 或更多个 D 取代。

在一些优选的实施方案中, R⁵ 选自 C₁₋₄ 烷基, 更优选 C₁₋₂ 烷基。

在一些更优选的实施方案中, R⁴ 为 -O-CH₃、-O-CD₃、或环丙基, 并且 R⁵ 为甲基。

在一些优选的实施方案中, R⁶ 选自:

任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个独立地选自卤素、OH、NH₂ 和 CN 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基和各自 C₂₋₄ 炔基,

-C₁₋₄ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH(4-6 元杂环烷基),

C₃₋₆ 环烷基和 -C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧

基的取代基取代，

4-7 元杂环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-4-7 元杂环烷基，其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代。

5 在一些更优选的实施方案中，R⁶ 选自：

各自任选地被 1、2、3、4、5、6 个或多个独立地选自卤素、OH 和 CN 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基和 C₂₋₄ 炔基，

-C₁₋₄ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH(4-6 元杂环烷基)，

10 C₃₋₆ 环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基，其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代，

4-6 元杂环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-4-6 元杂环烷基，其中所述 4-6 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、CN 和 C₁₋₄ 烷基的取代基取代，并且

其中以上所述卤代或卤素在每次出现时独立地选自 F 和 Cl。

在一些更优选的实施方案中，R⁶ 选自：

15 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₁₋₄ 卤代烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN、C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₄ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH(4-6 元杂环烷基)，

C₃₋₆ 环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基，其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代，

20 4-6 元杂环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-4-6 元杂环烷基，其中所述 4-6 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、CN 和 C₁₋₄ 烷基的取代基取代，并且

其中以上所述卤代或卤素在每次出现时独立地选自 F 和 Cl。

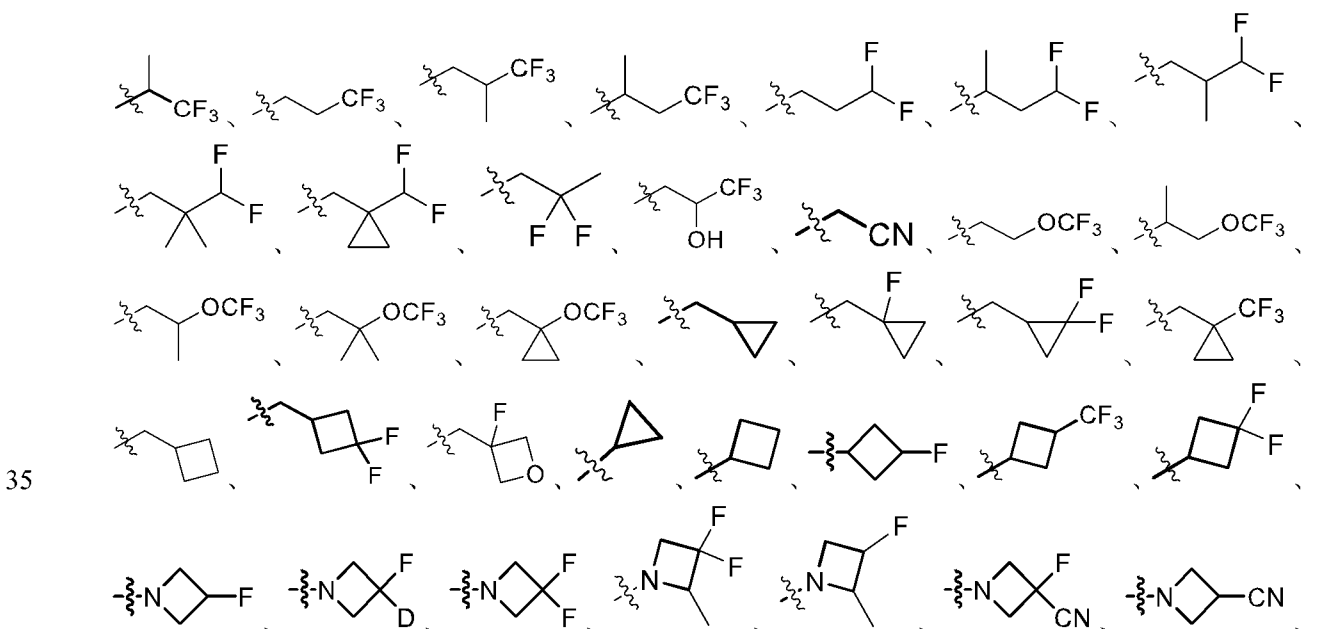
在一些更优选的实施方案中，R⁶ 选自：

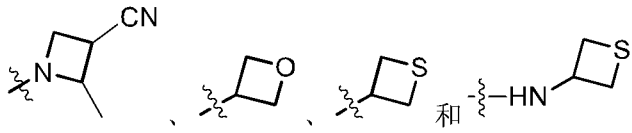
25 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、-C₁₋₄ 氟烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN、C₂₋₄ 炔基、-NH(具有 1 个 O 或 S 杂原子的 4-6 元杂环烷基)，

C₃₋₆ 环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基，其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自 F、C₁₋₄ 氟烷基和 C₁₋₄ 氟烷氧基的取代基取代，以及

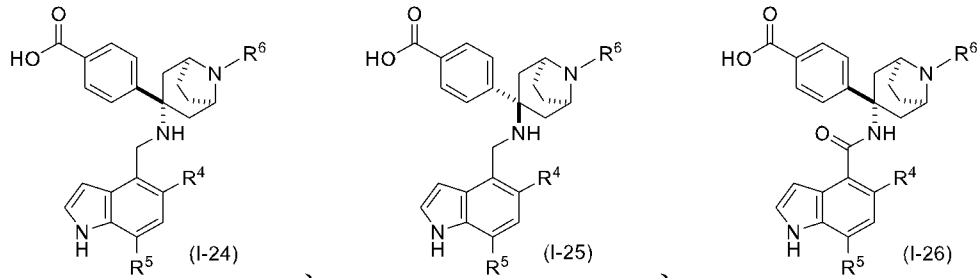
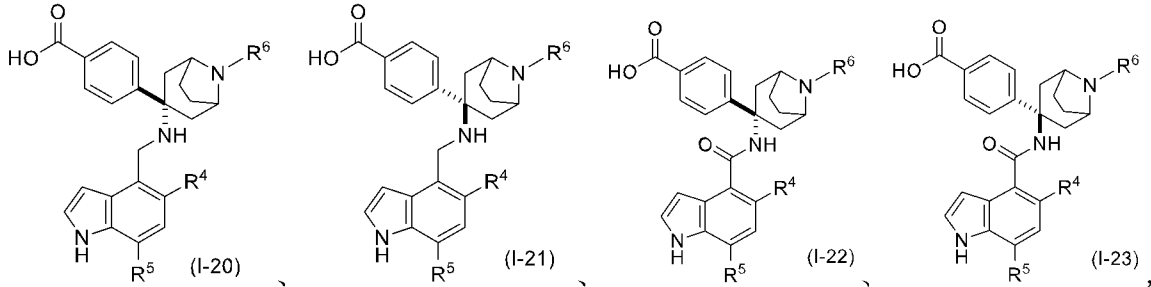
30 4-6 元杂环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-4-6 元杂环烷基，其中所述 4-6 元杂环烷基在每次出现时独立地为具有 1 个 N 杂原子的 4-6 元杂环烷基并且任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、F、CN 和 C₁₋₄ 烷基的取代基取代。

在一些更优选的实施方案中，R⁶ 选自甲基、乙基、、、、

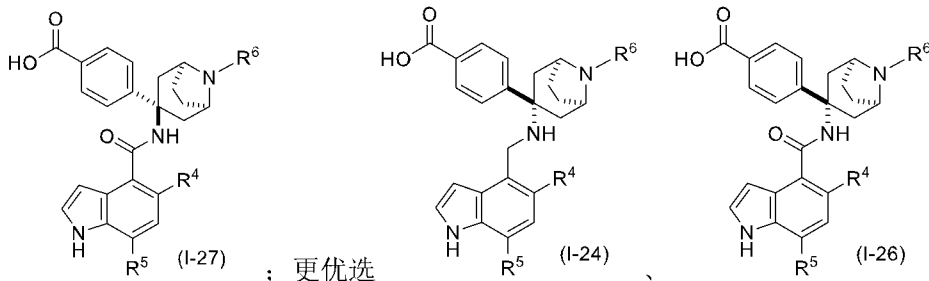




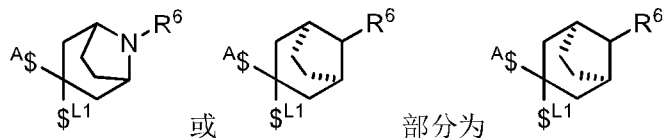
在一些更优选的实施方案中，所述式(I-19)的化合物具有式(I-20)-(I-27)之一的结构：



优选

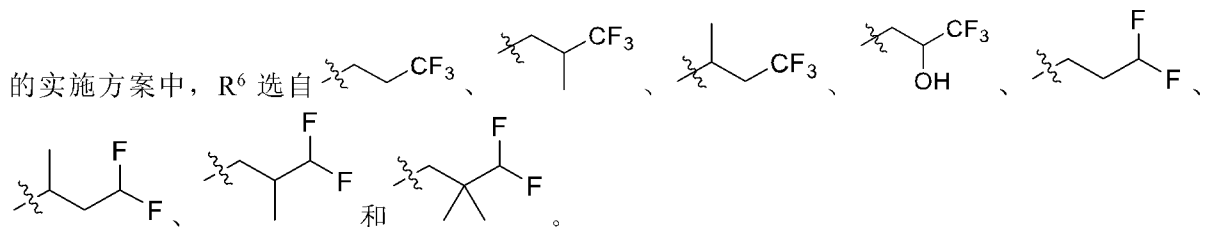


5 ; 更优选



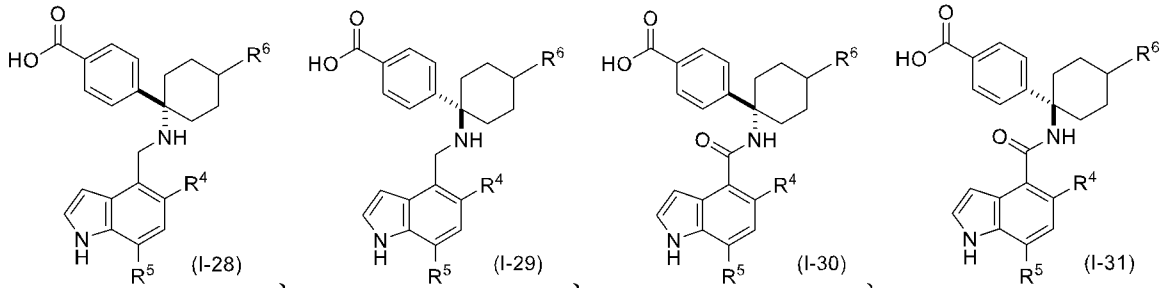
在一些优选的实施方案中， A 为与环 A 的连接点， $L1$ 为与 L1 的连接点。

10 在一些此类实施方案中，优选地， $R4$ 为 $-O-CH_3$ 或环丙基，并且 $R5$ 为甲基。在一些实施方案中， $R6$ 选自被 1、2、3、4 或更多个独立地选自卤素和 OH 的取代基取代的 C_{1-4} 烷基。在一些优选的实施方案中， $R6$ 选自被 1、2、3、4 或更多个独立地选自 F、Cl 和 OH 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些优选的实施方案中， $R6$ 选自被 1、2、3、4 或更多个独立地选自 F 和 OH 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些优选的实施方案中， $R6$ 选自被 1、2、3 或更多个 F 和 0 或 1 个 OH 取代的 C_{1-6} 烷基。在一些更优选的实施方案中， $R6$ 选自

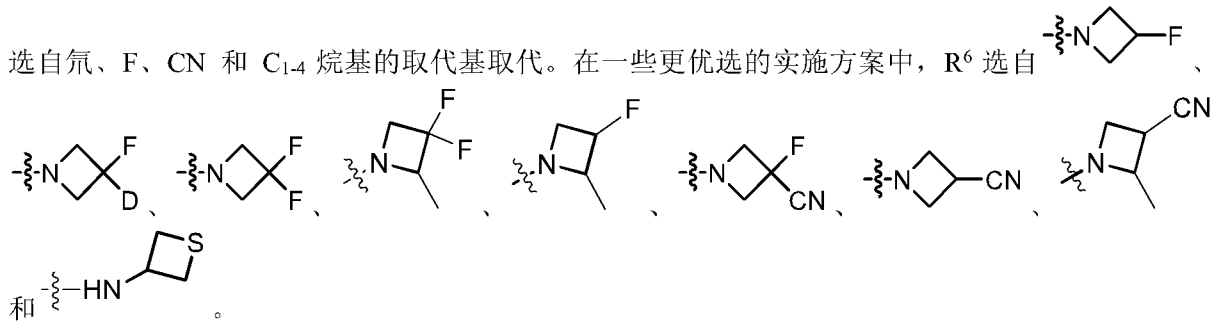


15 和

在一些实施方案中，所述式(I-19)的化合物具有具有式(I-28)-(I-31)之一的结构：

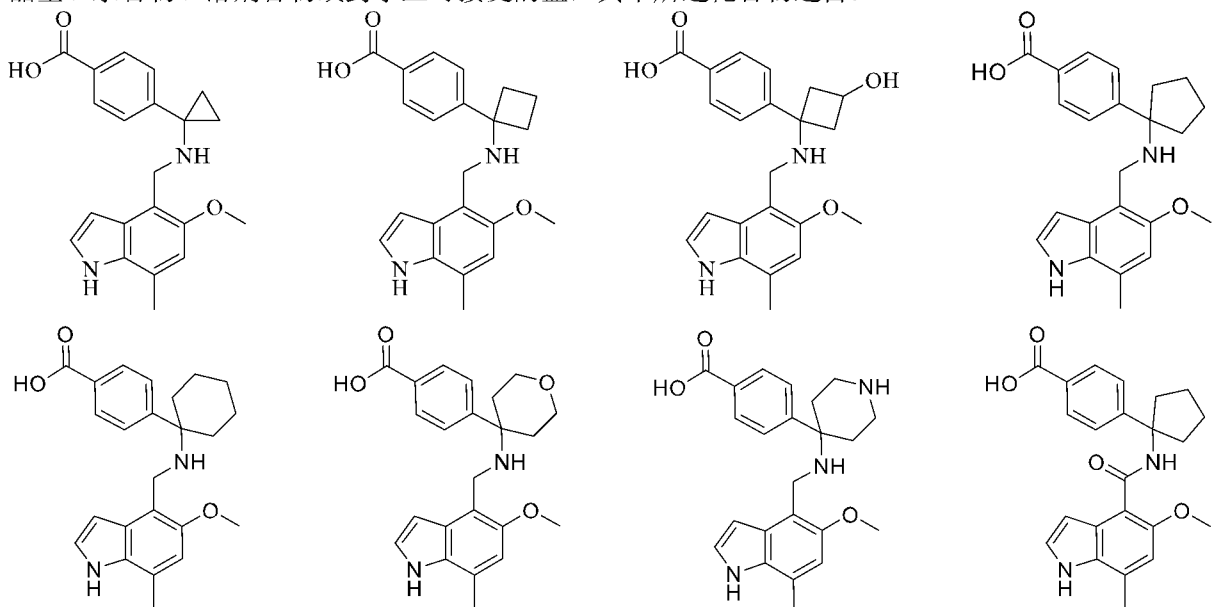


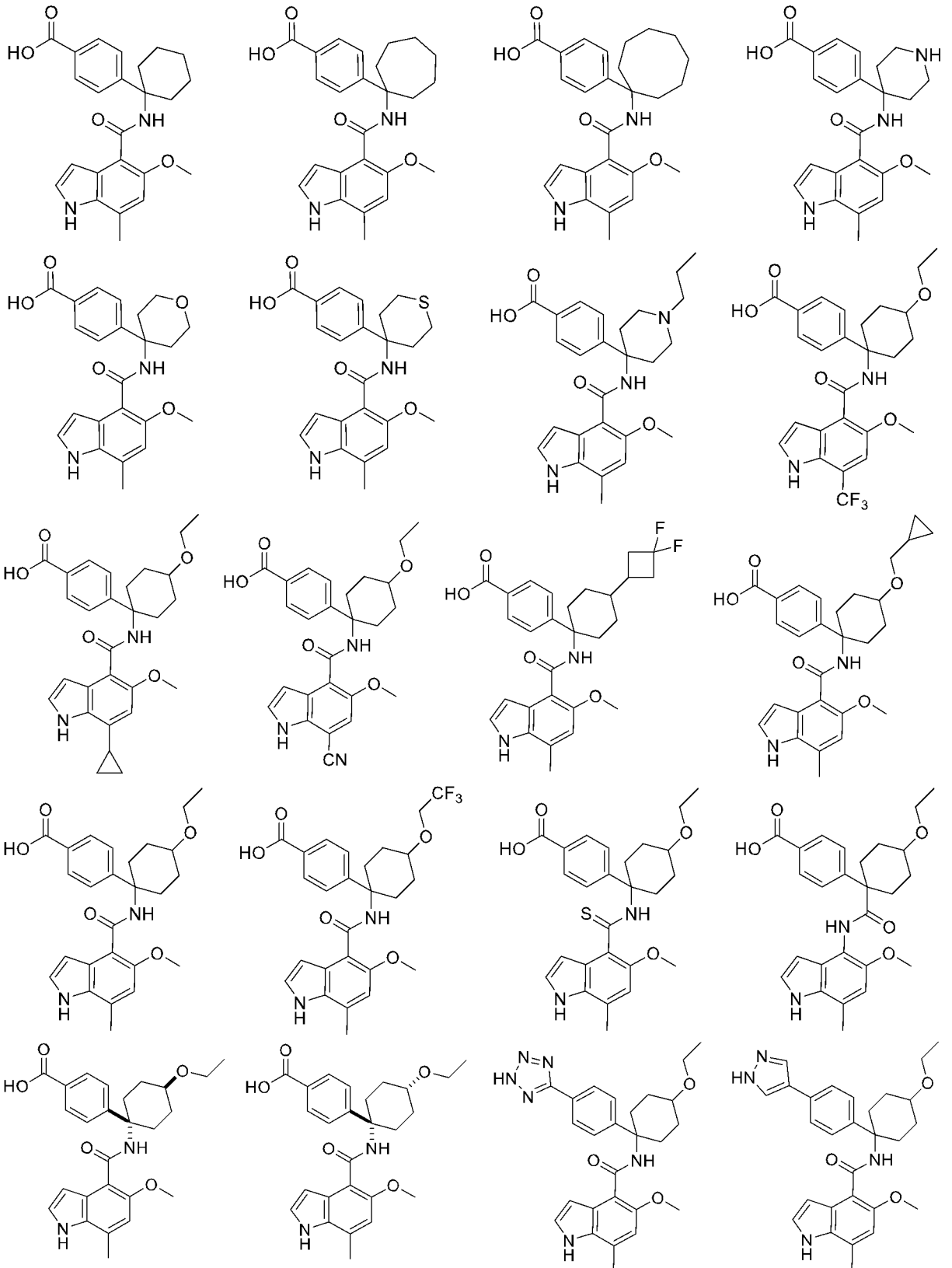
5 在一些此类实施方案中，优选地，R⁴为-O-CH₃或环丙基，并且R⁵为甲基。在一些实施方案中，R⁶选自如上文所定义的N(R^{7a})₂，或4-7元杂环烷基。在一些实施方案中，R⁶选自：-NH(4-6元杂环烷基)，以及具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基，其中所述具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基通过N杂原子与分子的其余部分连接并且任选地被1个、2个、3个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基的取代基取代。在一些优选的实施方案中，R⁶选自-NH(4-6元杂环烷基)，以及具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基，其中所述具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基通过N杂原子与分子的其余部分连接并且任选地被1个、2个、3个或更多个独立地选自氘、F、Cl、CN和C₁₋₄烷基的取代基取代。在一些优选的实施方案中，R⁶选自-NH(具有1个O或S杂原子的4-6元杂环烷基)，以及具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基，其中所述具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基通过N杂原子与分子的其余部分连接并且任选地被1个、2个、3个或更多个独立地

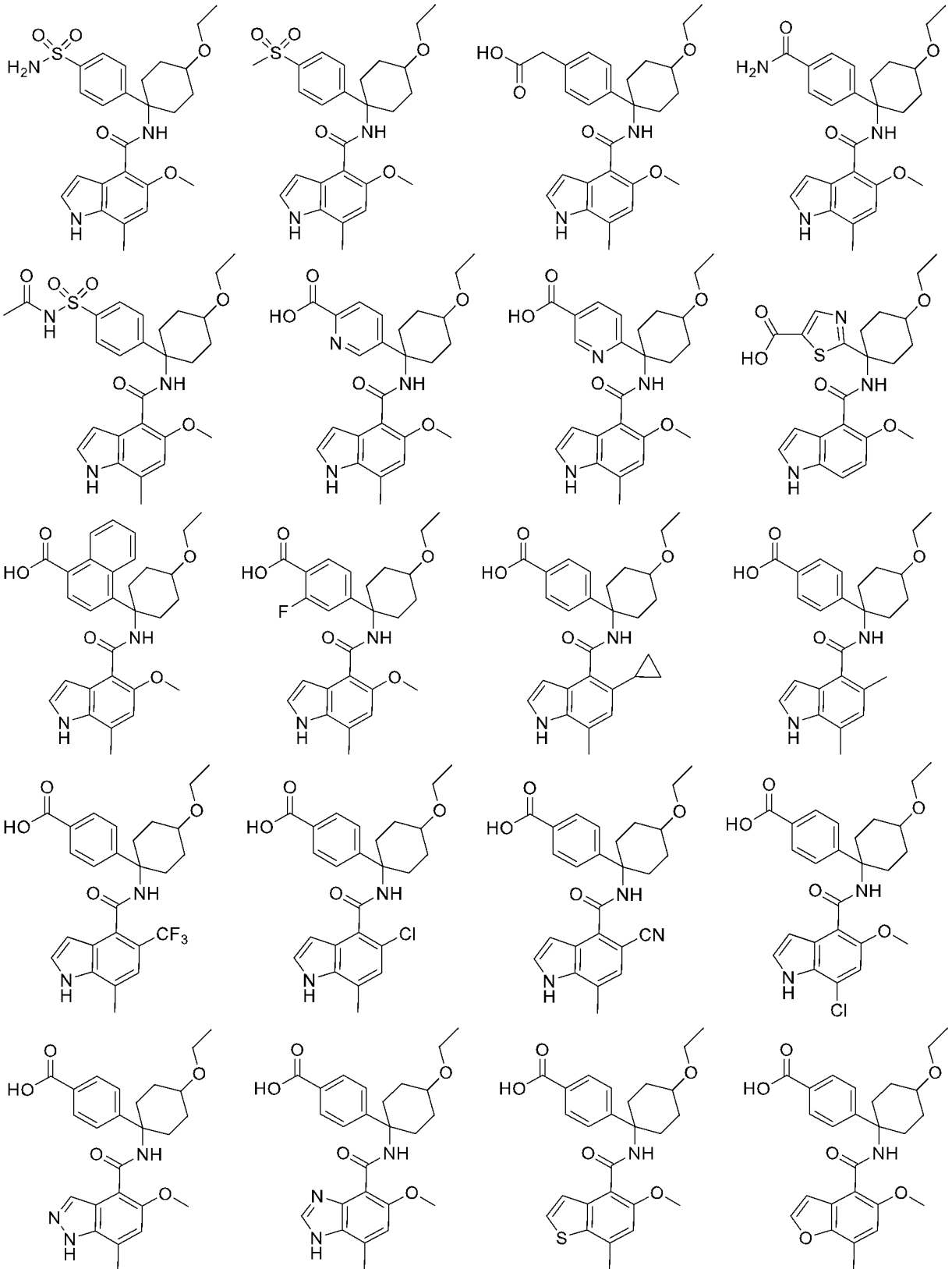


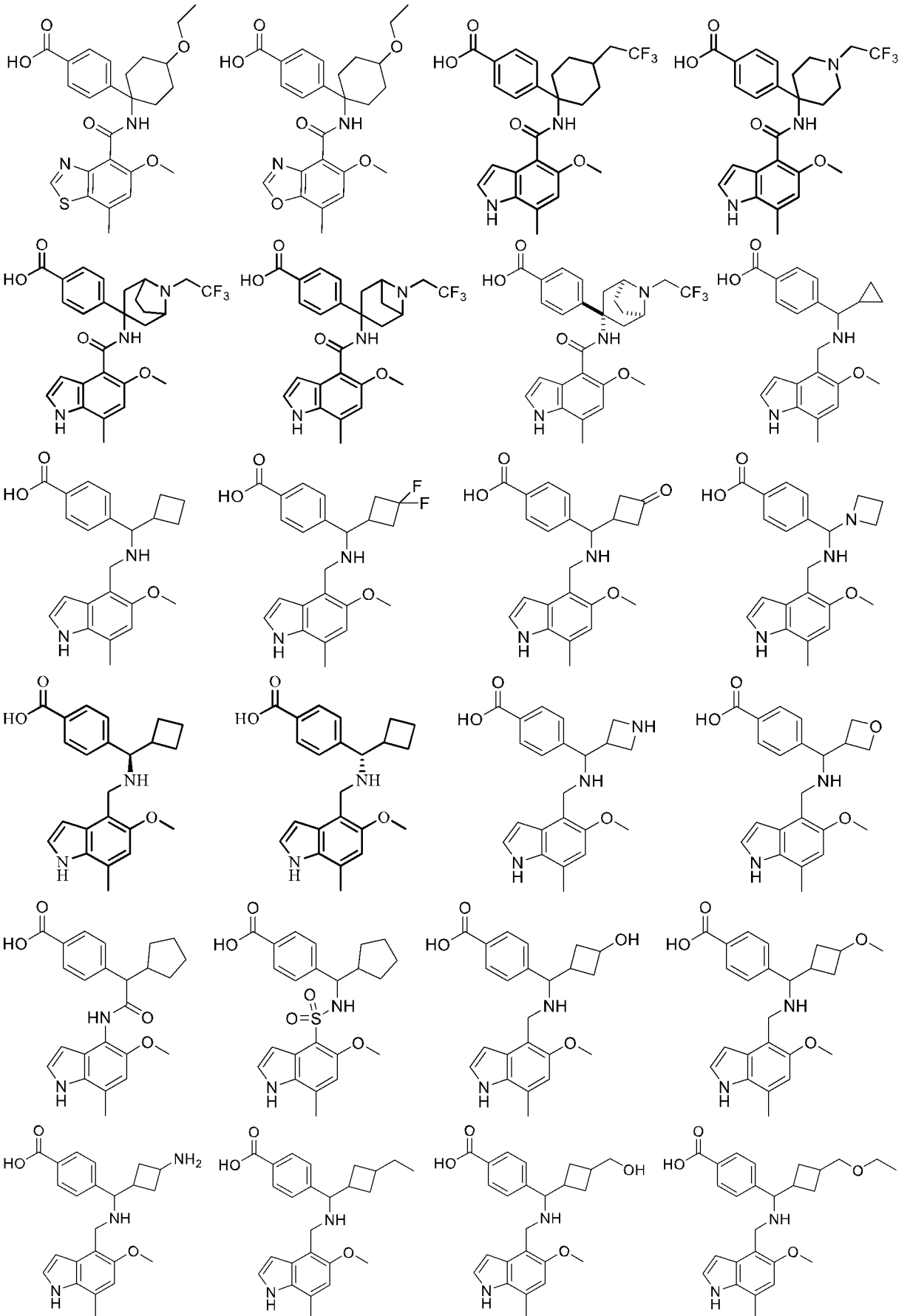
15 本发明涵盖对各个实施方案进行任意组合所得的化合物。

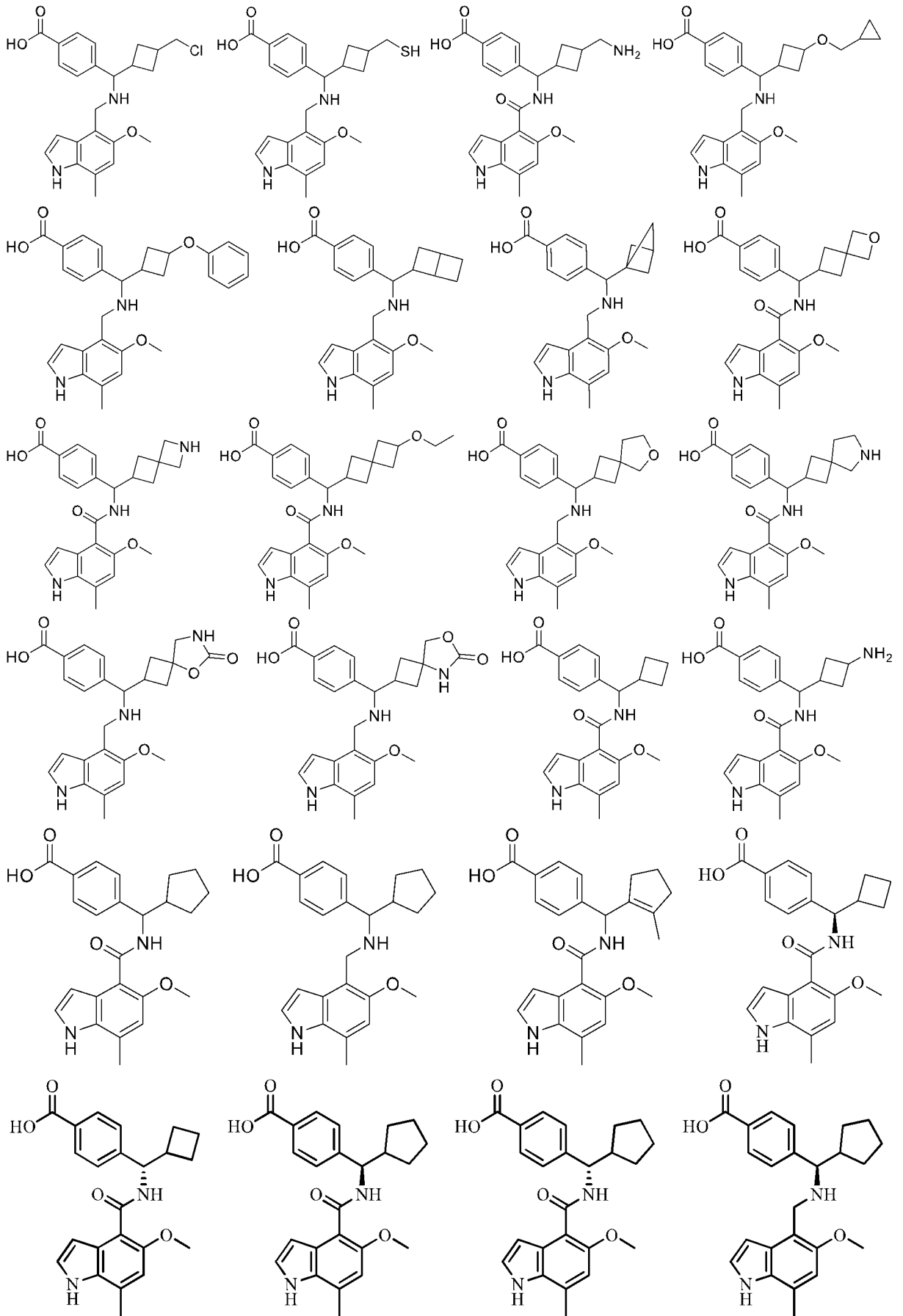
20 在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：



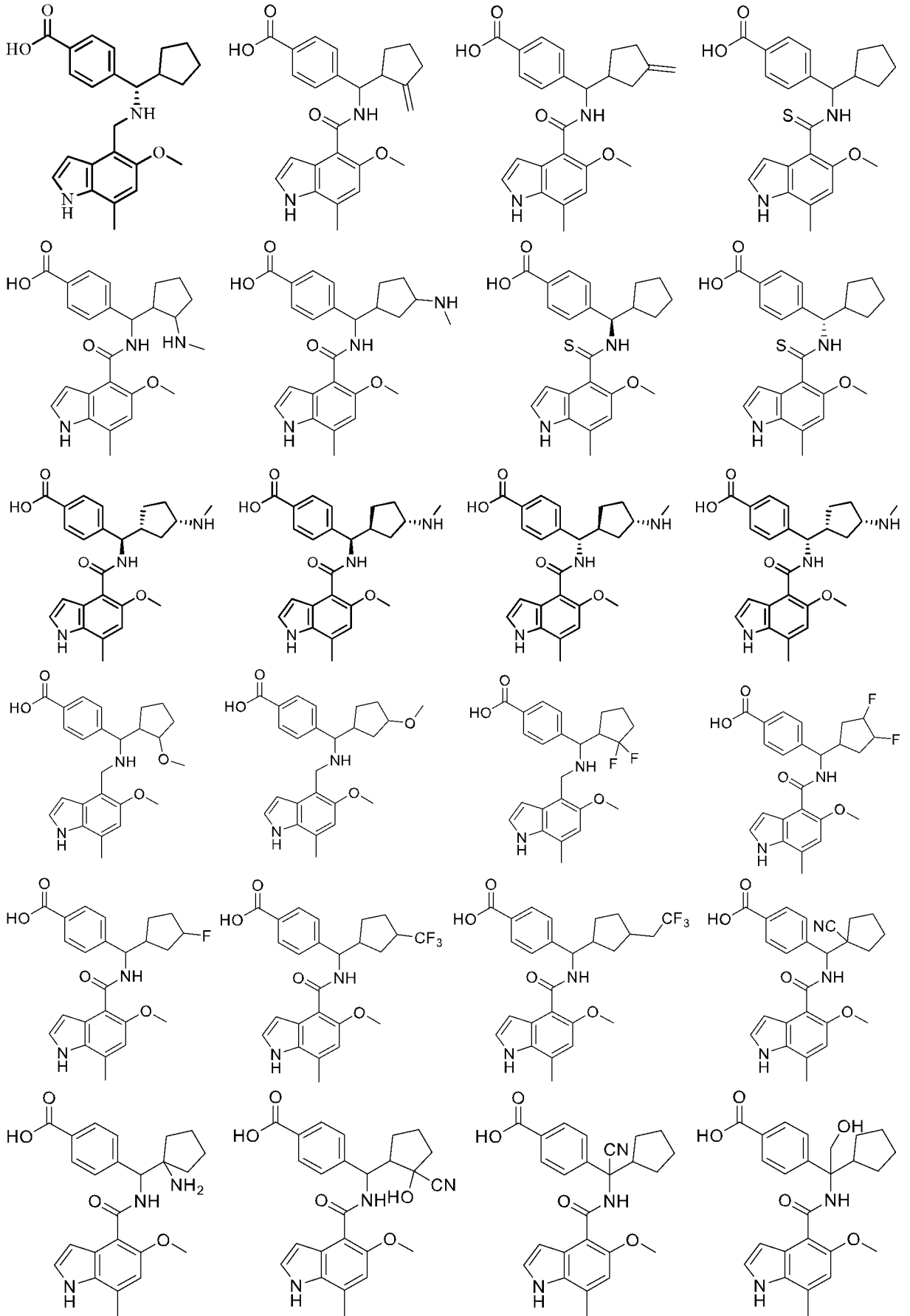


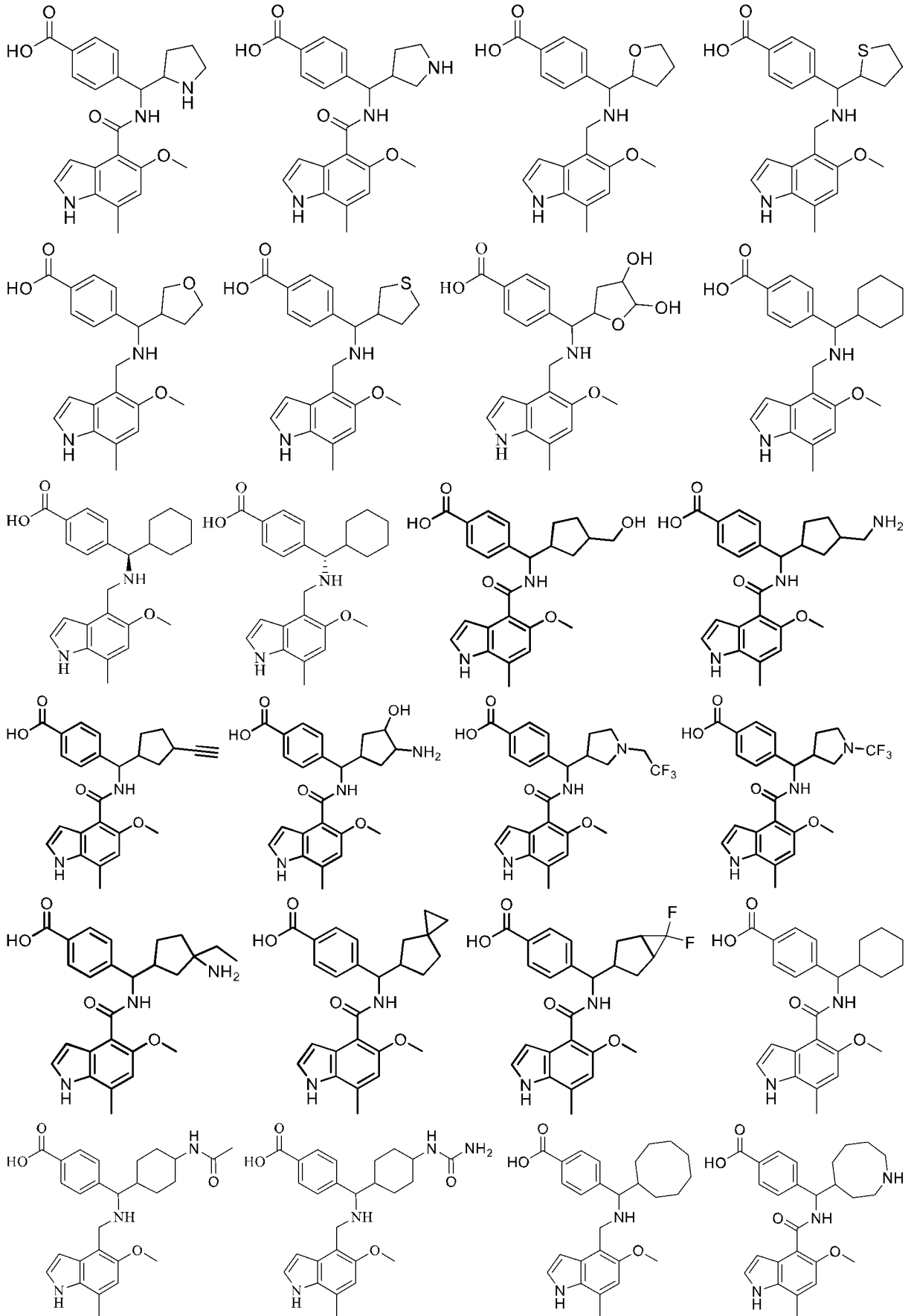




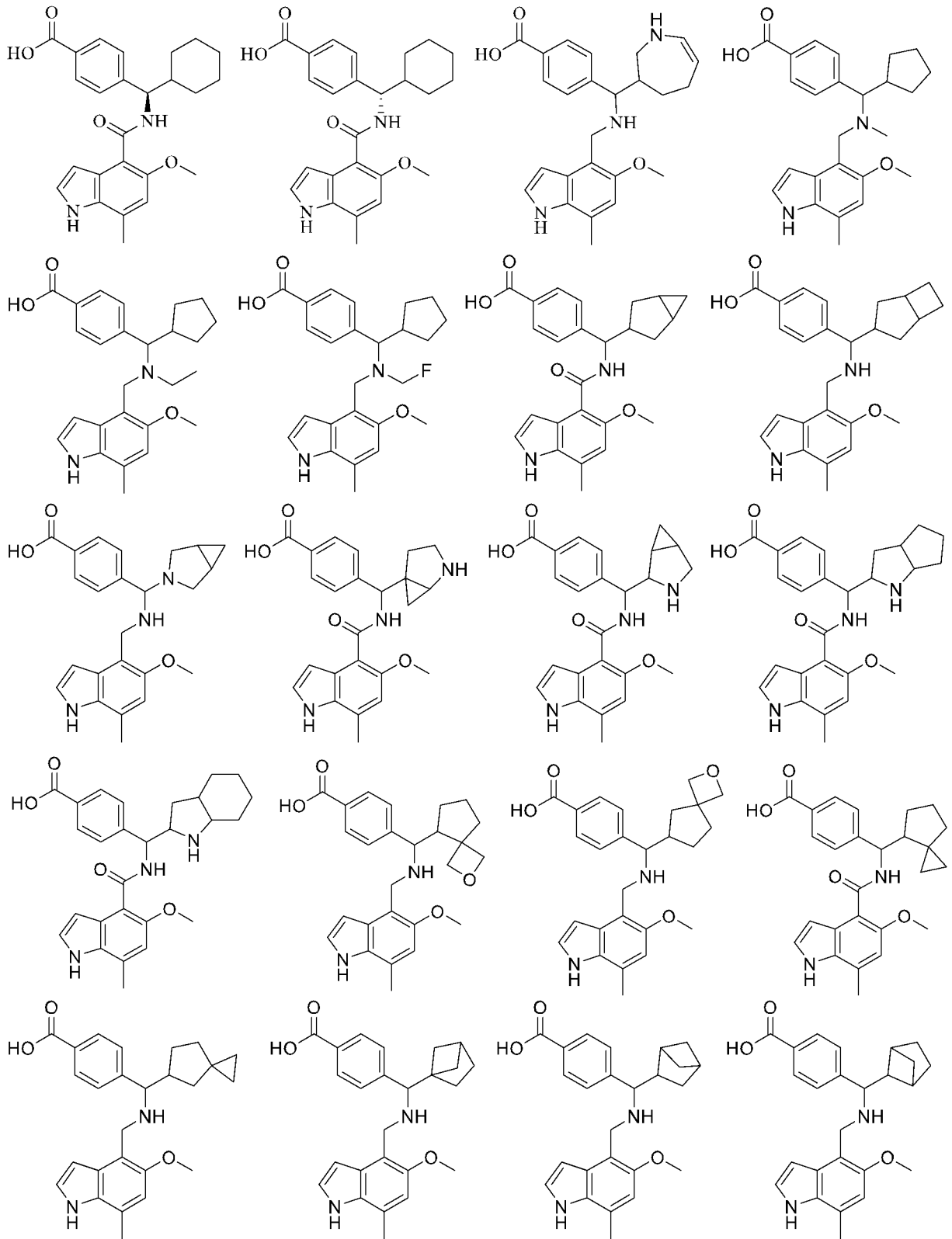


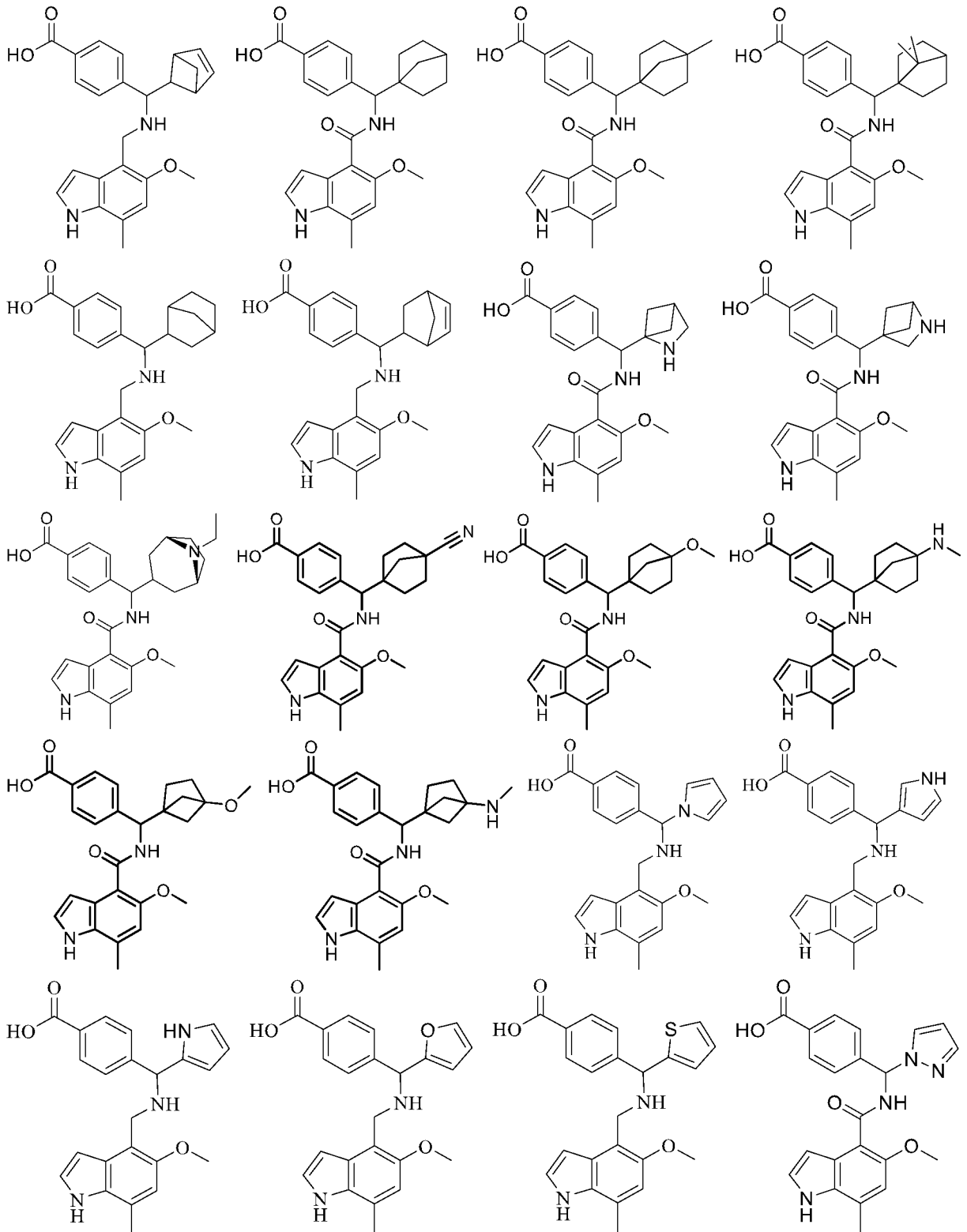
5

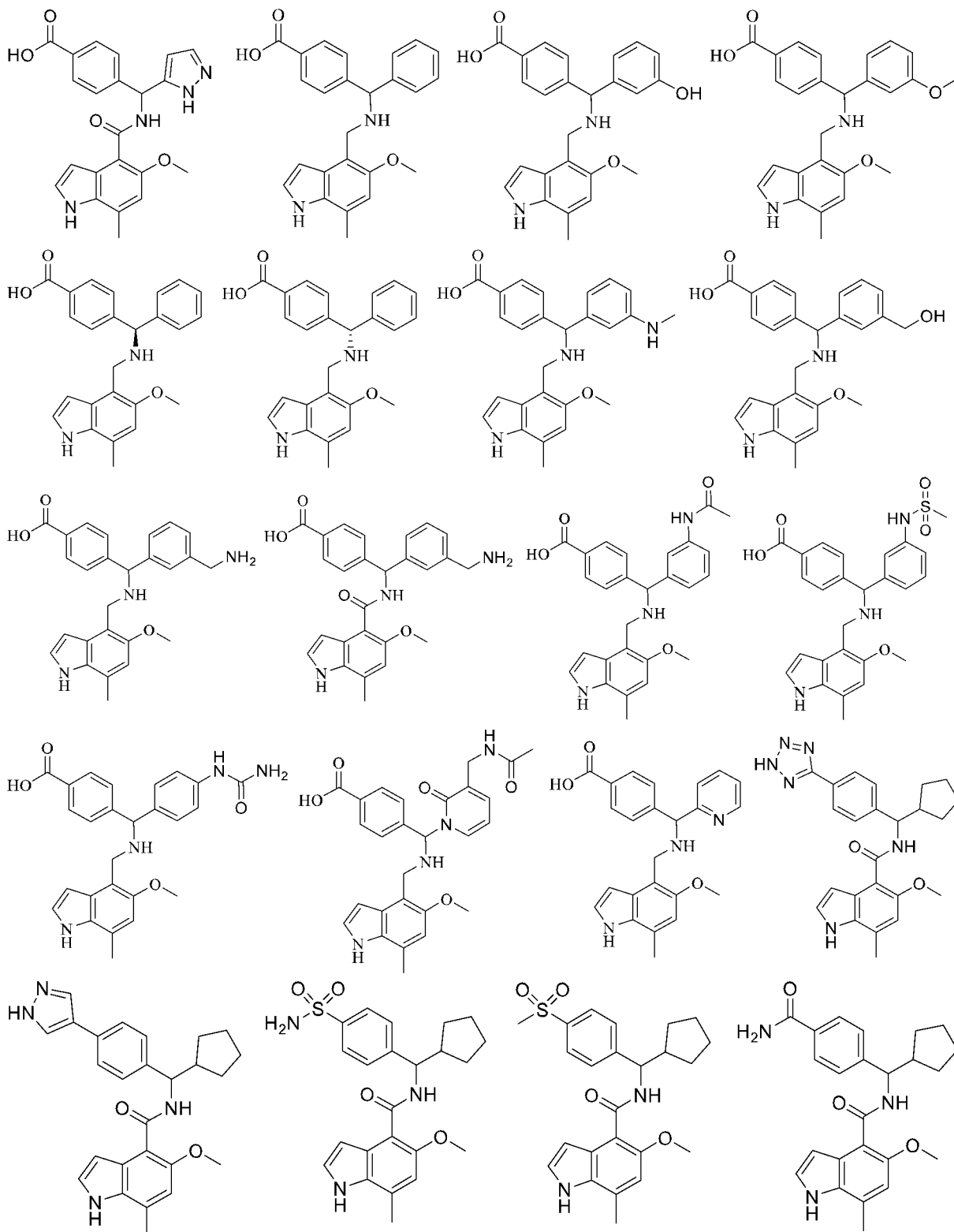


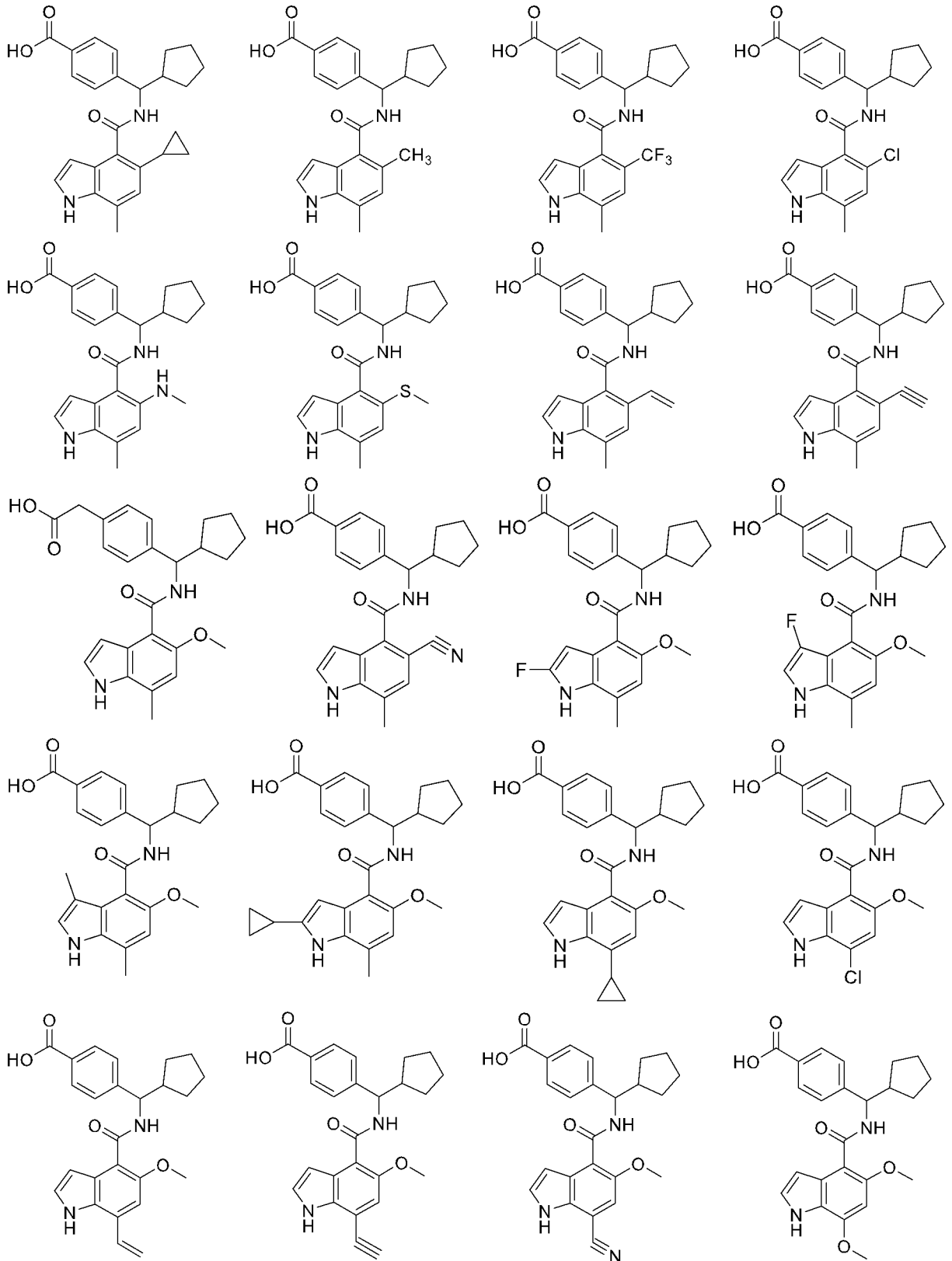


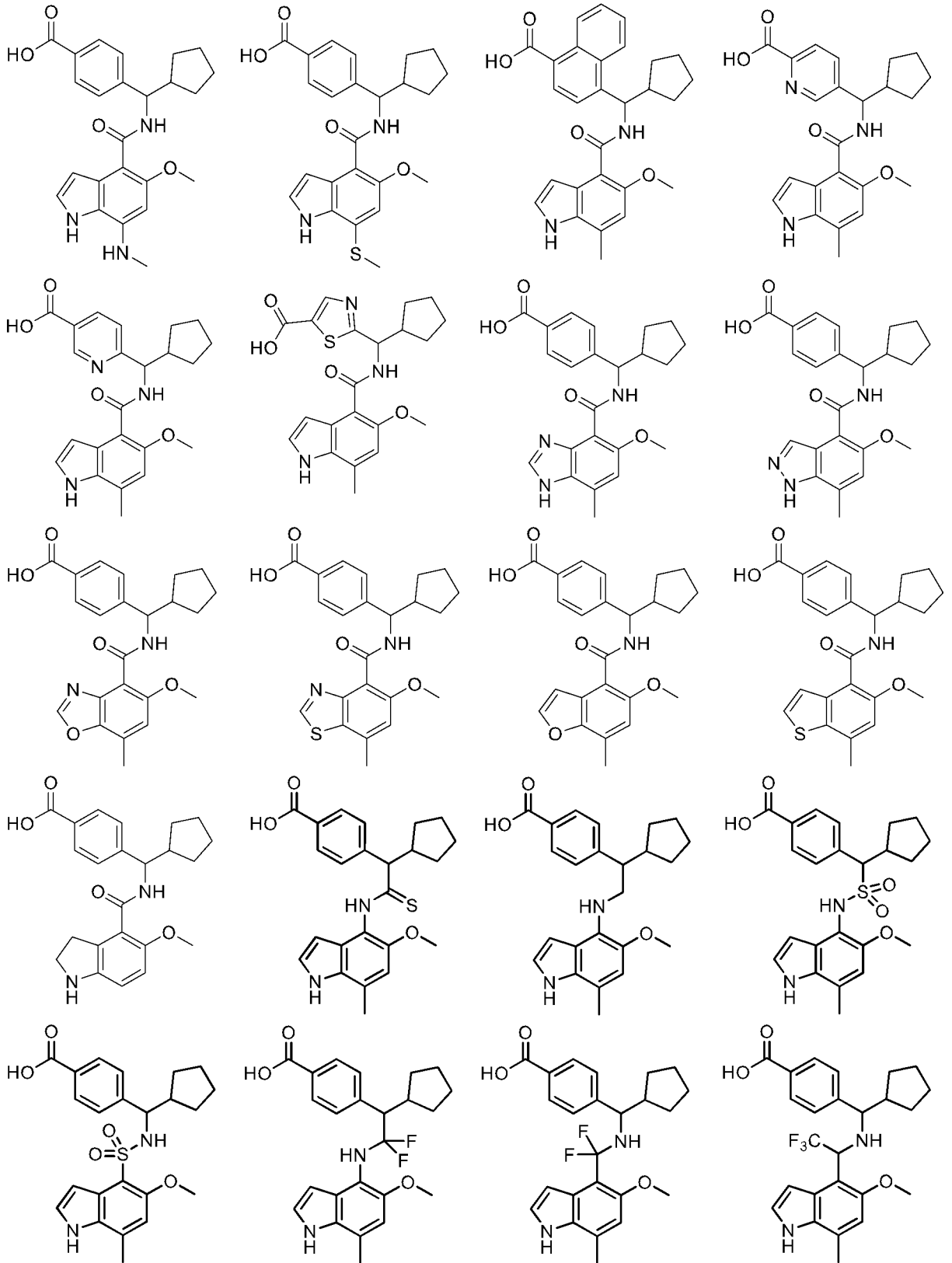
5

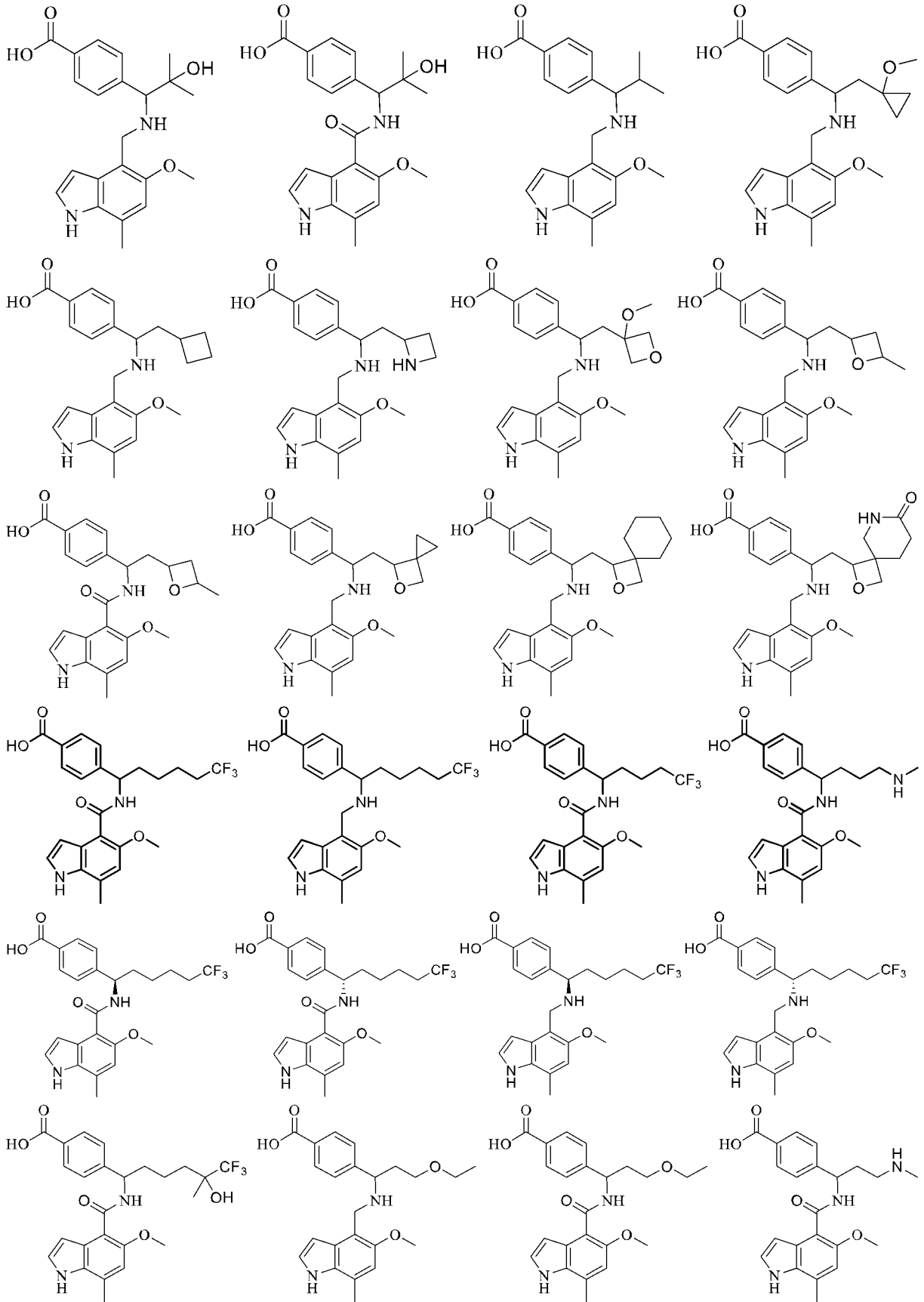




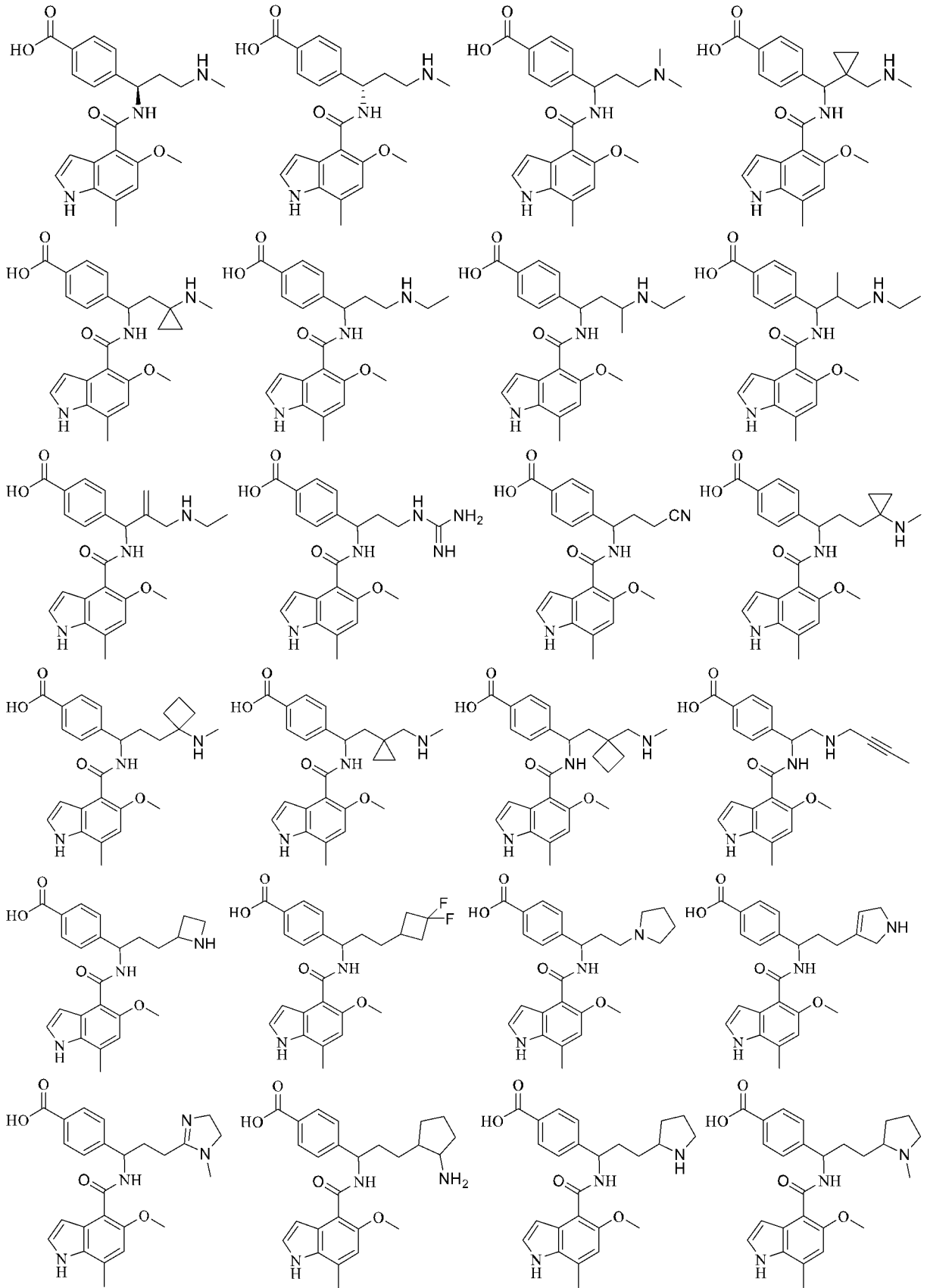




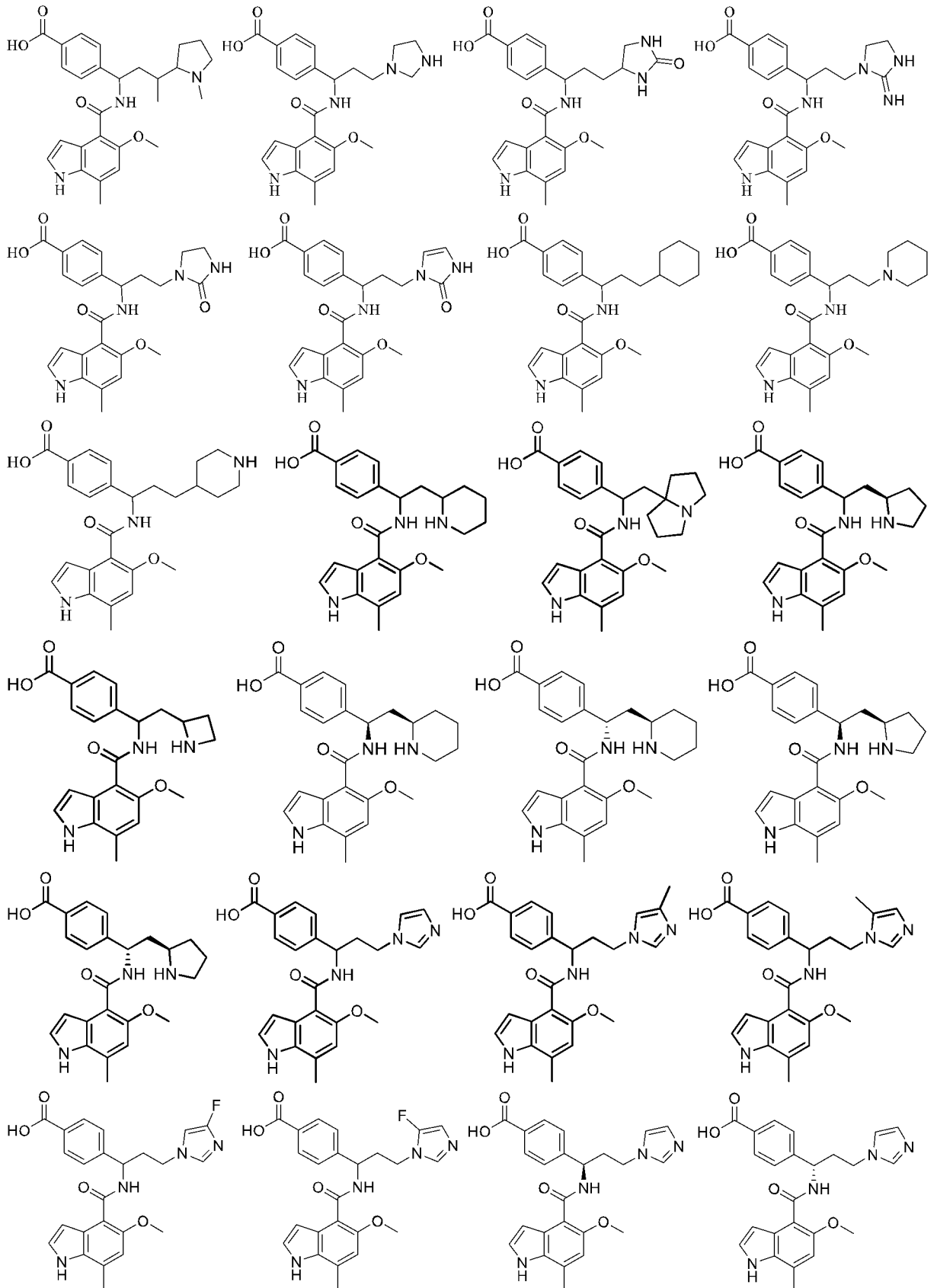


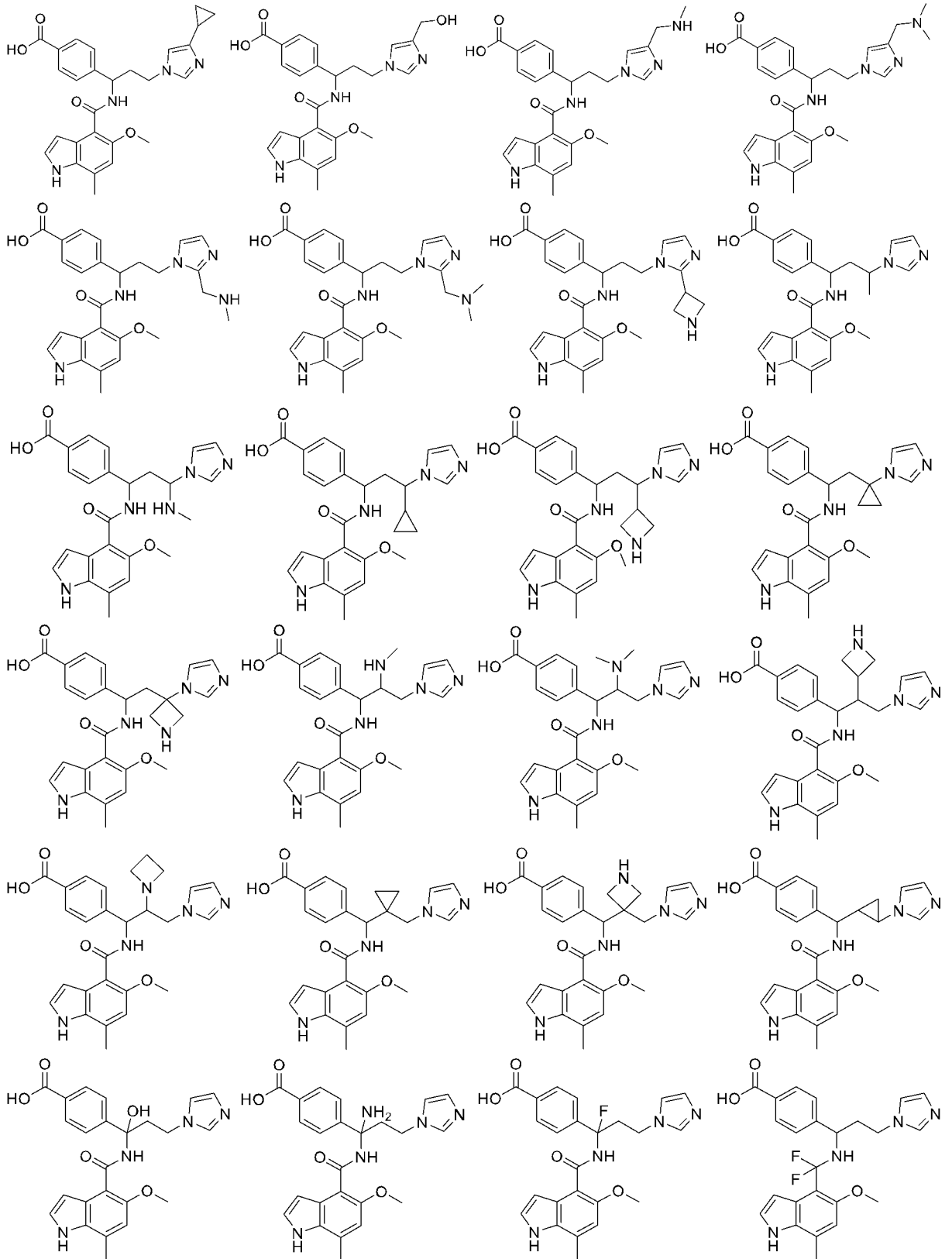


5

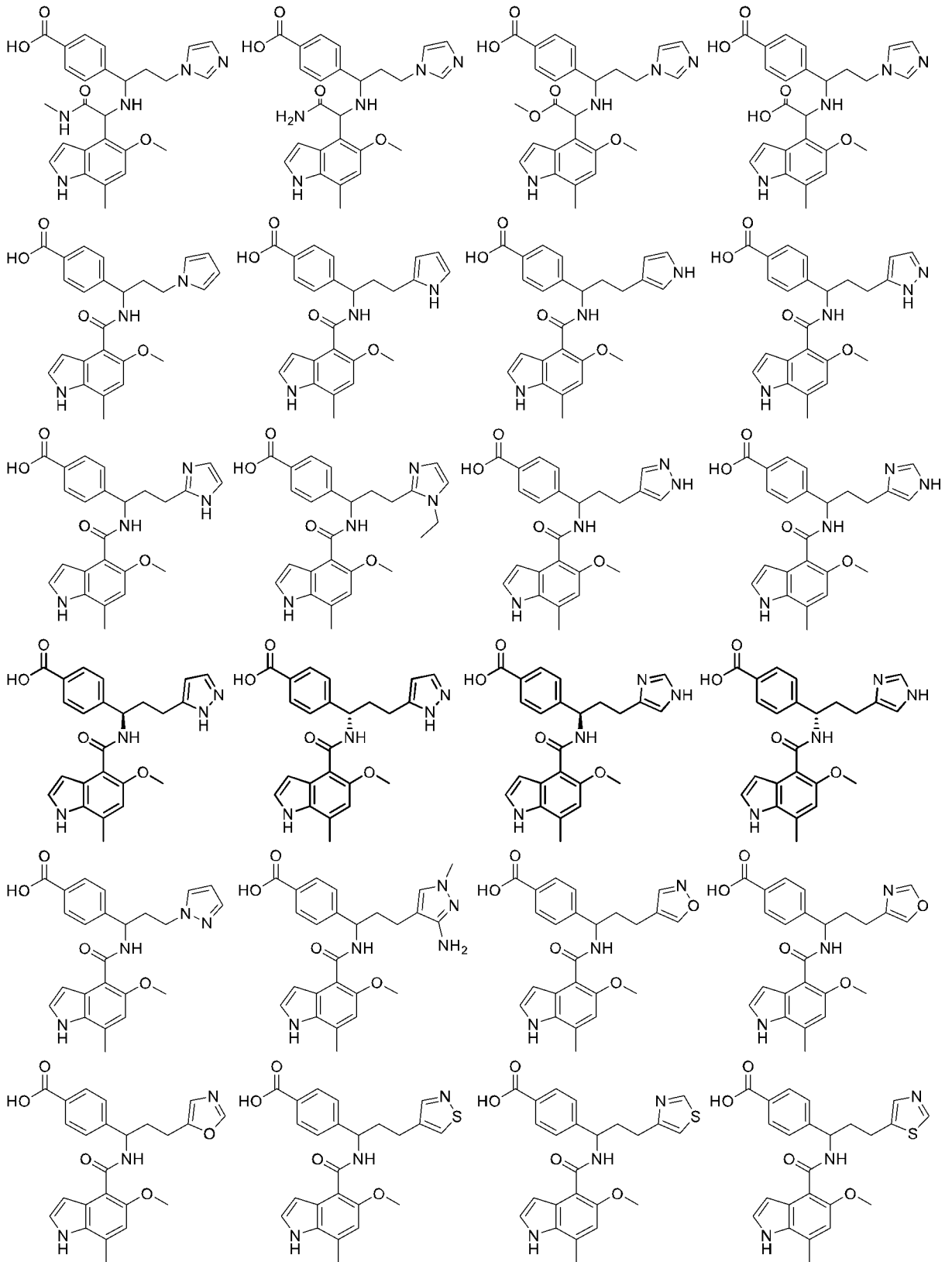


5

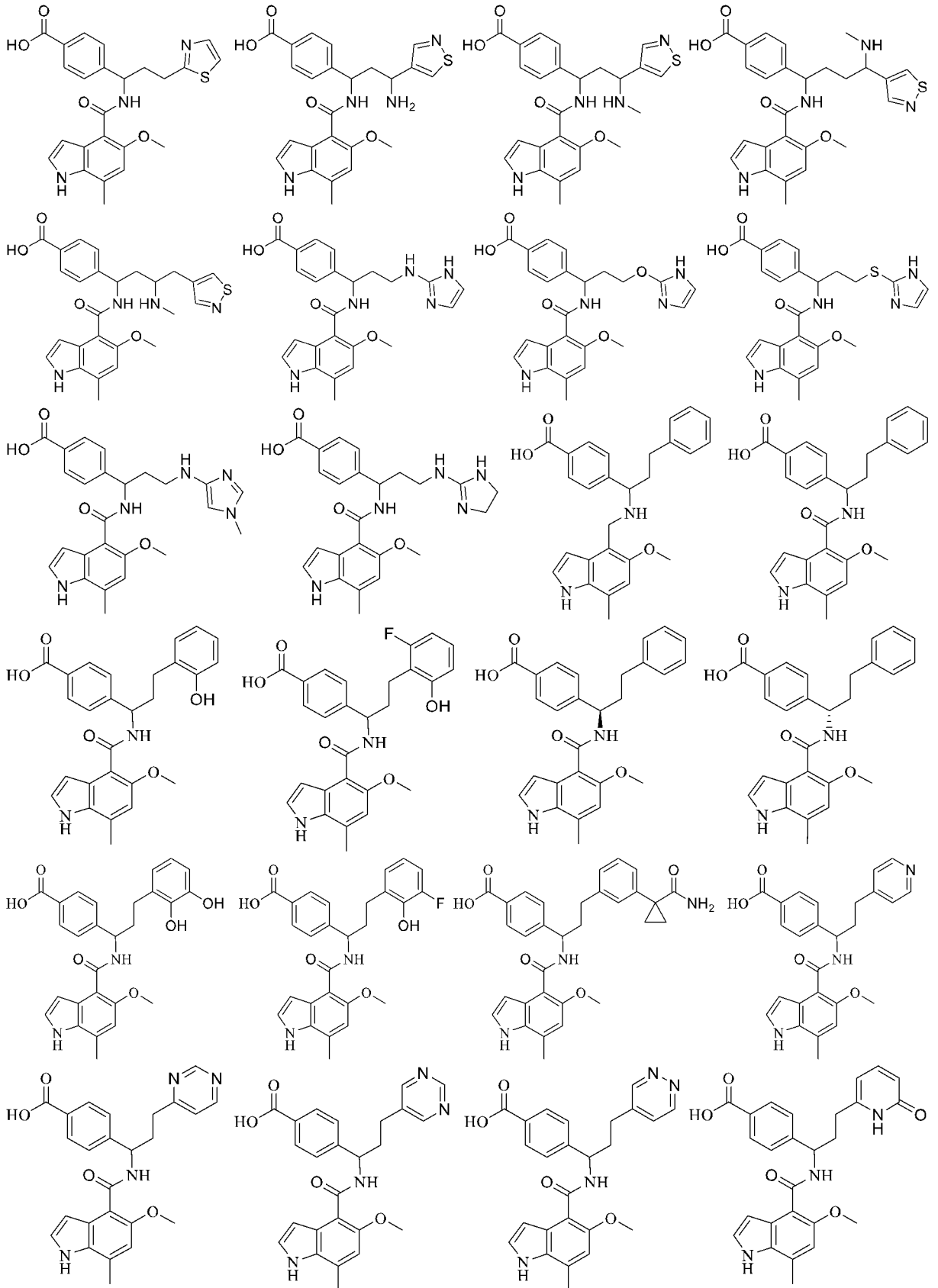




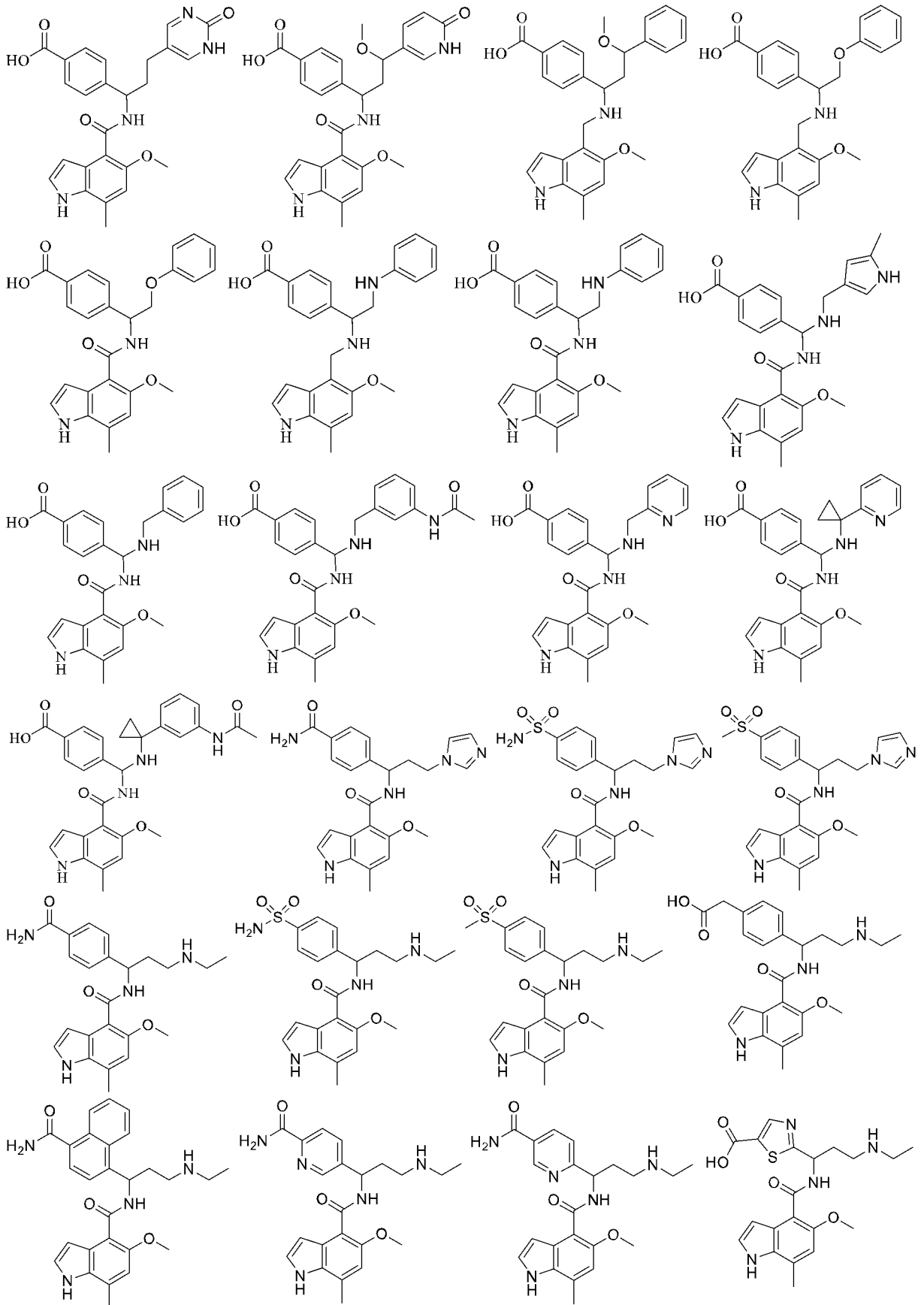
5



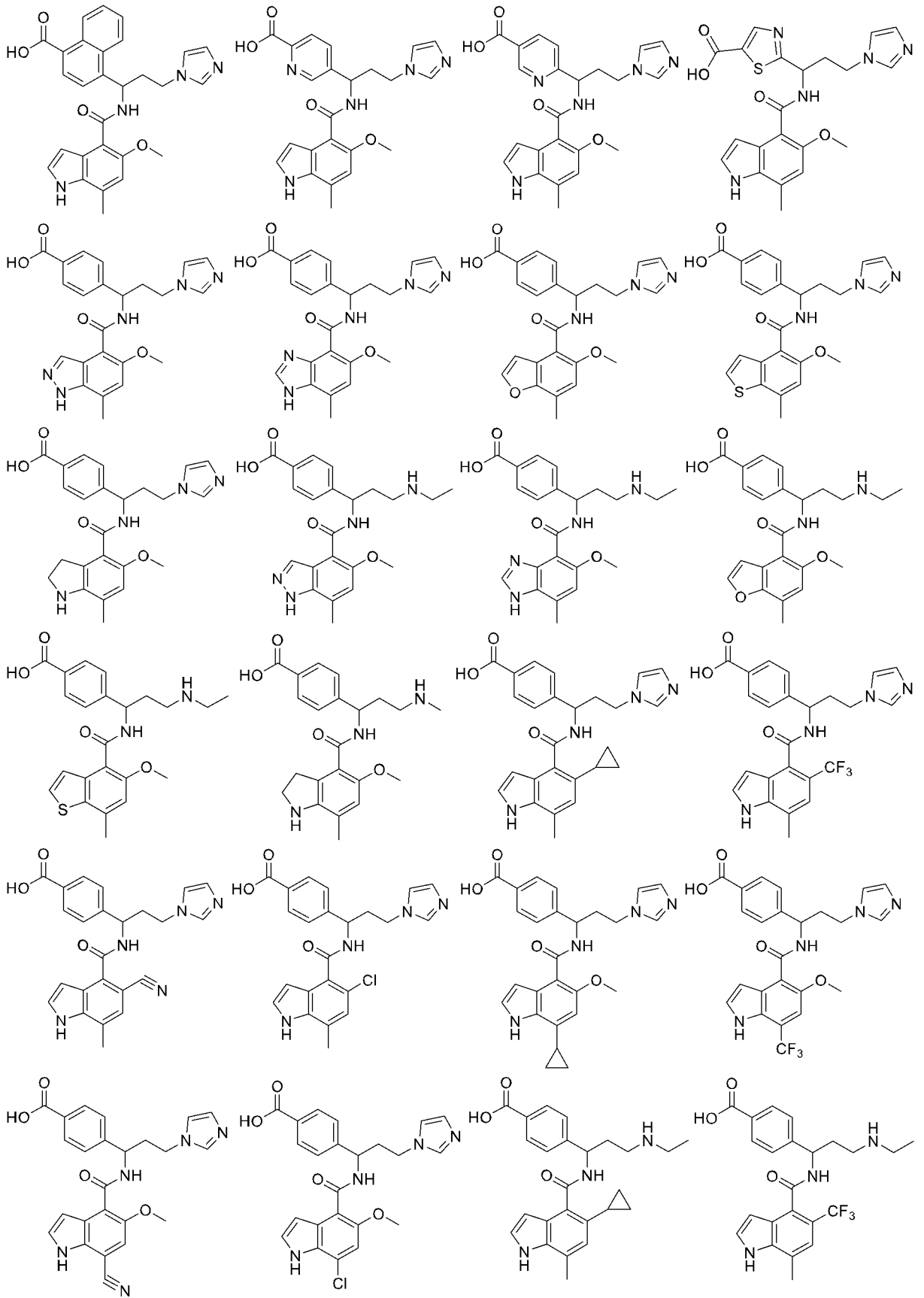
5



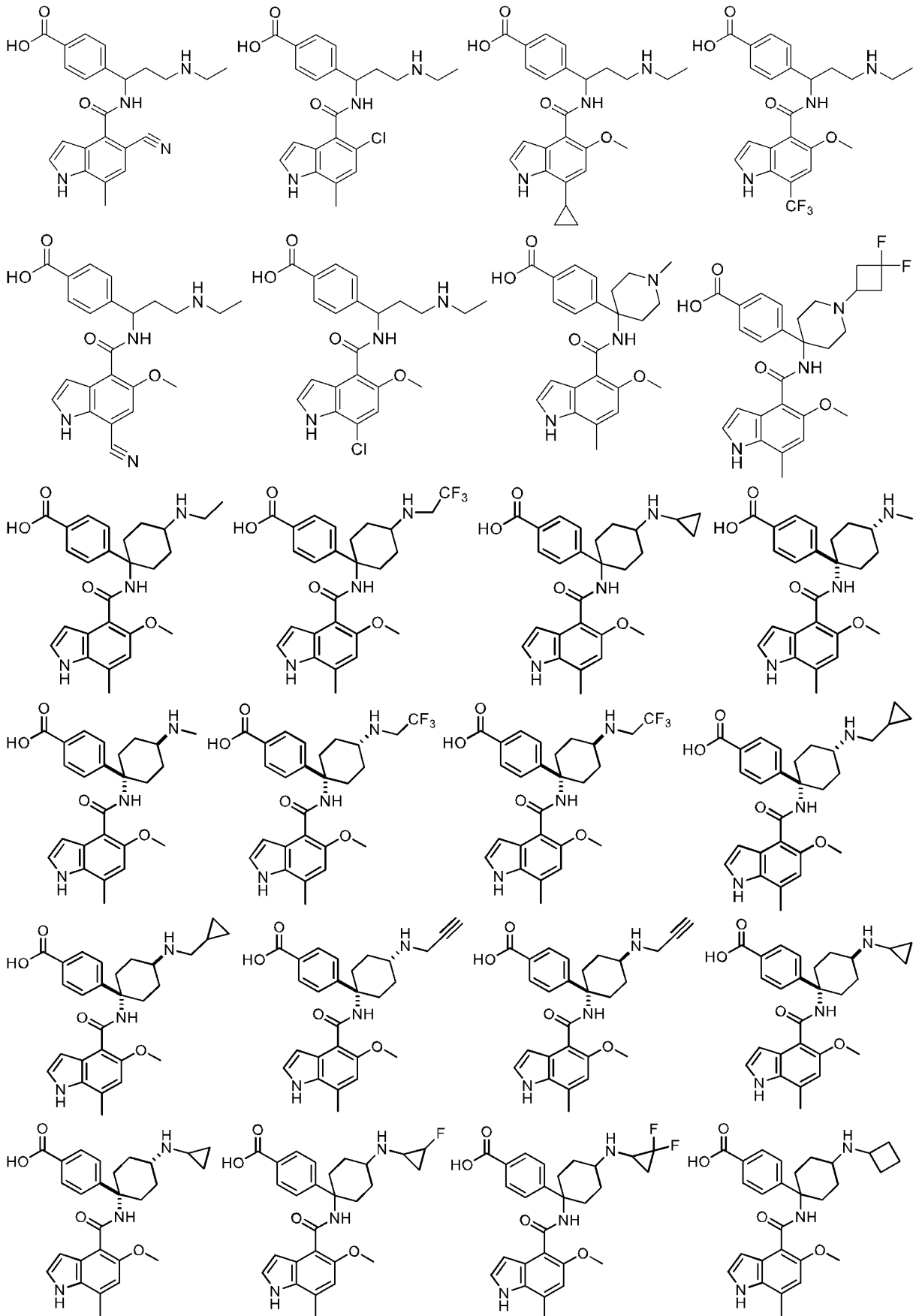
5

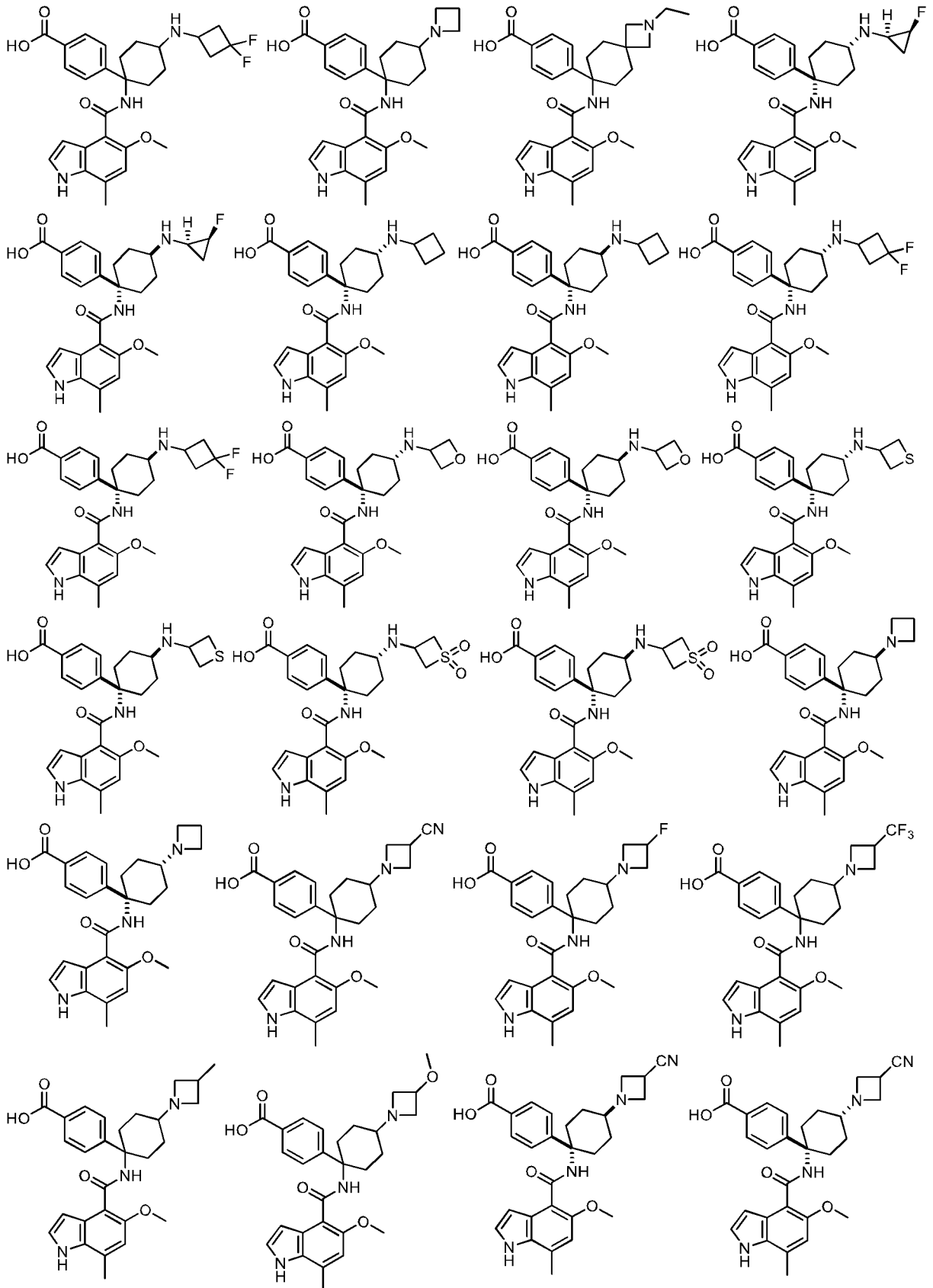


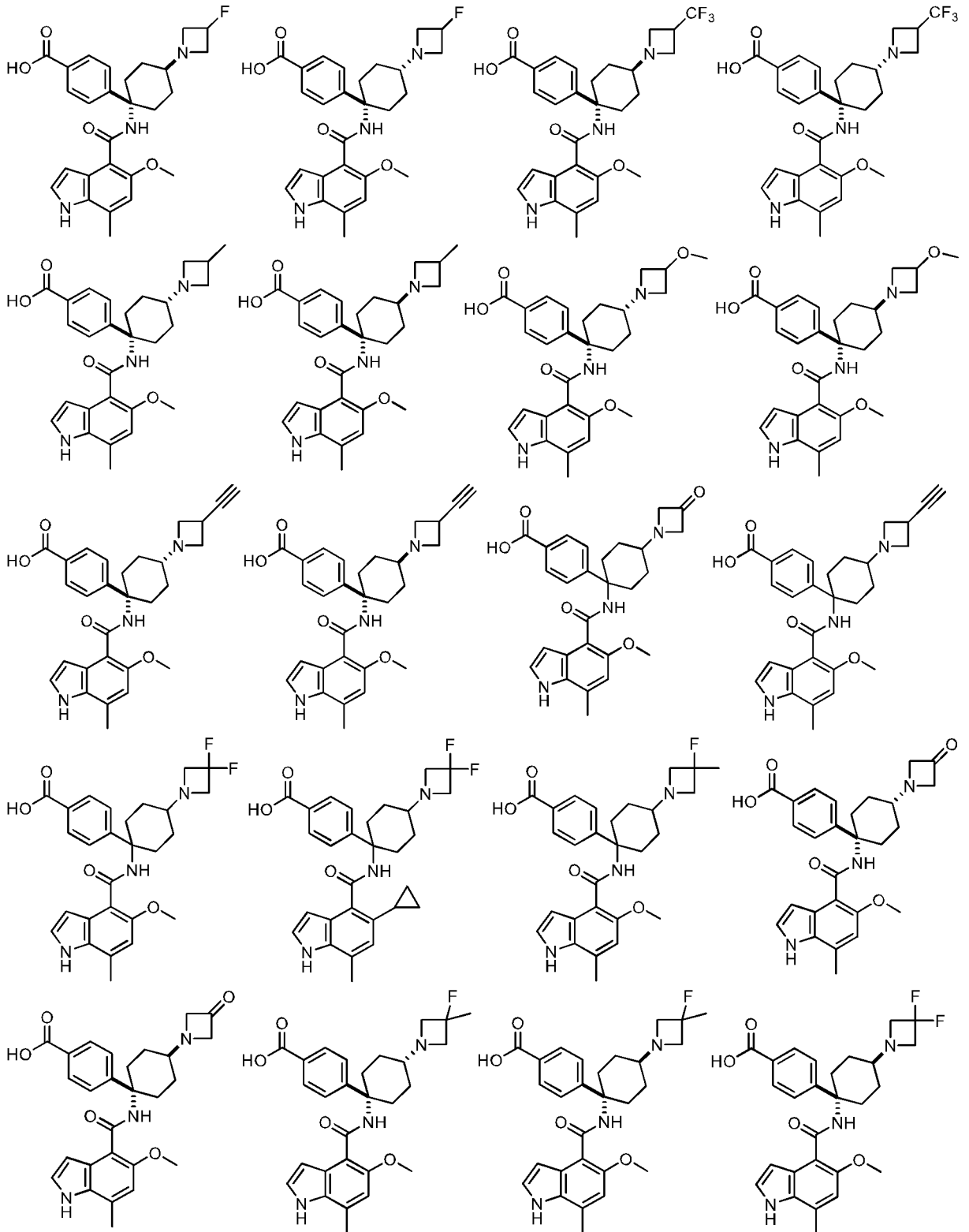
5

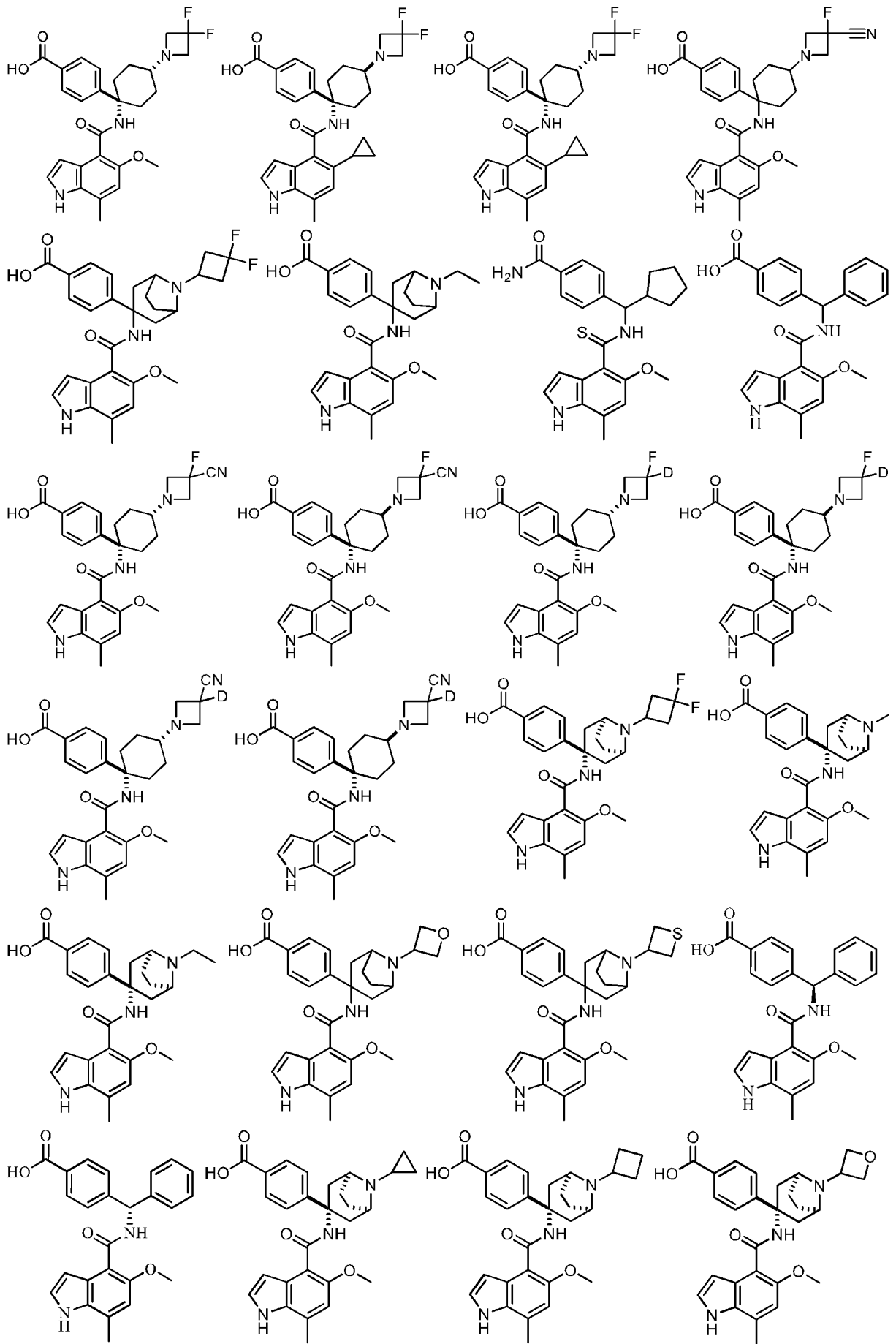


5

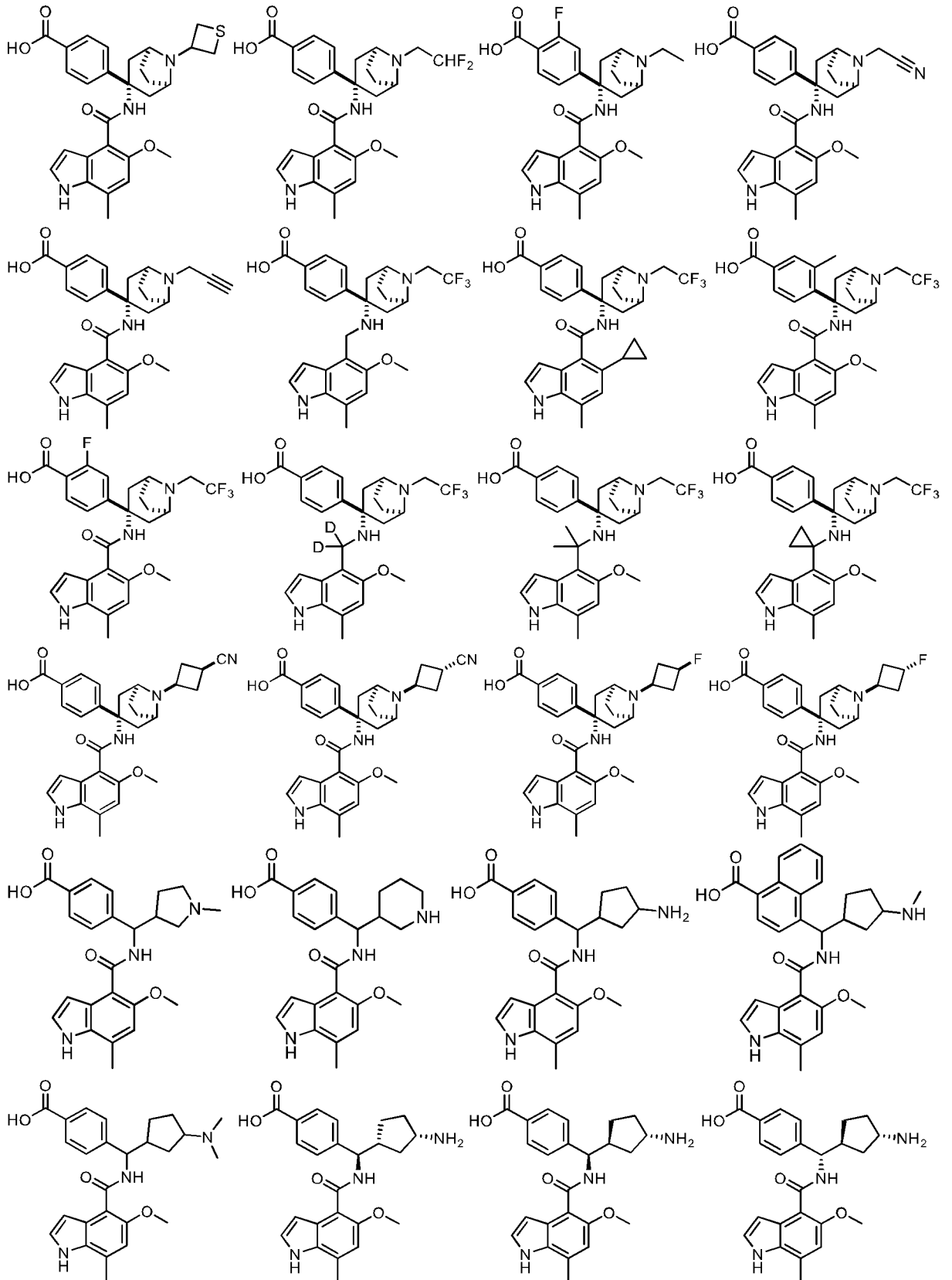




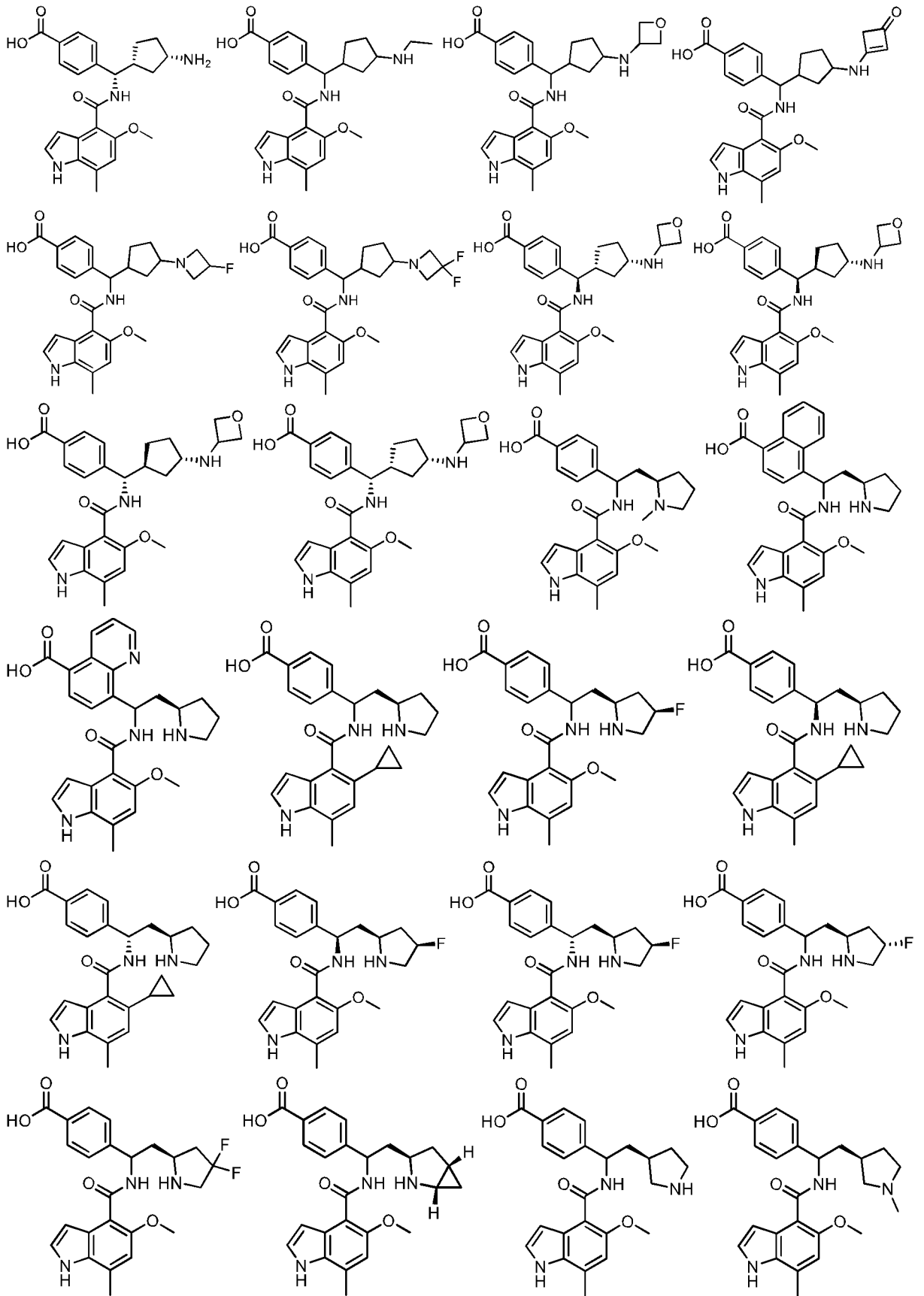




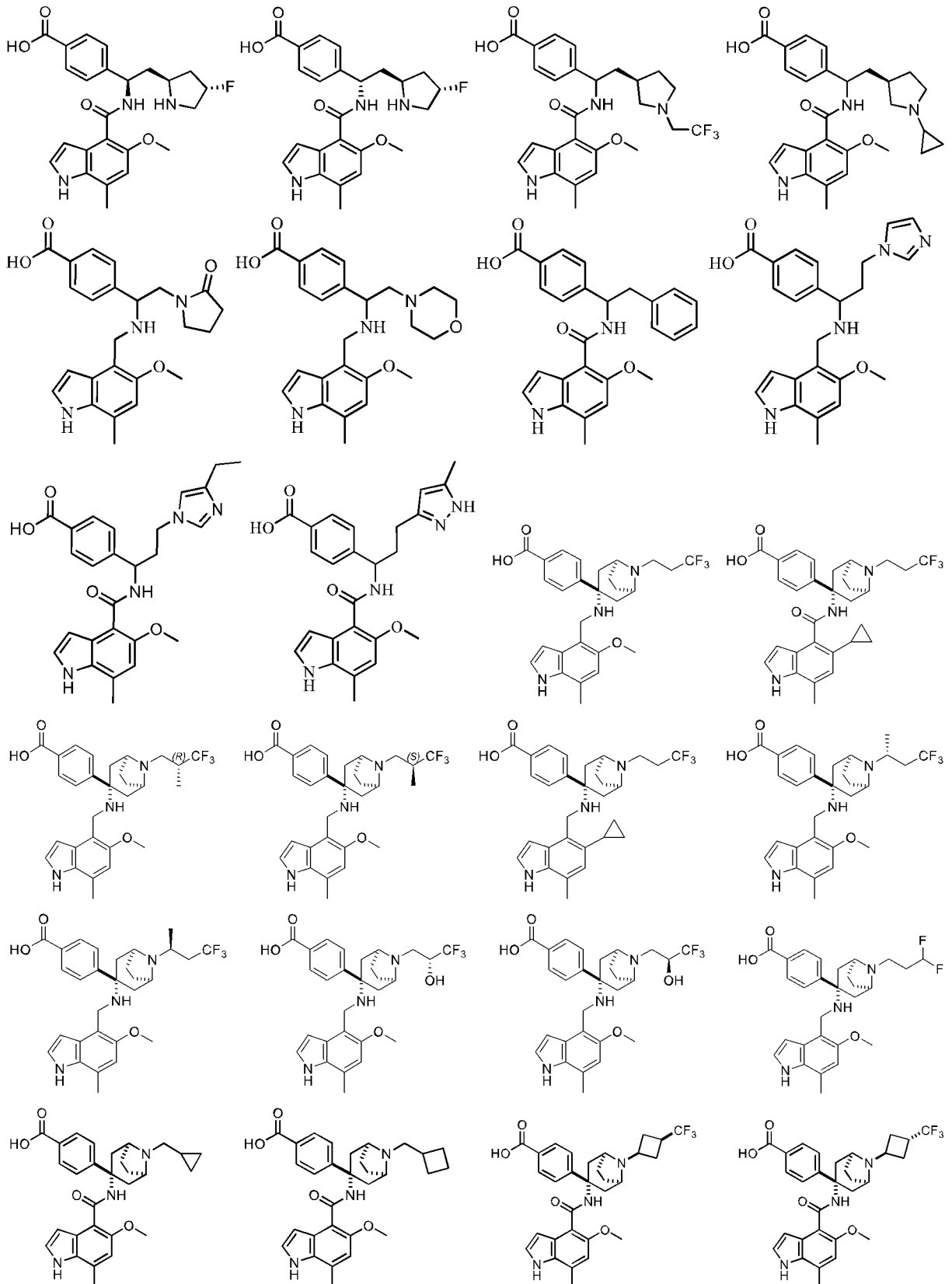
5

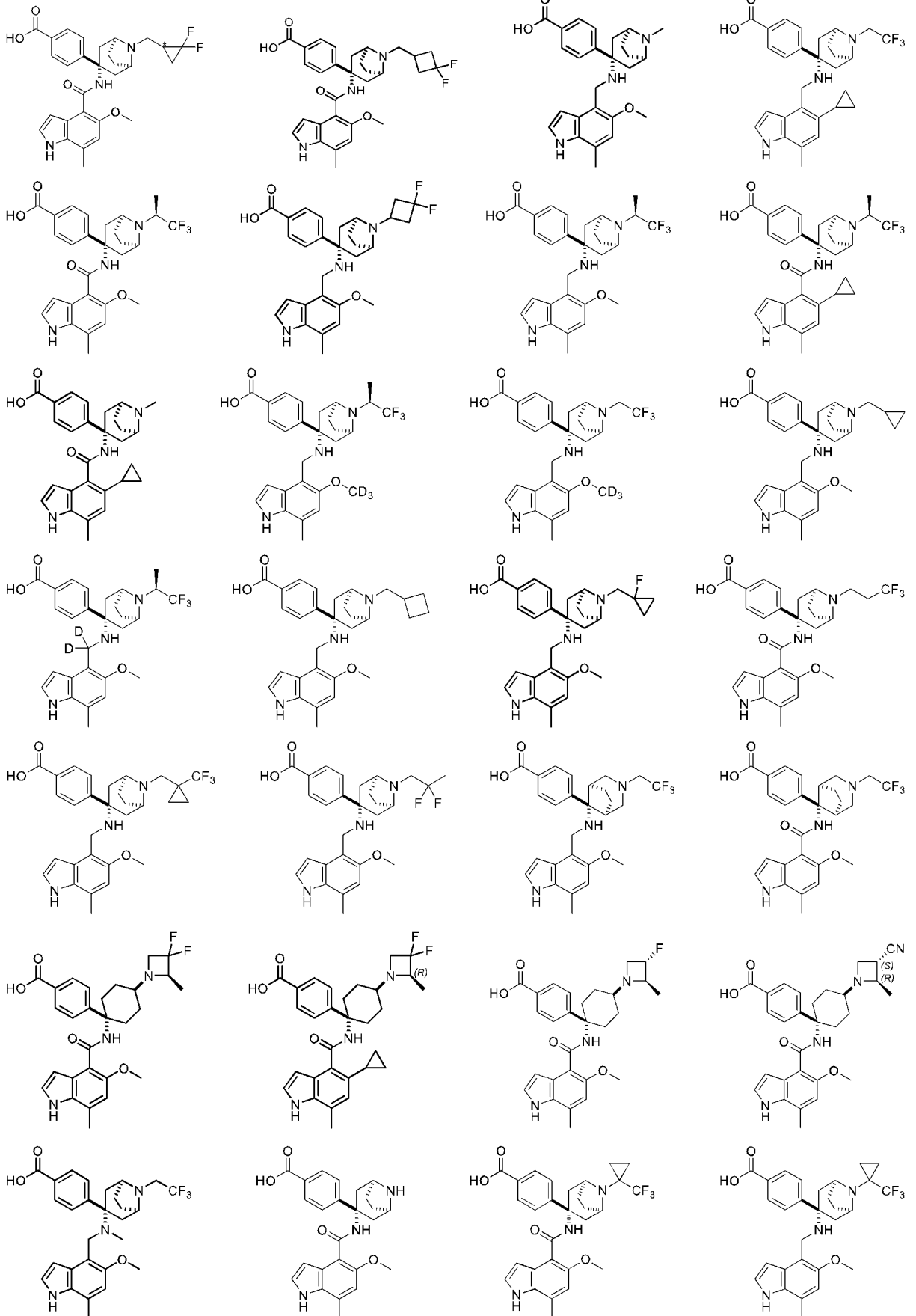


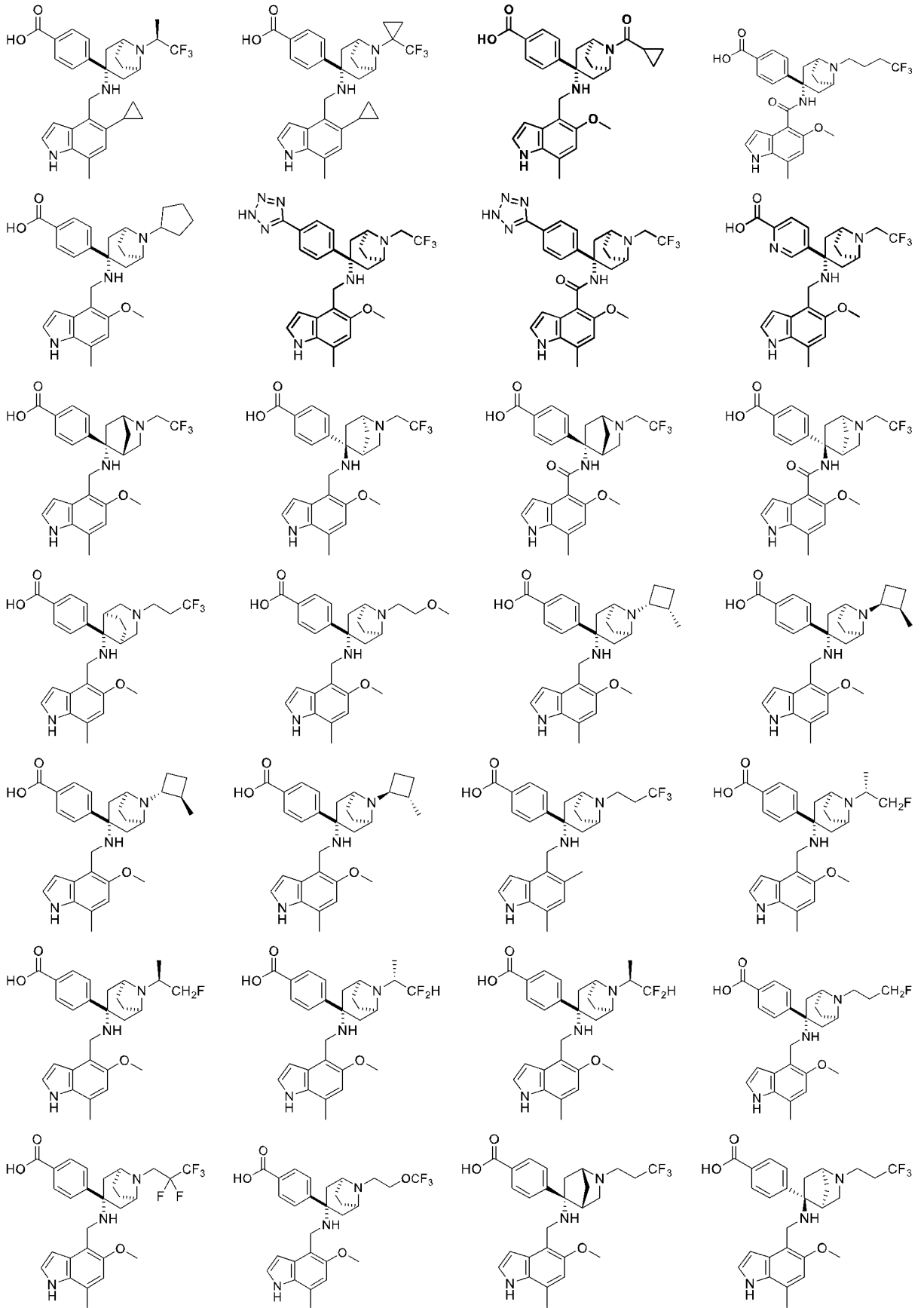
5



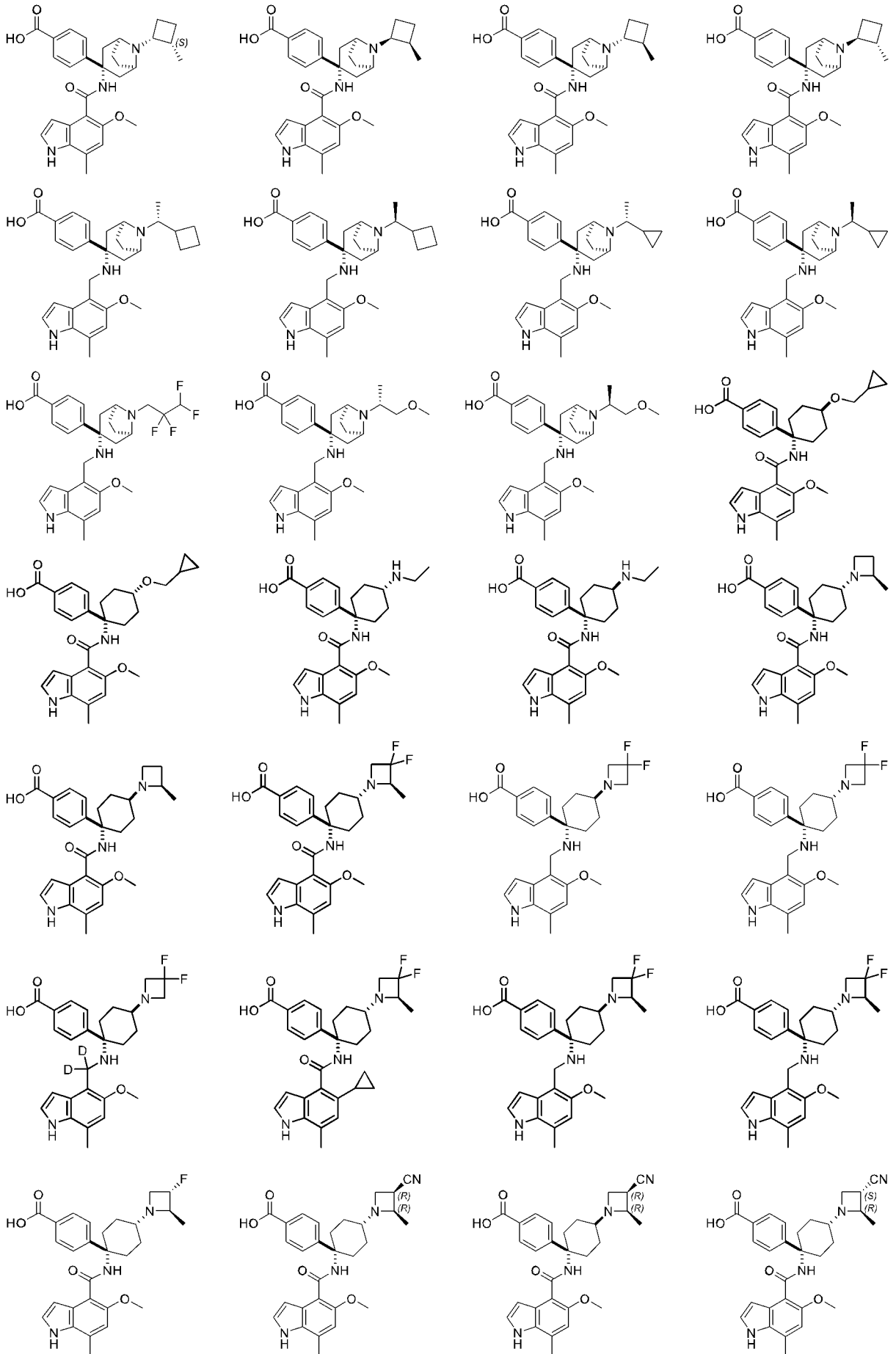
5

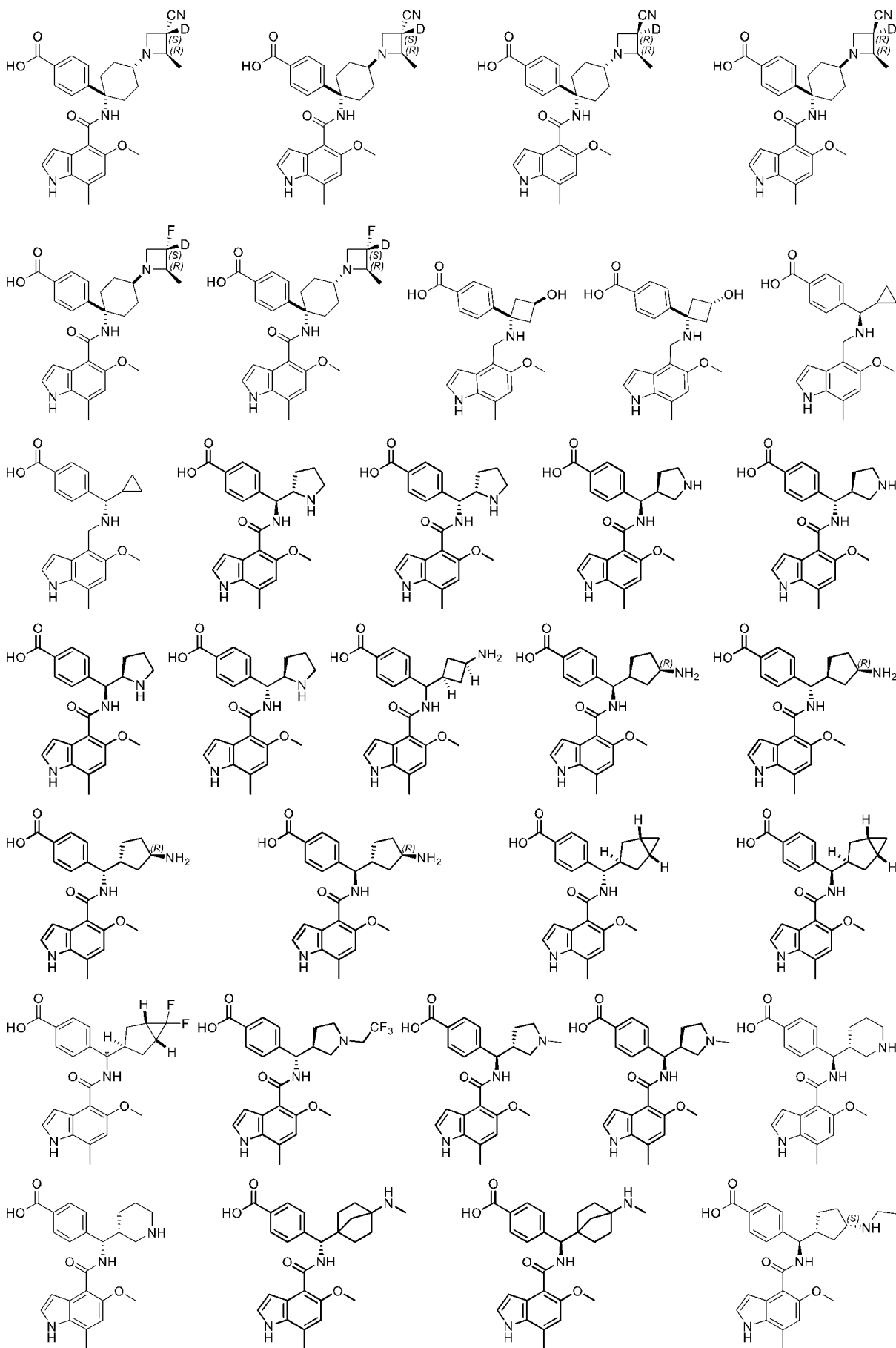




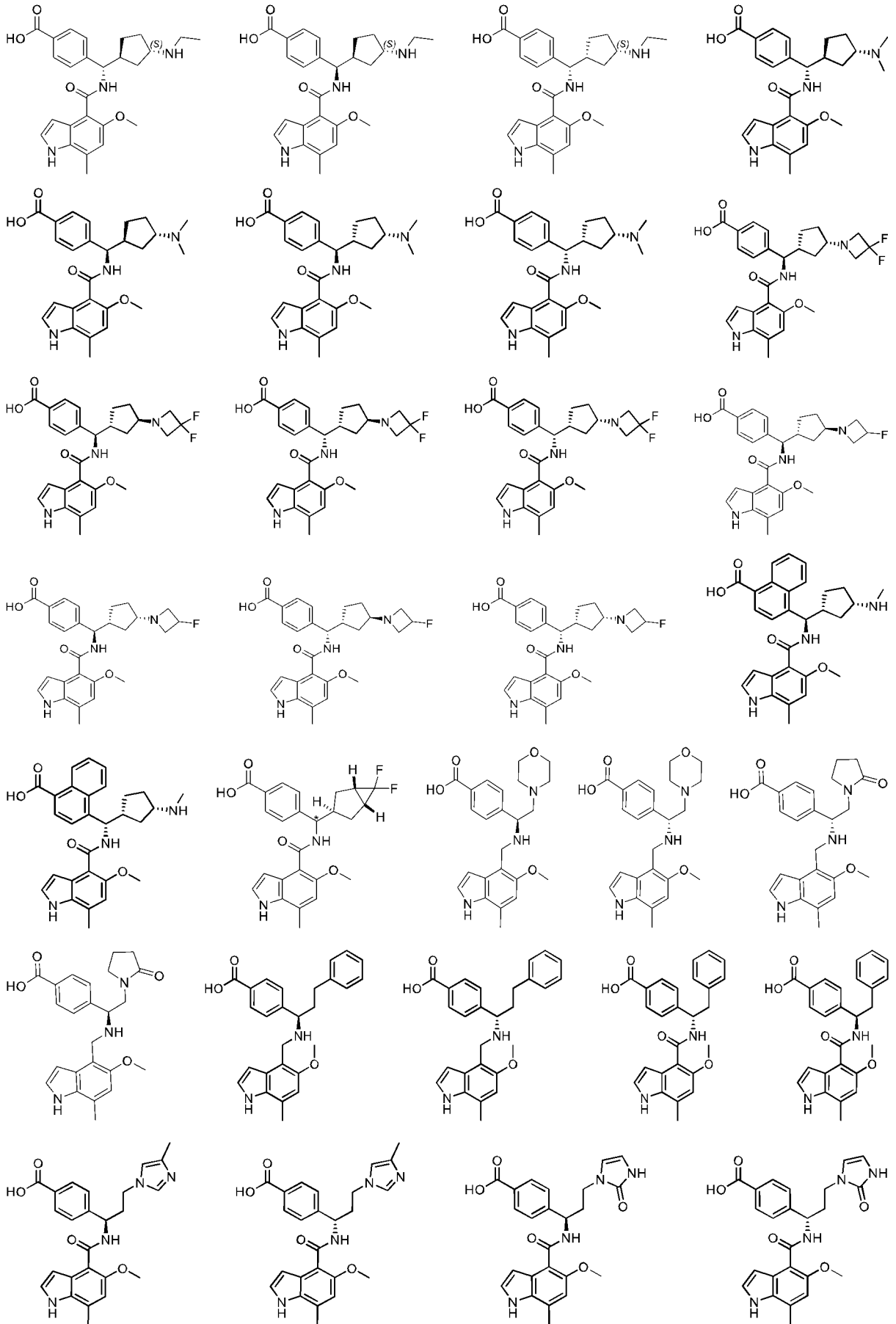


5

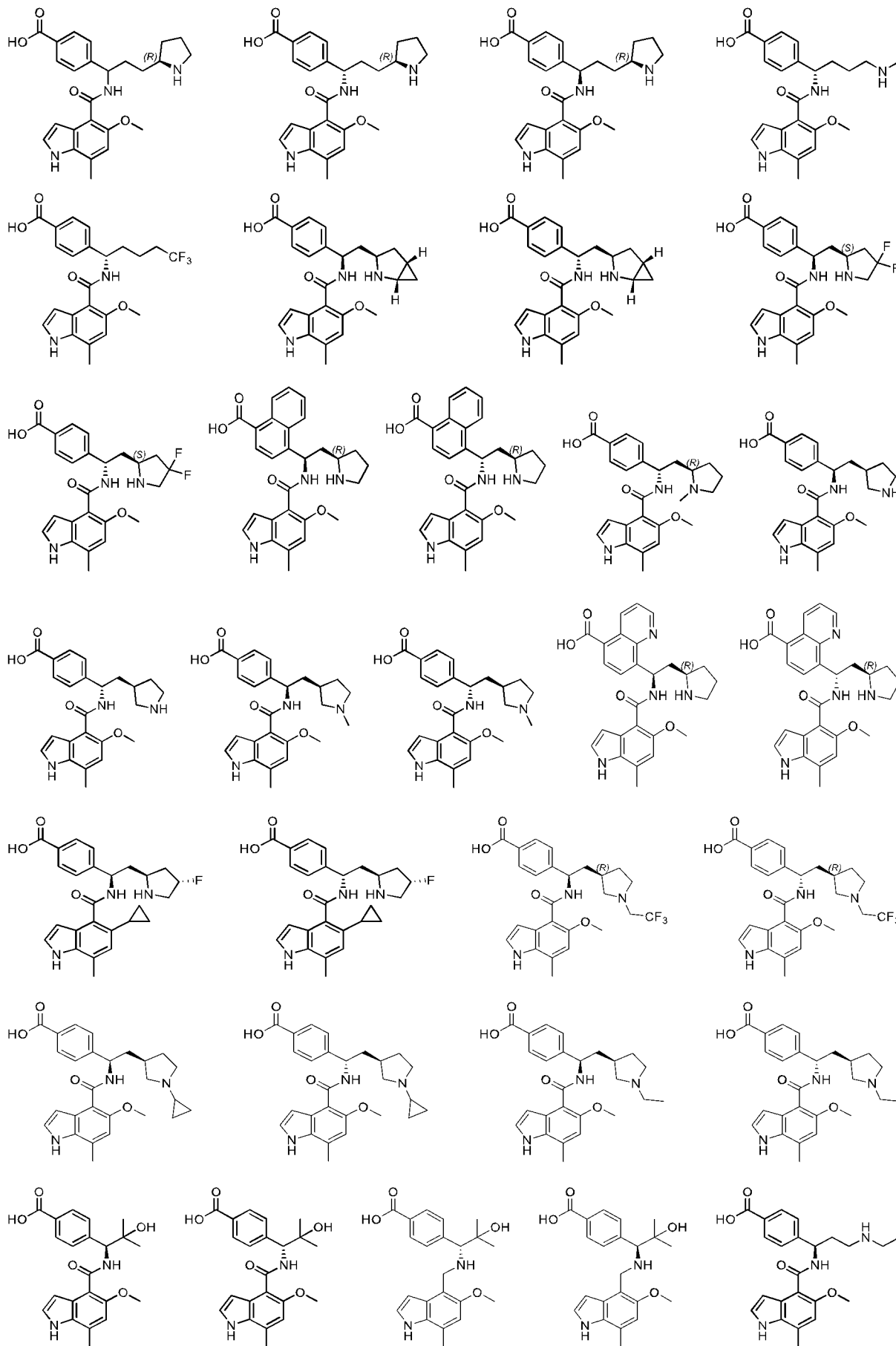




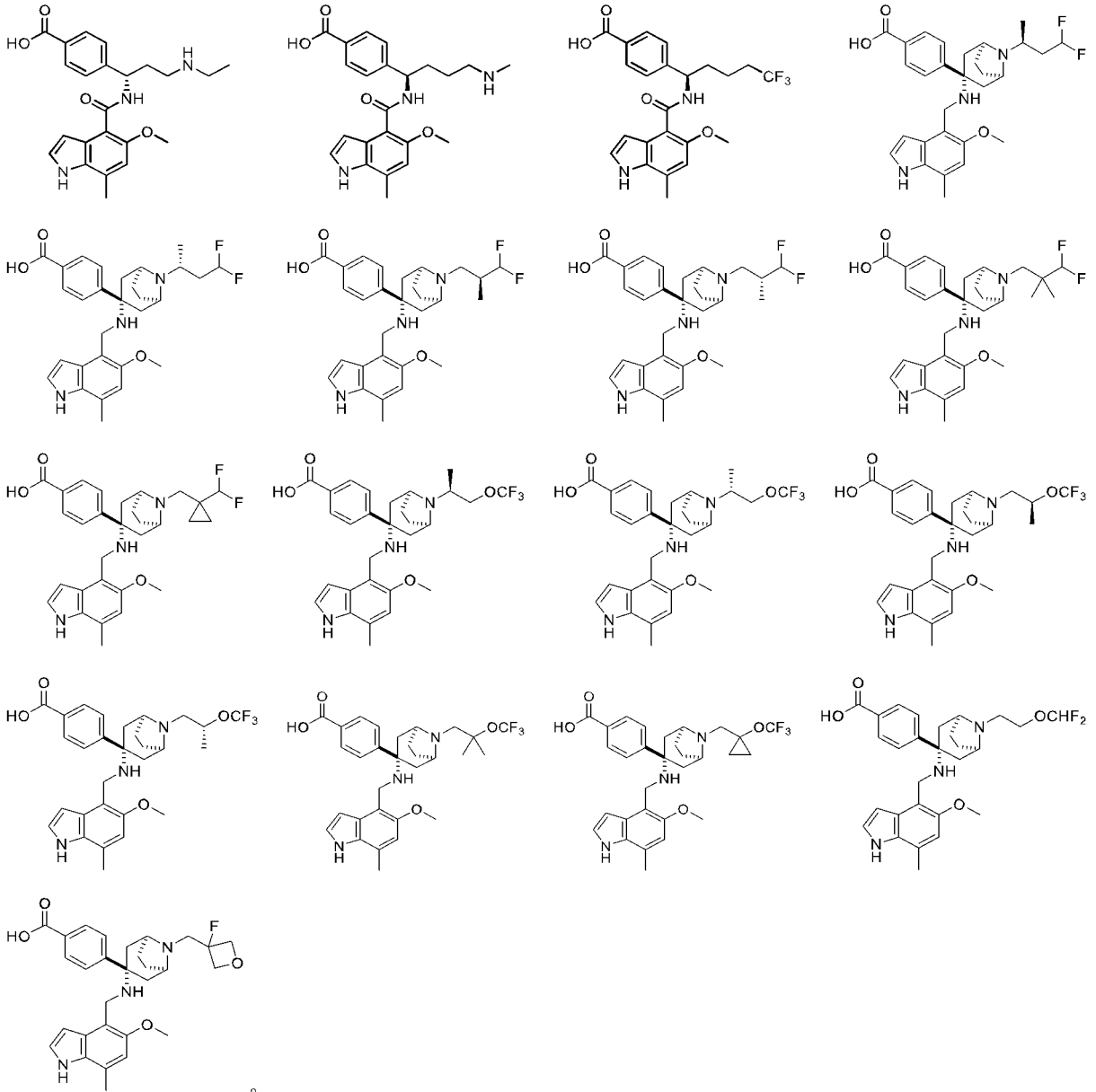
5



5



5



5

药物组合物和用途

在另一方面，本发明提供药物组合物，其包含根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-18)的化合物，或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。所述药物组合物优选是固体制剂、液体制剂或半固体制剂。

在另一个方面，本发明提供药物组合，其包括根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-18)的化合物，或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，和另一种治疗活性剂。

在另一个方面，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-18)的化合物，或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，或者根据本发明的所述药物组合物，或者根据本发明的所述药物组合，其用作药物。

在另一个方面，本发明提供调节个体的补体旁途径活性的方法，其中所述方法包括：向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-18)的化合物，或者

其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐；或者向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的所述药物组合物；或者向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的所述药物组合。

5 在一些实施方案中，根据本发明的化合物、药物组合物、或者药物组合用于预防或治疗由补体激活介导的疾病、障碍或病症，特别是由补体旁路途径的激活介导的疾病、障碍或病症。

10 在另一个方面，本发明提供预防或治疗个体中由补体激活介导的疾病、障碍或病症的方法，其中所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-18)的化合物，或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐；或者向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的所述药物组合物；或者向所述个体施用治疗有效量的根据本发明的所述药物组合。

15 在另一个方面，本发明提供根据本发明的所述式(I)的化合物，包括所述式(I-1)至式(I-18)的化合物，或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者根据本发明的所述药物组合物、或者根据本发明的所述药物组合在制备用于治疗个体中由补体激活介导的疾病、障碍或病症，特别是由补体旁路途径的激活介导的疾病、障碍或病症的药物中的用途。

20 在一些实施方案中所述疾病、障碍或病症选自与年龄相关的黄斑变性、黄斑地图状萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞氏葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、Vogt-Koyangi-Harada 综合征、中间葡萄膜炎、鸟眼视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮，非动脉性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、神经系统疾病、多发性硬化、中风、格林-巴利综合征、创伤性脑损伤、帕金森氏病、不适当或不期望的补体激活导致的病症、血液透析并发症、超急性同种异体移植排斥、异种移植排斥、白细胞介素-2 (IL-2)治疗期间 IL-2 诱导的毒性、炎症性疾病、自身免疫性疾病的炎症、克罗恩病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗死、球囊血管成形术、心肺转流术或肾转流术中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或败血症、免疫复合物病症和自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮 (SLE)、SLE 肾炎、增生性肾炎、C3 肾小球疾病 (C3G)、免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 或具有肾小球 C3 沉积证据的其他肾病 (例如膜性肾病 (MN) 和大肠杆菌诱导的溶血性尿毒症综合征 (HUS))、阵发性夜间血红蛋白尿 (PNH)、非典型溶血性尿毒症综合征 (aHUS)、免疫性血小板减少性紫癜 (ITP)、冷凝集素疾病 (CAD)、肝纤维化、溶血性贫血、重症肌无力、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维原性粉尘病、肺纤维化、过敏、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、肺出血肾炎综合征、肺血管炎、Paucci 免疫血管炎、免疫复合物相关炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症。

35 在一些实施方案中，所述疾病、障碍或病症选自与年龄相关的黄斑变性 (AMD)、黄斑地图状萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞氏葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、Vogt-Koyangi-Harada 综合征、中间葡萄膜炎、鸟眼视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮，非动脉性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、神经系统疾病、多发性硬化、中风、格林-巴利综合征、创伤性脑损伤、帕金森氏病、不适当或不期望的补体激活导致的病症、血液透析并发症、超急性同种异体移植排斥、异种移植排斥、白细胞介素-2 (IL-2)治疗期间 IL-2 诱导的毒性、炎症性疾病、自身免疫性疾病的炎症、克罗恩病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗死、球囊血管成形术、心肺转流术或肾转流术中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或败血症、免疫复合物病症和自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮 (SLE)、狼疮肾炎 (LN)、增生性肾炎、C3 肾小球疾病 (C3G)、免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 或具有肾小球 C3 沉积证据的其他肾病 (例如膜性肾病 (MN) 和溶血性尿毒症综合征 (HUS))、阵发性夜间血红蛋白尿 (PNH)、非典型溶血性尿毒症综合征 (aHUS)、免疫性血小板减少性紫癜 (ITP)、冷凝集素疾病 (CAD)、肝纤维化、溶血性贫血、重症肌无力、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维原性粉尘病、肺纤维化、过敏、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、肺出血肾炎综合征、肺血管炎、Paucci 免疫血管炎、免疫复合物相关炎症、抗磷脂综合征、肾

小球肾炎和肥胖症。

本发明中“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物，并且在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。

5 除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

10 如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在另一种实施方案中，本发明的药物组合物还可以包含一种或多种另外的治疗剂或预防剂。

附图说明

15 图 1 中的图显示实验例 7 中阳性对照化合物 LNP023 和本发明化合物对脂多糖 LPS 诱导的小鼠补体激活的抑制作用。

图 2 中的图显示实验例 8 中 LNP023 和本发明化合物对绵羊抗大鼠 Fx1A 血清诱导的大鼠被动海曼肾炎的治疗作用。

20 图 3A、3B 和 3C 中的图显示实验例 9 中 LNP023 和本发明化合物对脂多糖 LPS 诱导的大鼠补体激活的抑制作用。

实施例

25 下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员会理解，下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限制本发明的范围。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

NMR 是用 Bruker Avance III 400 核磁仪测定，化学位移 (δ) 以 10^{-6} (ppm) 作为单位给出。溶剂为氘代甲醇 (CD_3OD)、氘代氯仿 ($CDCl_3$) 或六氘代二甲基亚砜 ($DMSO-d_6$) 等，内标为四甲基硅烷 (TMS)。

30 MS 是用 Agilent (ESI) 质谱仪 (Agilent 1260, Agilent 6125B) 测定，液质联用仪 (LCMS) 测定条件: Agilent (agilent 1260 infinity II-G6125B)，色谱柱: Waters CORTECS C18+, 2.7 μm , 4.6 mm \times 30 mm，流动相: A: 水(0.01%三氟乙酸-10%乙腈)，B: 乙腈(0.01%三氟乙酸)，梯度: B%: 0-95%梯度流动 0-2 分钟，流速: 2 mL/min，紫外检测波段为 220 和 254 nm。。

35 高效液相色谱 (HPLC) 测定条件一: Agilent 高压液相色谱仪 (agilent 1260 infinity II)，色谱柱: Agilent EC-C18, 2.7 μm , 4.6 \times 100 mm，流动相: A: 水(0.01%三氟乙酸-10%乙腈)，B: 乙腈(0.01%三氟乙酸)，梯度: B%: 5-95%梯度流动 10 分钟，流速: 1.2 mL/min，紫外检测波段为 220 和 254 nm。

高效液相色谱 (HPLC) 测定条件二: Agilent 高压液相色谱仪 (agilent 1260 infinity II)，色谱柱: Agilent EC-C18, 2.7 μm , 4.6 \times 100 mm，流动相: A: 水(0.01%三氟乙酸-10%乙腈)，B: 乙腈(0.01%三氟乙酸)，梯度: B%: 5-95%梯度流动 5 分钟，流速: 1.2 mL/min，紫外检测波段为 220 和 254 nm。

40 高效液相色谱 (HPLC) 测定条件三: Shimadzu 高压液相色谱仪 (Shimadzu 2020 Series with LC-30AD xs pumps and SPD-M20A detector)，色谱柱: Kinetex C18, 2.1 \times 50 mm, 1.7 μm ，流动相: A: 水(0.075%三氟乙酸)，B: 乙腈，梯度: B%: 0-30%梯度流动 7 分钟，流速: 1.2 mL/min，紫外检测波段为 220 和 254 nm。

45 高效液相色谱 (HPLC) 测定条件四: Shimadzu 高压液相色谱仪 (Shimadzu 2020 Series with LC-30AD xs pumps and SPD-M20A detector)，色谱柱: Kinetex C18, 2.1 \times 50 mm, 1.7 μm ，流动相: A: 水(0.075%三氟乙酸)，B: 乙腈，梯度: B%: 0-60%梯度流动 7 分钟，流速: 1.2 mL/min，紫外检测波段为 220 和 254 nm。

反相纯化使用 Biotage Isolera 快速纯化系统。

50 薄层层析分离纯化是用薄层色谱硅胶板 (Meck 产的铝板(20 cm x 20 cm x 1 mm)，或烟台产 GF 254)。

微波反应使用 Biotage Initiator + (400 W, RT ~ 300 $^{\circ}C$) 微波反应器。

反应监测常用 TLC 或 LCMS, 常用展开剂体系: 二氯甲烷/甲醇, 正己烷/乙酸乙酯, 石油醚/乙酸乙酯, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节或者加入三乙胺等进行调节。

柱层析所用硅胶一般是 100~200 目硅胶。常用洗脱剂体系: 二氯甲烷/甲醇, 石油醚/乙酸乙酯, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺进行调节。

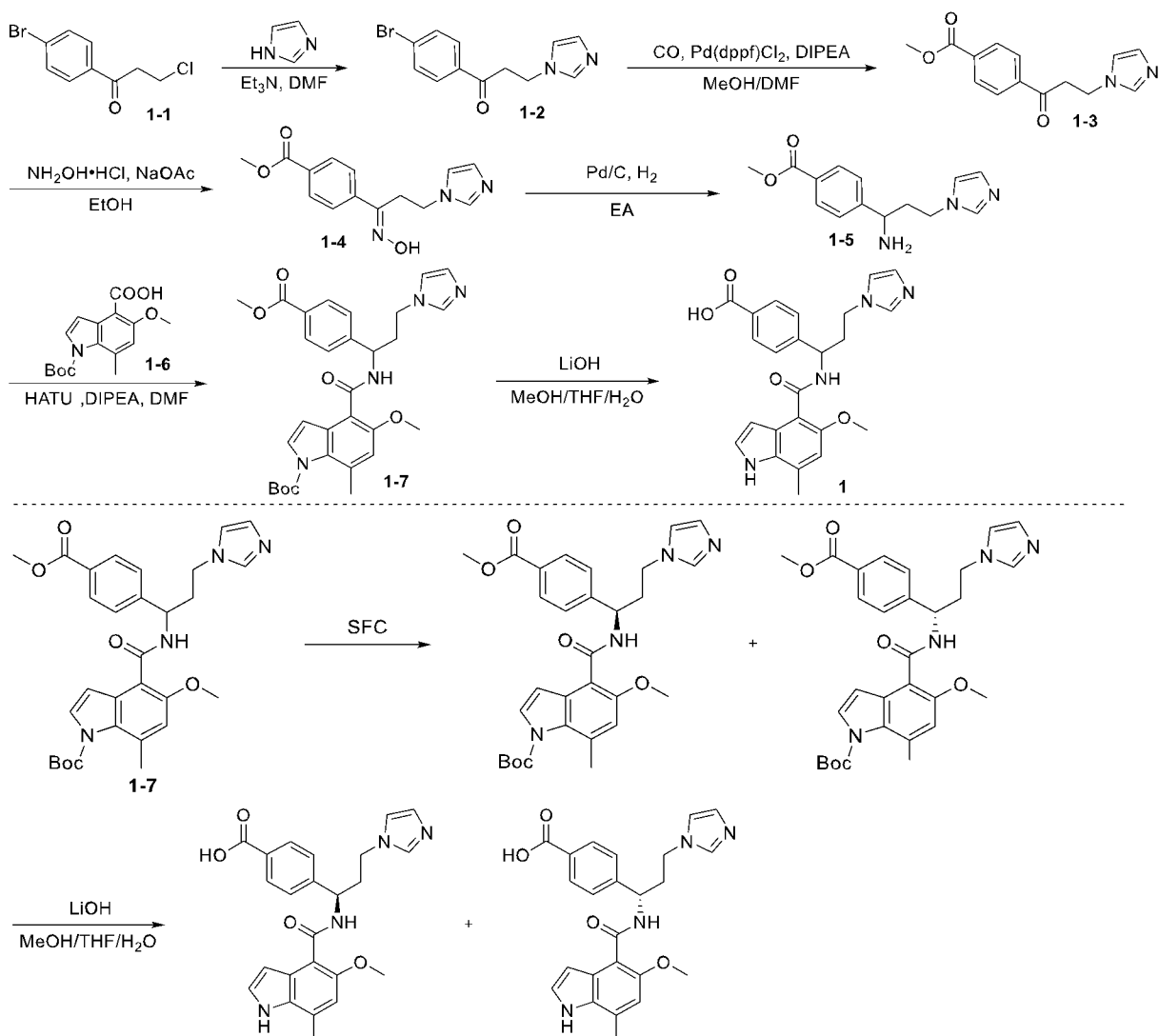
5 本发明的试剂和溶剂等购买于 Aldrich Chemical Company、安耐吉、百灵威科技、上海毕得医药科技有限公司、药石科技和上海泰坦科技有限公司等。

在常规的合成法以及本发明的化合物和中间体合成例中, 各缩写的意思如以下所示。

| 缩写 | 含义 |
|-------------------------|-----------------------------------|
| Et ₃ N | 三乙胺 |
| DMF | N,N-二甲基甲酰胺 |
| MeOH | 甲醇 |
| DIPEA 或 DIEA | N,N-二异丙基乙胺 |
| Pd(dppf)Cl ₂ | [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 |
| NaOAc | 醋酸钠 |
| Pd/C | 钯/碳 |
| HATU | 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 |
| Boc | 叔丁氧羰基 |
| THF | 四氢呋喃 |
| SFC | 超临界流体色谱 |
| Ti(OiPr) ₄ | 钛酸四异丙酯 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| EA | 乙酸乙酯 |
| OTf | 三氟甲磺酰氧基 |
| Me | 甲基 |
| DMSO | 二甲基亚砷 |
| AcONH ₄ | 乙酸胺 |
| EtOH | 乙醇 |
| NaBH(OAc) ₃ | 三乙酰氧基硼氢化钠 |
| DCE | 1,2-二氯乙烷 |
| iPrMgCl·LiCl | 异丙基氯化镁-氯化锂 |
| NaBH ₃ CN | 氰基硼氢化钠 |
| HOAc | 乙酸 |
| DMP | 戴斯-马丁试剂 |
| Boc ₂ O | 二碳酸二叔丁酯 |
| PPh ₃ | 三苯基膦 |
| Ti(OEt) ₄ | 四乙氧基钛 |
| LC-MS | 液相色谱-质谱联用仪 |
| NMR | 核磁共振波谱 |
| HPLC | 高效液相色谱 |

合成实施例

10 实施例 1: 化合物 1、1-P1、1-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 1-1 (2.5 g, 10.10 mmol) 和咪唑 (1.03 g, 15.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (35 mL) 中, 加入三乙胺 (3.06 g, 30.30 mmol), 加热至 120 °C 搅拌 5 个小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯 (3×70 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 1-2。MS *m/z* (ESI): = 279.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05-7.95 (m, 2H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.73 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)。

步骤 2: 将化合物 1-2 (600 mg, 2.15 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (350.79 mg, 0.43 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (693.20 mg, 5.37 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 一氧化碳保护下加热至 100 °C 搅拌 24 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 1-3。MS *m/z* (ESI): = 259.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14-8.05 (m, 4H), 7.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)。

步骤 3: 将化合物 1-3 (160 mg, 0.59 mmol)、盐酸羟胺 (61 mg, 0.88 mmol) 和醋酸钠 (145 mg, 1.77 mmol) 溶于乙醇 (6 mL) 中, 加热至 90 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。将反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品通过正相硅胶色谱柱: 5%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 1-4。MS *m/z* (ESI): = 274.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 1-4 (124 mg, 0.45 mmol) 溶于乙酸乙酯 (8 mL) 溶液中, 加入钯/碳 (10%, 120 mg, 1.13 mmol), 氢气保护下常温搅拌 16 小时, 通过 LCMS 和 TLC 监测反应。用硅藻土过滤, 浓缩滤液, 得到化合物 1-5。MS *m/z* (ESI): = 260.0 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 1-6 (117 mg, 0.38 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中, 加入 2-(7-偶

氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(218.42 mg, 0.57 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(123.58 mg, 0.96 mmol), 常温搅拌 5 分钟后, 再加入 1-5 (99.37 mg, 0.38 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液通过反相色谱柱: 12%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 1-7。MS m/z (ESI): = 547.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.59 (s, 9H)。

步骤 6: 将化合物 1-7 (15 mg, 0.03 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(12.6 mg, 0.30 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。反应完后, 反应液调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 1。MS m/z (ESI): = 433.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.46 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.02 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H)。

步骤 7: 化合物 1-7 (100 mg, 0.18 mmol)经过手性分离(色谱柱: AD-H 100 mm×4.6 mm, 5 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [7.0 N 氨-甲醇]; 梯度: B%: 30%), 得到化合物 1-7-P1 和化合物 1-7-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: AD-H 4.6×100mm, 5 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: 甲醇(0.2% 氨), 梯度: B%: 30%, 梯度流动 6.0 分钟, 流速: 3.0 mL/min, 拆分波长 220 nm。

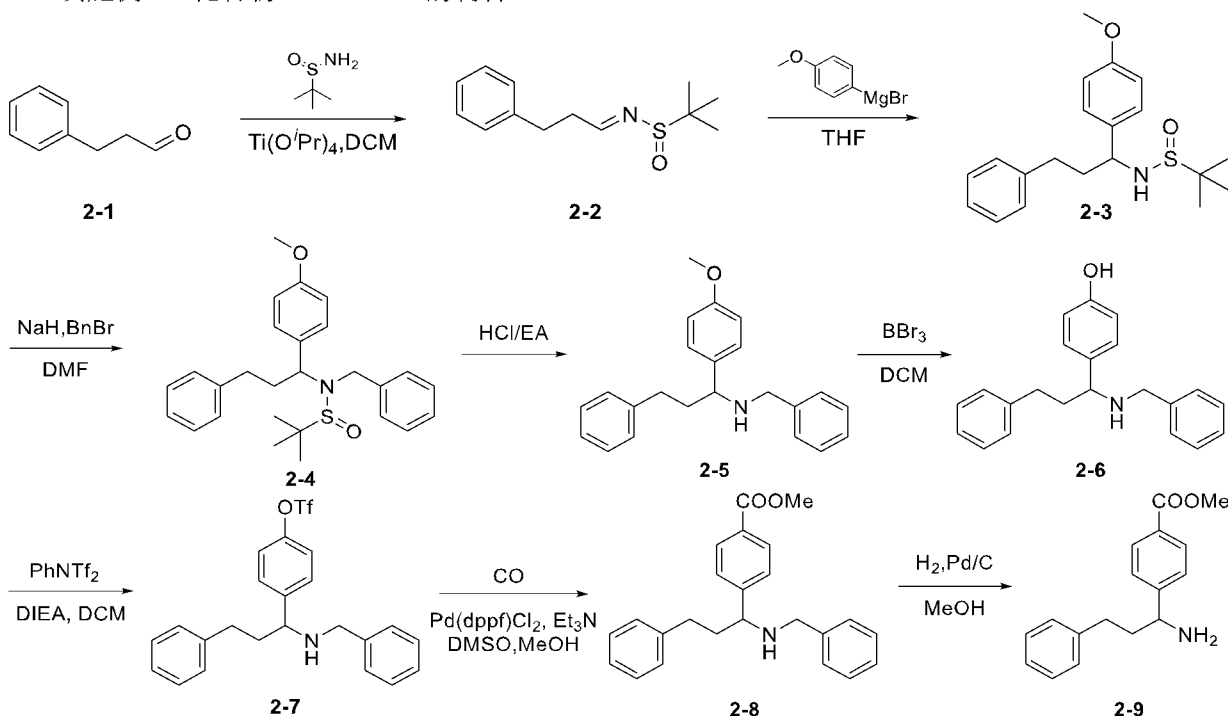
化合物 1-7-P1: 保留时间: 1.993 分钟, MS m/z (ESI): = 547.2 [M+H]⁺。

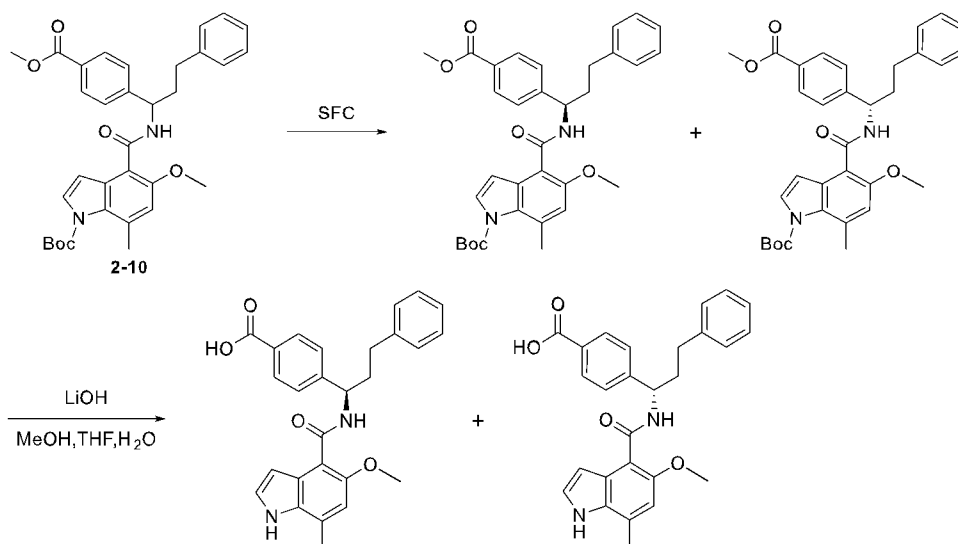
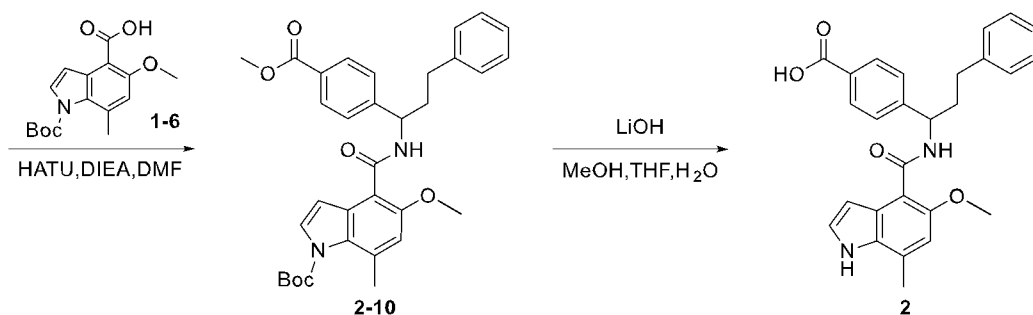
化合物 1-7-P2: 保留时间: 3.060 分钟, MS m/z (ESI): = 547.2 [M+H]⁺。

步骤 8: 将化合物 1-7-P1 (30 mg, 0.054 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(26 mg, 0.60 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。反应完后, 反应液调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 1-P1。MS m/z (ESI): = 433.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.46 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.02 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H)。

按照由 1-7-P1 制得 1-P1 的方法, 由化合物 1-7-P2 得到化合物 1-P2。MS m/z (ESI): = 433.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H)。

实施例 2: 化合物 2-P1、2-P2 的制备





步骤 1: 室温下将 2-1 (4.5 g, 37.45 mmol)、叔丁基亚磺酰胺(5 g, 36.44 mmol)溶解在二氯甲烷 (100 mL)中, 0 °C加入钛酸四异丙酯(12.47 g, 54.66 mmol), 室温搅拌反应 16 小时。反应完全后, 在反应液中加入水, 用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 2-2。

步骤 2: 室温, 氮气保护下将 2-2 (5.5 g, 23.17 mmol)溶于无水四氢呋喃(100 mL), 在-78 °C下将 4-甲氧基苯基溴化镁的四氢呋喃溶液(46.00 mL, 1 M)缓慢滴加到反应中, -78 °C下搅拌反应 2 小时。反应完全, 在反应液中加入水, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 10%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 2-3。MS m/z (ESI): = 346.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 室温, 氮气保护将 2-3 (1.0 g, 2.89 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL), 0 °C添加氢氧化钠(0.23 g, 2.30 mmol), 室温搅拌 0.5 小时。然后加入溴化苯(0.50 g, 2.89 mmol), 室温反应 2 小时。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 2-4。

步骤 4: 向 2-4 (6.5 g, 14.92 mmol)中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(30 mL, 2 M), 室温搅拌 0.5 小时, 反应完全, 减压浓缩移除有机溶剂, 在反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(100 mL), 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 25%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 2-5。MS m/z (ESI): = 332.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 将 2-5 (2.5 g, 7.54 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中, -30 °C下添加三溴化硼(1.45 mL, 15.08 mmol), 室温搅拌反应 0.5 小时。反应完全, 在-30 °C下用水淬灭反应, 氨水调节 pH 至 8-9, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 50%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 2-6。MS m/z (ESI): = 318.2 [M+H]⁺。

步骤 6: 室温将 2-6 (1.6 g, 5.04 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(1.95 g, 15.12 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中, 0 °C下加入 *N*-苯基双三氟甲基磺酰亚胺(2.34 g, 6.55 mmol), 室温搅拌反应 3 小时。反应完全, 在反应液中加入水, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 2-7。MS m/z (ESI): = 450.2 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 2-7 (2.1 g, 4.67 mmol)溶于二甲基亚砜(10 mL)和甲醇(10 mL)中, 然后加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化铯二氯甲烷络合物(0.38 g, 0.47 mmol), 三乙胺(0.94 g, 9.34 mmol), 一氧化碳气体置换三次, 80 °C搅拌反应 16 小时, 反应完全。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 2-8。MS m/z (ESI): = 360.2 [M+H]⁺。

步骤 8: 将化合物 2-8 (500 mg, 1.39 mmol)溶于甲醇(10 mL), 然后添加铯/碳(50 mg)。氢气置换三次, 室温搅拌反应 16 小时。反应完全, 经过滤、浓缩得到化合物 2-9。MS m/z (ESI): = 270.2 [M+H]⁺。

步骤 9: 将 2-9 (220 mg, 0.82 mmol)和 1-6 (274.34 mg, 0.90 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 然后分别加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(465.88 mg, 1.23 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(0.27 mL, 1.63 mmol)。室温搅拌反应 2 小时。反应完全, 在反应液中加入水, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 2-10。MS m/z (ESI): = 557.3 [M+H]⁺。

步骤 10: 将 2-10 (100 mg, 0.18 mmol)溶于水(1 mL)、甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)中, 然后加入氢氧化锂(75.38 mg, 1.80 mmol), 50 °C下搅拌反应 16 小时。反应完全, 调节 pH 至 5-6。浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 2。MS m/z (ESI): = 443.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.82 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.03-7.85 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.21 (m, 5H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.53 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 5.10 (td, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.78 (ddd, *J* = 14.3, 9.5, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 13.9, 9.2, 7.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.19-1.97 (m, 2H)。

步骤 11: 化合物 2-10 (500 mg, 0.90 mmol)再经过手性分离(色谱柱: AD-H 4.6×100 mm, 5 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [7.0 N 氨-甲醇]; 梯度: B%: 35%), 得到化合物 2-10-P1 和化合物 2-10-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: AD-H 4.6×100 mm, 5 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 甲醇(0.2% 氨), 梯度: B%: 35%, 梯度流动 5.0 分钟, 流速: 3.0 mL/min, 拆分波长 220 nm。

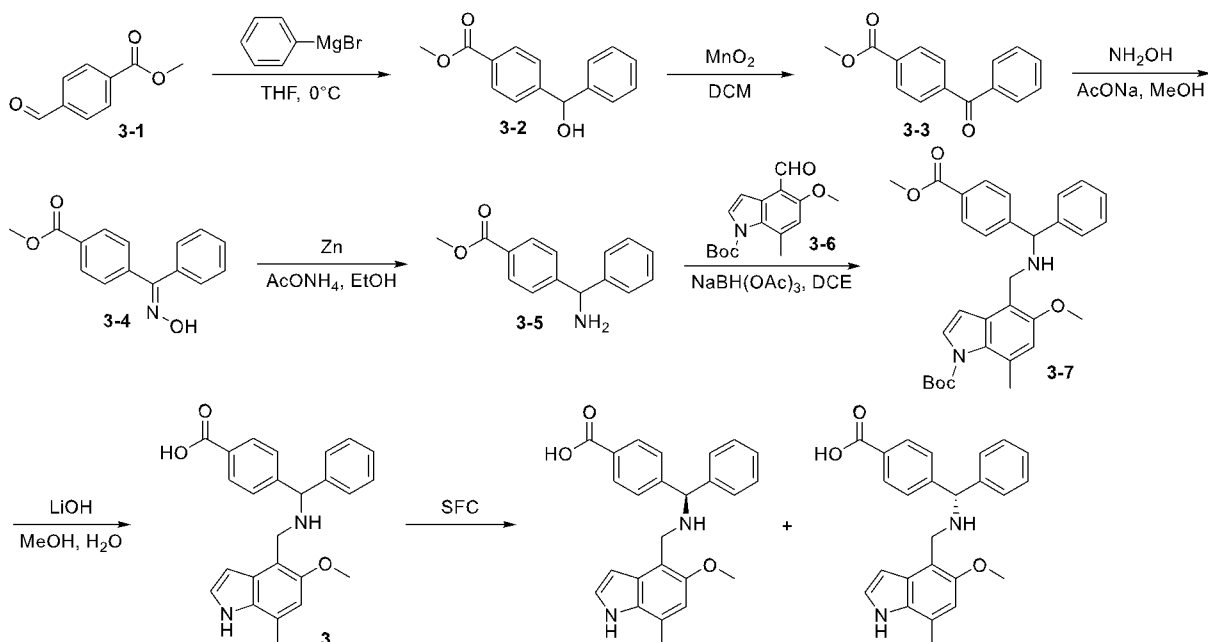
化合物 2-10-P1: 保留时间: 1.512 min, MS m/z (ESI): = 557.3 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.08-7.99 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.91-2.75 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.65 (s, 9H)。

化合物 2-10-P2: 保留时间: 2.668 min。MS m/z (ESI): = 557.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.02-7.94 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.89-2.67 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.62 (s, 9H)。

步骤 12: 将化合物 2-10-P1 (30 mg, 0.05 mmol)溶于四氢呋喃(0.6 mL)、甲醇(0.6 mL)和水(0.6 mL)中, 加入氢氧化锂(30 mg), 加热至 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液使用稀盐酸(1 N)调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 2-P1。MS m/z (ESI): = 443.6 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.28-5.14 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 2H)。

按照由 2-10-P1 制得 2-P1 的方法, 由化合物 2-10-P2 得到化合物 2-P2。MS m/z (ESI): = 443.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.87 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.10 (td, *J* = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.78 (ddd, *J* = 14.3, 9.5, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 13.7, 9.0, 6.9 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.17-1.97 (m, 2H)。

实施例 3: 化合物 3、3-P1、3-P2 的制备



步骤 1: 在 0 °C 下向化合物 3-1 (1.6 g, 9.75 mmol) 的四氢呋喃(10 mL)溶液中慢慢滴加苯基溴化镁的四氢呋喃溶液(8.77 mL, 1 M, 8.77 mmol), 在 30 °C 下搅拌反应 2 小时。通过 LCMS 监测反应。向反应混合物中添加水(30 mL)并用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-15%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 3-2。

步骤 2: 将化合物 3-2 (1.4 g, 5.78 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL)溶液中, 添加二氧化锰(5.02 g, 57.79 mmol), 在氮气氛围下, 20 °C 搅拌反应 18 小时, 通过 LCMS 监测反应。反应液过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液浓缩, 得到化合物 3-3。MS m/z (ESI): = 241.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 3-3 (950 mg, 3.95 mmol) 溶于甲醇(10 mL)溶液中, 添加盐酸羟胺(548.97 mg, 7.90 mmol)和乙酸钠(648.04 mg, 7.90 mmol), 在氮气氛围下, 70 °C 搅拌反应 18 小时, 通过 LCMS 监测反应。向反应混合物中添加水(30 mL)并用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。用饱和食盐水(20 mL)清洗, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-15%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 3-4。MS m/z (ESI): = 256.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 3-4 (1.05 g, 4.11 mmol) 溶于乙醇(10 mL)溶液中, 添加乙酸胺(0.32 g, 4.11 mmol)和锌粉(1.34 g, 20.57 mmol), 在氮气氛围下, 80 °C 搅拌反应 18 小时, 通过 LCMS 监测反应。向反应混合物中添加水(30 mL)并用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-20%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 3-5。

步骤 5: 将化合物 3-6 (1.15 g, 3.97 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷(10 mL)溶液中, 添加化合物 3-5 (800 mg, 3.32 mmol)。先在 25 °C 搅拌反应 30 min, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.40 g, 6.62 mmol), 在氮气氛围下, 25 °C 搅拌反应 18 小时, 通过 LCMS 监测反应。向反应混合物中添加水(30 mL)并用乙酸乙酯(2x30 mL)萃取。用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 3-7。MS m/z (ESI): = 515.3 [M+H]⁺。

步骤 6: 将化合物 3-7 (500 mg, 0.97 mmol) 溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 添加氢氧化锂(122.3 mg, 2.91 mmol)。在氮气氛围, 50 °C 下搅拌反应 18 小时, 通过 LCMS 监测反应。向反应中加入稀盐酸(1 M), 将反应液 pH 调至 5-6, 将固体滤出, 得到粗品。粗品通过反相制备 HPLC, 流速 25 mL/min, 14%-95%乙腈/缓冲液 (0.1 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 3。MS m/z (ESI): = 401.5 [M+H]⁺, HPLC: 95.07%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.19 (dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

步骤 7: 化合物 3 (180 mg, 0.01 mmol) 再经过手性分离(色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD 250 mm×30 mm, 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨-乙醇]; 梯度: B%: 30%), 得到化合物

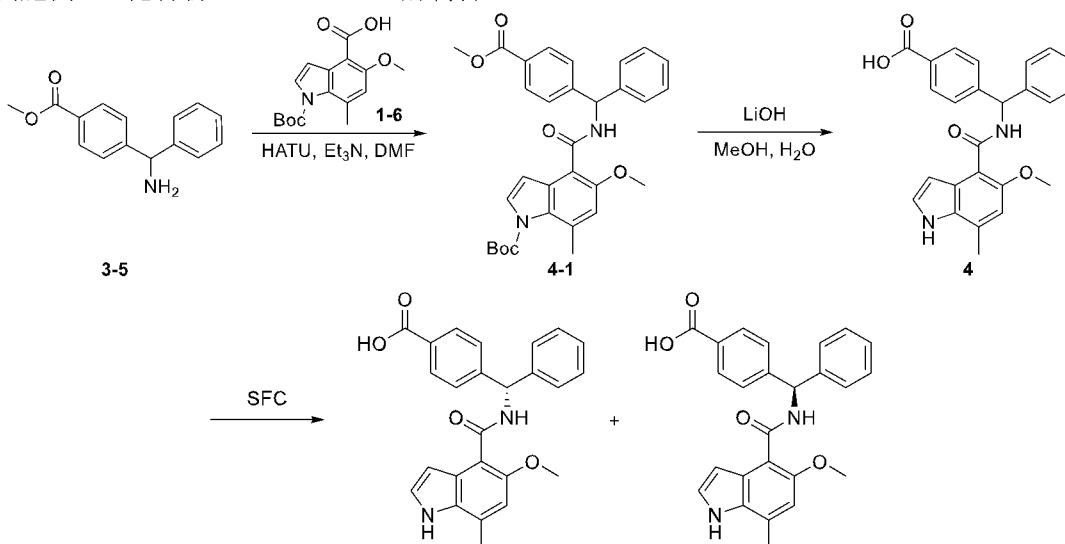
3-P1 和化合物 3-P2。

SFC 分析检测方法：色谱柱：Chiralpak AD-3 150 mm×4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相：A：二氧化碳, B：乙醇(0.05%二乙胺), 梯度：B%：30%, 梯度流动 5 分钟, 流速：2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

5 化合物 3-P1：保留时间：1.900 分钟, MS m/z (ESI)：= 401.5 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.19 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

10 化合物 3-P2：保留时间：2.774 分钟, MS m/z (ESI)：= 401.5 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

实施例 4：化合物 4、4-P1、4-P2 的制备



15 步骤 1：向化合物 3-5 (220 mg, 0.72 mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中, 添加 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯(410.96 mg, 1.08 mmol), 化合物 1-6 (173.86 mg, 0.72 mmol) 和三乙胺(145.82 mg, 1.44 mmol), 在 30 °C 下搅拌反应 18 小时。通过 LCMS 监测反应。向反应混合物中添加水(30 mL)并用乙酸乙酯(2x30 mL)萃取。用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品。粗品通过硅胶色谱柱：5%-15%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 4-1。MS m/z (ESI)：= 529.1 $[M+H]^+$ 。

20 步骤 2：将化合物 4-1 (370 mg, 0.70 mmol) 溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 添加氢氧化锂(40.80 mg, 0.97 mmol)。在氮气氛围下, 50 °C 搅拌反应 18 小时, 通过 LCMS 监测反应。向反应中加入稀盐酸(1 N), 将反应液 pH 调至 5-6, 将固体滤出, 得到粗品。粗品通过反相色谱柱, 流速 25 mL/min, 38%-68%乙腈/缓冲液(0.1 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 4。MS m/z (ESI)：= 415.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.98 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.40 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

25 步骤 3：化合物 4 (200 mg, 0.48 mmol) 再经过手性分离(色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AD 250 mm×30 mm, 10 μm; 流动相：A：二氧化碳, B：[0.1%氨-乙醇]; 梯度：B%：15%), 得到化合物 4-P1 和化合物 4-P2。

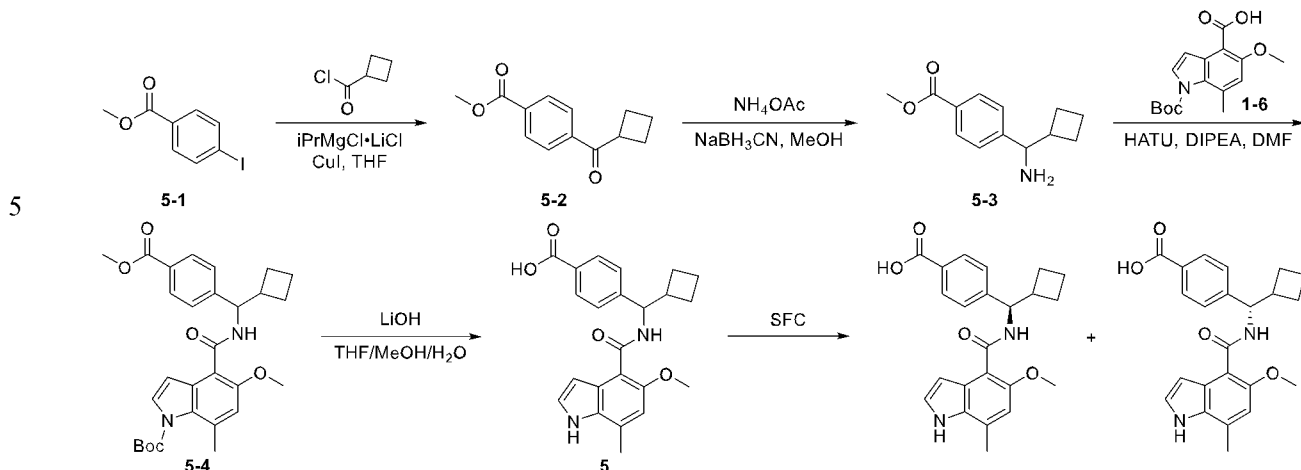
SFC 分析检测方法：色谱柱：Chiralpak AD-3 150 mm×4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相：A：二氧化碳, B：乙醇(0.05%二乙胺), 梯度：B%：40%, 梯度流动 5 分钟, 流速：2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

35 化合物 4-P1：保留时间：2.175 分钟, MS m/z (ESI)：= 415.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.91 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.34 (dd, J = 5.8, 3.0 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

化合物 4-P2：保留时间：2.316 分钟, MS m/z (ESI)：= 415.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 12.91 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 3.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

实施例 5: 化合物 5、5-P1、5-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 5-1 (2 g, 7.24 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 在 -40°C 加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(6.44 mL, 1.3 M), 搅拌 50 分钟后, 再加入碘化亚铜(0.41 g, 2.17 mmol), 然后 0°C 下搅拌 10 分钟, 在 -40°C 加入溶于 THF(20 mL)的环丁酰氯(1.29 g, 10.87 mmol), 5 分钟后升至 0°C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-8%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 5-2。

步骤 2: 将化合物 5-2 (200 mg, 0.92 mmol)、醋酸铵(851 mg, 11.04 mmol)和氰基硼氢化钠(232 mg, 3.68 mmol)溶于甲醇(15 mL)中, 60°C 氩气保护下搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。反应完后过滤固体, 滤液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 5-3。MS m/z (ESI): = 220.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 将化合物 5-3 (255 mg, 0.84 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 在冰浴下将 2-(7-(偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(476.34 mg, 1.25 mmol)加入其中, 并将 *N,N*-二异丙基乙胺(0.42 mL, 2.51 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液滴入反应液中, 反应液移至室温, 搅拌 15 分钟后将 1-6 (220 mg, 1.00 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液滴入反应液中, 在室温下反应 2 小时。通过 LCMS 监测反应, 在反应液中加入水(20 mL), 并用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 2%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 5-4。MS m/z (ESI): = 507.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.8, 1.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.62 (s, 9H)。

步骤 4: 将化合物 5-4 (190 mg, 0.38 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(157 mg), 加热至 50°C 搅拌反应 5 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液使用稀盐酸(1 N)调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 5。MS m/z (ESI): = 393.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.32 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.05-1.72 (m, 6H)。

步骤 5: 化合物 5 (70 mg, 0.18 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralPak AS, 150 \times 4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05%DEA-乙醇]; 梯度: B%: 5%-40%), 得到化合物 5-P1 和化合物 5-P2。

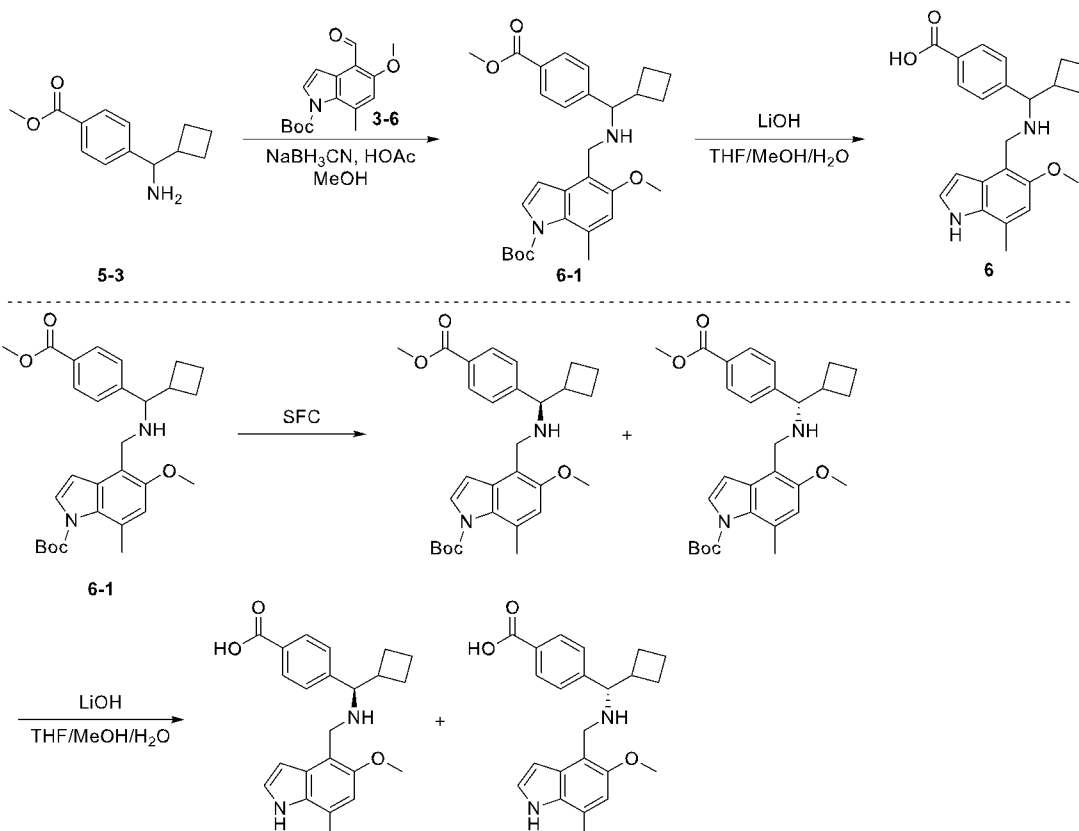
SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak AD, 50 \times 4.6 mm I.D., 3 μm , 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 5%-40%梯度流动 5 分钟, 40%保持 5 分钟, 5%保持 2.5 分钟, 流速: 2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 5-P1: 保留时间: 3.201 min, MS m/z (ESI): = 393.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J =$

2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.64-6.53 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08-1.73 (m, 6H).

5 化合物 5-P2: 保留时间: 3.736 min, MS m/z (ESI): = 393.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99-7.81 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.05-1.73 (m, 6H).

实施例 6: 化合物 6、6-P1、6-P2 的制备



10 步骤 1: 将化合物 5-3 (42 mg, 0.19 mmol)、3-6 (49 mg, 0.17 mmol)、醋酸(0.01 mL, 0.17 mmol)和氰基硼氢化钠(36 mg, 0.57 mmol)溶于甲醇(4 mL)中, 40 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。反应完后将反应液通过反相色谱柱: 12%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 6-1。MS m/z (ESI): = 493.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.50-1.43 (m, 1H)。

20 步骤 2: 将化合物 6-1 (60 mg, 0.12 mmol)溶于四氢呋喃(1.5 mL)、甲醇(1.5 mL)和水(1.5 mL)中, 加入氢氧化锂(40.89 mg, 0.97 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。反应完后, 反应液调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 12%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 6。MS m/z (ESI): = 379.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.13 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.74-1.56 (m, 4H), 1.48 (s, 1H)。

25 步骤 3: 化合物 6-1 (330 mg, 0.67 mmol)再经过手性分离(色谱柱: IG 100 mm \times 4.6 mm, 5 μ m; 流动相: A: 二氧化碳, B: 0.2%氨-甲醇); 梯度: B%: 25%, 得到化合物 6-1-P1 和化合物 6-1-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: IG 4.6 \times 100 mm, 5 μ m, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(1% NH_3 (7 N in MeOH)), 梯度: B%: 25%梯度流动 5.0 分钟, 流速: 5.0 mL/min, 拆分波长 220 nm。

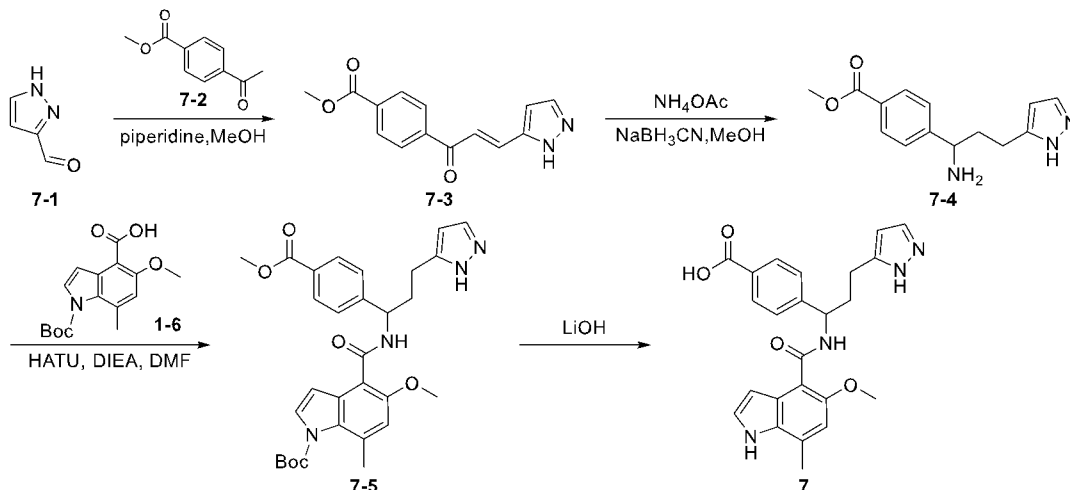
化合物 6-1-P1 保留时间: 1.212 min, 化合物 6-1-P2 保留时间: 1.550 分钟。MS m/z (ESI): = 493.1 $[M+H]^+$ 。

30 步骤 4: 将化合物 6-1-P1 (115 mg, 0.23 mmol)溶于四氢呋喃 (1.5 mL)、甲醇 (1.5 mL) 和水(1.5 mL)中, 加入氢氧化锂(27 mg, 0.97 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。

反应完后, 反应液调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 6-P1。MS m/z (ESI): = 379.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.53-1.45 (m, 1H)。

按照由 6-1-P1 制得 6-P1 的方法, 由化合物 6-1-P2 得到化合物 6-P2。MS m/z (ESI): = 379.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.14 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 3H), 1.54-1.47 (m, 1H)。

实施例 7: 化合物 7 的制备



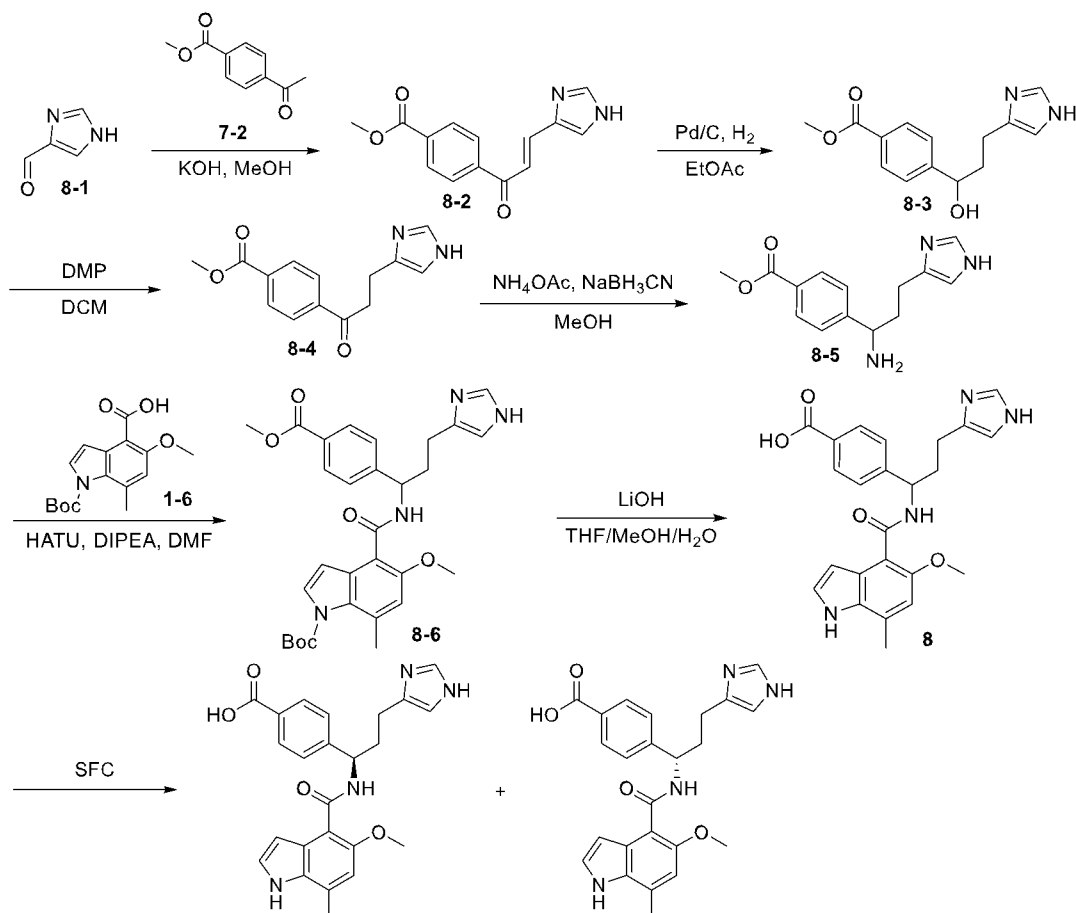
步骤 1: 将化合物 7-1 (1.52 mL, 20.81 mmol)和化合物 7-2 (9.59 mL, 62.44 mmol)溶于甲醇(30 mL)中, 向反应液中加入哌啶, 反应液在 85 °C下搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 7-3。MS m/z (ESI): = 257.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 向化合物 7-3 (500 mg, 1.95 mmol)的甲醇溶液(10 mL)中加入乙酸铵(751.97 mg, 9.76 mmol)和氰基硼氢化钠(613 mg, 9.76 mmol)。反应液在 80 °C下搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 3%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 7-4。MS m/z (ESI): = 260.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 将化合物 7-4 (70 mg, 0.27 mmol)和化合物 1-6 (82.42 mg, 0.27 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(112.91 mg, 0.30 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.11 mL, 0.68 mmol), 反应室温搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液倒入水(150 mL)中, 并用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。合并的有机相用水(2×150 mL)和饱和食盐水(150 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 7-5。MS m/z (ESI): = 547.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 向化合物 7-5 (100 mg, 0.16 mmol)的甲醇(2 mL)溶液中加入水(2 mL)和氢氧化锂(0.02 mL, 0.62 mmol), 加热至 60 °C搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。用 1 N 稀盐酸将反应液的 pH 值调至 5, 然后浓缩。粗品通过反相制备 HPLC, 流速 25 mL/min、28%-38%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 7。MS m/z (ESI): = 433.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.97-12.27 (m, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H)。

实施例 8: 化合物 8、8-P1、8-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 8-1 (4 g, 41.6 mmol)溶于甲醇(40 mL)中, 在常温下加入氢氧化钾(1.9 g, 33.82 mmol)和 4-乙酰基苯甲酸甲酯(7.4 g, 10.64 mmol), 反应液在 50 °C下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。向反应液中加入水(100 mL)中, 并用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩, 将反应液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 4%-8%石油醚/乙酸乙酯梯度纯化, 得到化合物 8-2。MS m/z (ESI): = 257.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 8-2 (783 mg, 3.05 mmol)和钯/碳(700 mg, 6.60 mmol)溶于乙酸乙酯 (250 mL) 中, 在氢气氛围下 (15 Psi) 常温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。用硅藻土过滤, 浓缩滤液, 得到化合物 8-3。MS m/z (ESI): = 261.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 将化合物 8-3 (856 mg, 3.92 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)溶液中, 加入戴斯-马丁试剂 (1.8 g, 4.28 mmol), 常温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。在反应液中加入饱和碳酸钠溶液(20 mL)和饱和硫代硫酸钠溶液(20 mL), 将反应液在室温下搅拌 30 分钟, 并用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 3%-10% 二氯甲烷/甲醇梯度纯化, 得到化合物 8-4。MS m/z (ESI): = 259.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12-8.06 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H)。

步骤 4: 将化合物 8-4 (643 mg, 2.49 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入醋酸铵(2.3 g, 29.90 mmol)和氨基硼氢化钠(628 mg, 6.83 mmol), 氮气保护, 加热至 60 °C 搅拌 3 天。通过 LCMS 监测反应。将反应液冷却至室温, 用稀盐酸淬灭反应, 并用二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%二氯甲烷/甲醇梯度纯化, 得到化合物 8-5。MS m/z (ESI): = 260.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 将化合物 8-5 (407 mg, 1.33 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(759 mg, 2.00 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(516 mg, 4.00 mmol), 搅拌 5 分钟, 再加入化合物 1-6 (345 mg, 1.33 mmol), 常温反应 2 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液倒入水 (30 mL) 中, 并用二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-12%二氯甲烷/甲醇梯度纯化, 得到化合物 8-6。MS m/z (ESI): = 547.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 将化合物 8-6 (105 mg, 0.19 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(40 mg), 加热至 50 °C 搅拌反应 10 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 8。MS m/z (ESI): = 433.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.17 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.54 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 5.25 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.84 (hept, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.26 (q, $J=7.5$ Hz, 2H)。

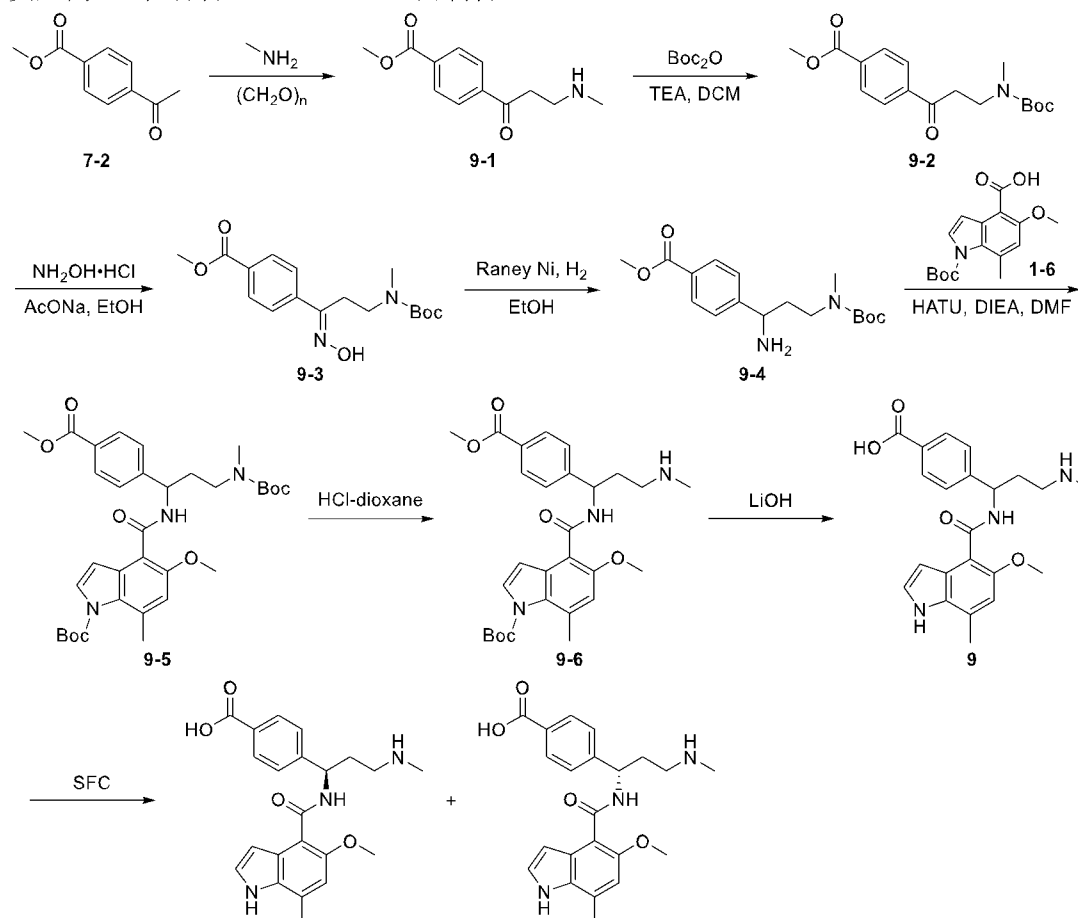
步骤 7: 化合物 8 (40 mg, 0.092 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralPak IG, 250 mm \times 30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨水-乙醇]; 梯度: B%: 40%), 得到化合物 8-P1 和化合物 8-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak IG, 100 mm \times 4.6 mm I.D., 3 μ m, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 40%, 梯度流动 5 分钟, 40%保持 5 分钟, 5%保持 2.5 分钟, 流速: 2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 8-P1: 保留时间: 2.062 min, MS m/z (ESI): = 433.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.46 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.59 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 6.55 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.12 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18-2.01 (m, 2H)。

化合物 8-P2: 保留时间: 3.459 min, MS m/z (ESI): = 433.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.59 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.55 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.12 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.62 (dd, $J=16.0, 8.0$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.08 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)。

实施例 9: 化合物 9、9-P1、9-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 7-2 (500 mg, 2.81 mmol)溶于乙醇(5 mL)溶液中, 加入甲胺盐酸盐(208.41 mg, 3.09 mmol)、多聚甲醛(101.12 mg, 3.37 mmol)和浓盐酸(2.34 μ L, 0.03 mmol), 并在 110 °C 于微波反应仪中搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液直接浓缩得到化合物 9-1, 直接用于下一步。MS m/z (ESI): = 222.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 9-1 (620 mg, 2.80 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 添加三乙胺(1.16 mL, 8.40 mmol), 缓慢加入二碳酸二叔丁酯(1.20 mL, 5.60 mmol), 反应液在 20 °C 搅拌反应 3 小时。通过 LCMS 监测反应。用水(30 mL)和二氯甲烷(30 mL)稀释反应液, 用二氯甲烷(2x30 ml)萃取水相, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 80%-90%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 9-2。MS m/z (ESI): = 322.16 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 9-2 (160 mg, 0.50 mmol)溶于乙醇(10 mL)溶液中, 添加乙酸钠(205.08 mg, 2.50 mmol)和盐酸羟胺(173.72 mg, 2.50 mmol), 反应在 100 °C 下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液浓缩, 用水(30 mL)和二氯甲烷(30 mL)稀释反应液, 用二氯甲烷(2x30 ml)萃取水相, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到化合物 9-3。MS m/z (ESI): = 337.17 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 9-3 (167 mg, 0.50 mmol)溶于乙醇(10 mL)溶液中, 添加雷尼镍(50 mg, 0.85 mmol), 反应液在氢气氛围下 20 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液过滤, 并用甲醇冲洗滤饼, 滤液旋干得到化合物 9-4。MS m/z (ESI): = 323.19 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 9-4 (160 mg, 0.50 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中, 添加化合物 1-6 (151.53 mg, 0.50 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(0.25 mL, 1.49 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(283.06 mg, 0.74 mmol), 反应液在 20 °C 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测。用水(30 mL)和乙酸乙酯(30 mL)稀释反应液, 用乙酸乙酯(2x30 ml)萃取水相, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 50%-80%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 9-5, MS m/z (ESI): = 610.31 [M+H]⁺。

步骤 6: 将化合物 9-5 (200 mg, 0.33 mmol)溶于氯化氢的二氧化六环(10 mL, 4 M)溶液中。体系在 20 °C 下搅拌 30 分钟。通过 LCMS 监测。反应液直接浓缩得到化合物 9-6。MS m/z (ESI): = 510.25 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 9-6 (160 mg, 0.31 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入氢氧化锂(30.08 mg, 1.26 mmol)的水(1 mL)溶液, 反应液在 60 °C 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测。反应液直接浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 流速 30 mL/min, 22%-100%乙腈/缓冲液(0.225%甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 9。MS m/z (ESI): = 396.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.23 (q, *J* = 7.9, 7.4 Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.00 (s, 2H)。

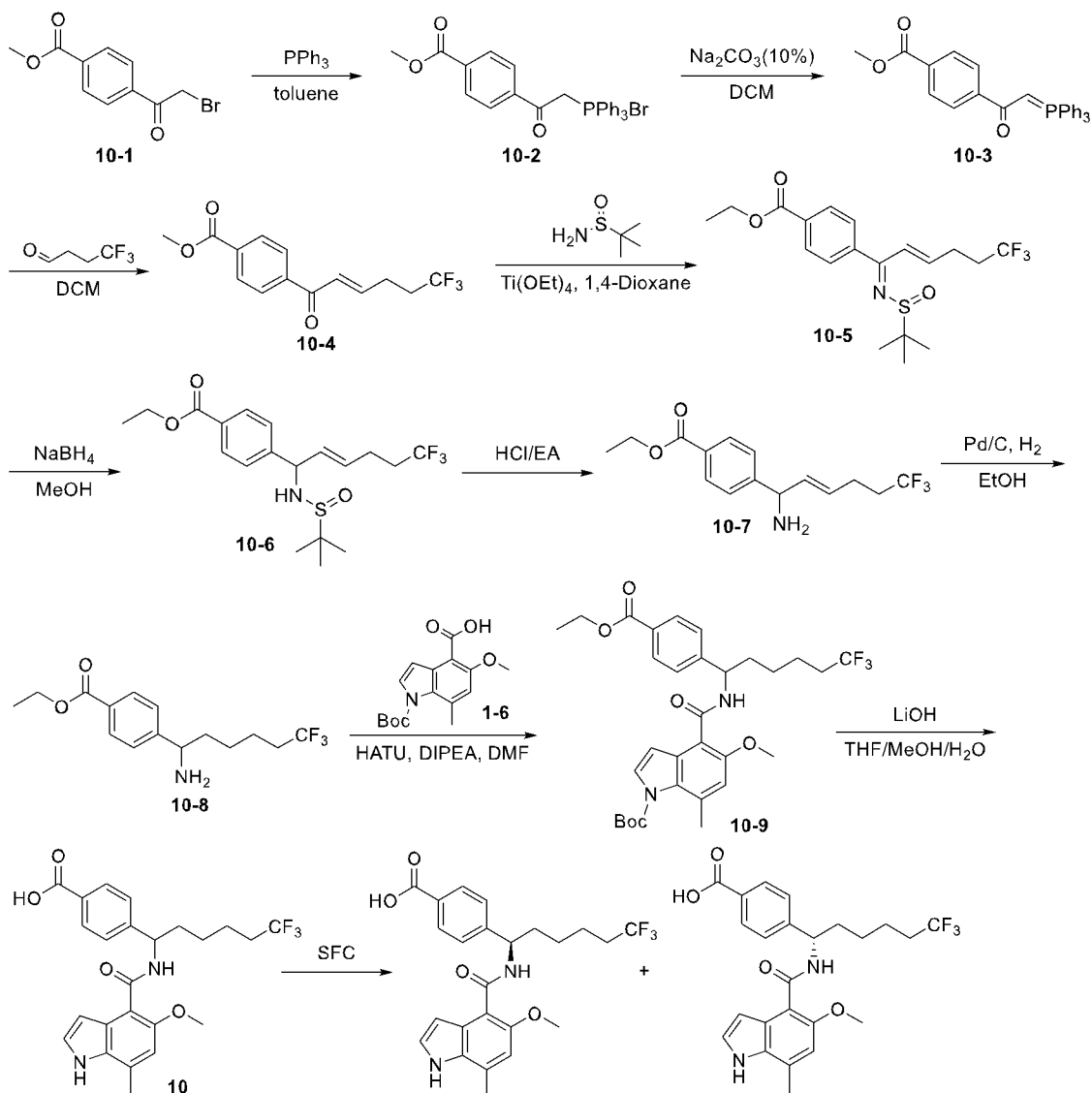
步骤 8: 化合物 9 (100 mg, 0.25 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralPak IG, 250 mm × 30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨水-甲醇]; 梯度: B%: 30%), 得到化合物 9-P1 和化合物 9-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak IG, 100 mm × 4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 甲醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 5%-40%梯度流动 5 分钟, 40%保持 5 分钟, 5%保持 2.5 分钟, 流速: 2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 9-P1: 保留时间: 1.253 min。MS m/z (ESI): = 396.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.49 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.14 (ddt, *J* = 28.0, 12.6, 7.2 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H)。

化合物 9-P2: 保留时间: 2.784 min。MS m/z (ESI): = 396.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.00 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 5.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H)。

实施例 10: 化合物 10、10-P1、10-P2 的制备



步骤 1: 将三苯基膦(22.4 g, 85.60 mmol)溶于甲苯(400 mL)中, 搅拌均匀, 再加入化合物 10-1 (20.0 g, 77.82 mmol), 80 °C 氮气保护下搅拌 16 小时, 通过 LCMS 和 TLC 监测反应。反应完有析出, 过滤, 用甲苯冲洗滤饼, 收集滤饼得到化合物 10-2。MS m/z (ESI): = 440.0 [M-Br+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 10-2 (38.0 g, 73.20 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL)中, 再加入碳酸钠溶液(200 mL, 10%), 常温下搅拌 16 小时。在反应液中加入水(20 mL), 并用二氯甲烷(3x 200 mL)萃取。合并的有机相, 用饱和食盐水(300 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到化合物 10-3。MS m/z (ESI): = 439.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.73-7.66 (m, 9H), 7.59 (m, *J* = 7.6, 5.7, 3.3 Hz, 5H), 3.87 (s, 3H)。

步骤 3: 将化合物 10-3 (1.9 g, 4.42 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入 4,4,4-三氟丁醛(558 mg, 4.42 mmol), 常温搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水(20 mL), 并用二氯甲烷(3x 50 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。将浓缩后的粗品通过硅胶色谱柱: 0%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 10-4。MS m/z (ESI): = 287.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 4H), 7.25 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 4H)。

步骤 4: 将化合物 10-4 (472 mg, 1.65 mmol)溶于 1,4-二氧六环(30 mL)中, 加入叔丁基亚磺酰胺(599 mg, 4.95 mmol)和四乙氧基钛(1.8 g, 8.25 mmol), 加热至 100 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。在反应液中加入水(20 mL), 并用乙酸乙酯(3x 30 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 10-5。MS m/z (ESI): = 404.1 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 10-5 (181 mg, 0.45 mmol)溶于甲醇(3 mL)中, 再加入硼氢化钠(51 mg, 1.35

mmol), 常温反应 1 小时。通过 LCMS 监测反应。在反应液中加入水(20 mL), 并用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30 ml)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到化合物 10-6。MS m/z (ESI): = 405.9 [M+H]⁺。

步骤 6: 将化合物 10-6 (160 mg, 0.39 mmol)溶于乙酸乙酯(2 mL)中, 再加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(3 mL), 常温反应 0.5 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩反应液, 得到化合物 10-7。MS m/z (ESI): = 302.0 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 10-7 (100 mg, 0.33 mmol)溶于乙醇(2 mL)中, 再加入钨/碳(5%, 20 mg, 0.19 mmol), 在氢气氛围下 (15 Psi) 常温反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩滤液, 得到化合物 10-8。MS m/z (ESI): = 304.1 [M+H]⁺。

步骤 8: 将化合物 10-8 (92 mg, 0.30 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 再向反应液中加入化合物 1-6 (100 mg, 0.33 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(171 mg, 0.45 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(116 mg, 0.90 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。在反应液中加入水(20 mL), 并用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30 ml)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到化合物 10-9。MS m/z (ESI): = 591.3 [M+H]⁺。

步骤 9: 将化合物 10-9 (71 mg, 0.12 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(50 mg, 1.2 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液使用稀盐酸(1 N)调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 10。MS m/z (ESI): = 463.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.55 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 4H)。

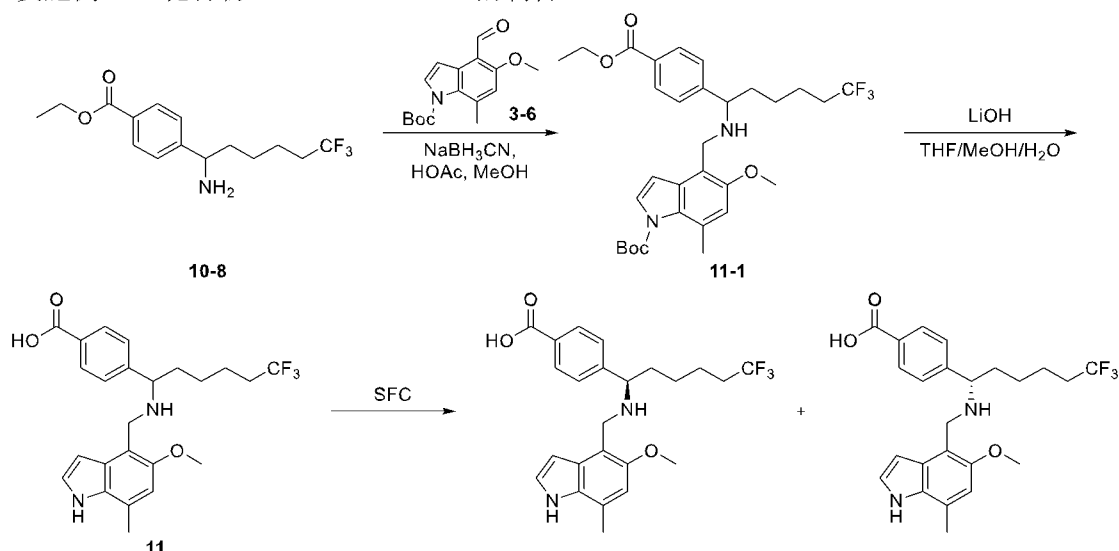
步骤 10: 化合物 10 (48 mg, 0.10 mmol)再经过手性分离(色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05% DEA-乙醇]; 梯度: B%: 5%-40%), 得到化合物 10-P1 和化合物 10-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% DEA), 梯度: B%: 5%-40%梯度流动 4 分钟, 40%-5%保持 0.2 分钟, 5%保持 1.8 分钟, 5%保持 2.5 分钟, 流速: 3.0 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 10-P1: 保留时间: 2.607 分钟, MS m/z (ESI): = 463.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.02-7.83 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 5.24-5.01 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.81 (q, *J* = 8.2, 7.6 Hz, 2H), 1.57-1.38 (m, 4H)。

化合物 10-P2: 保留时间: 2.915 分钟, MS m/z (ESI): = 463.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.79 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00-7.89 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 5.11 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 4H)。

实施例 11: 化合物 11、11-P1、11-P2 的制备



步骤 1: 向化合物 10-8 (150 mg, 0.52 mmol) 的甲醇(5 mL)溶液中加入 3-6 (150 mg, 0.52 mmol) 和氰基硼氢化钠(81.5 mg, 1.23 mmol), 滴入 2 滴醋酸, 氩气保护, 反应室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。用稀盐酸(1N, 3 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%二氯甲烷/甲醇梯度纯化, 得到化合物 11-1。MS m/z (ESI): = 577.6 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 11-1 (152 mg, 0.27 mmol) 溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(114 mg, 2.7 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 冻干后得到化合物 11。MS m/z (ESI): = 449.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.19 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.09 (td, *J* = 10.9, 6.4 Hz, 2H), 1.69-1.45 (m, 2H), 1.39-1.05 (m, 4H)。

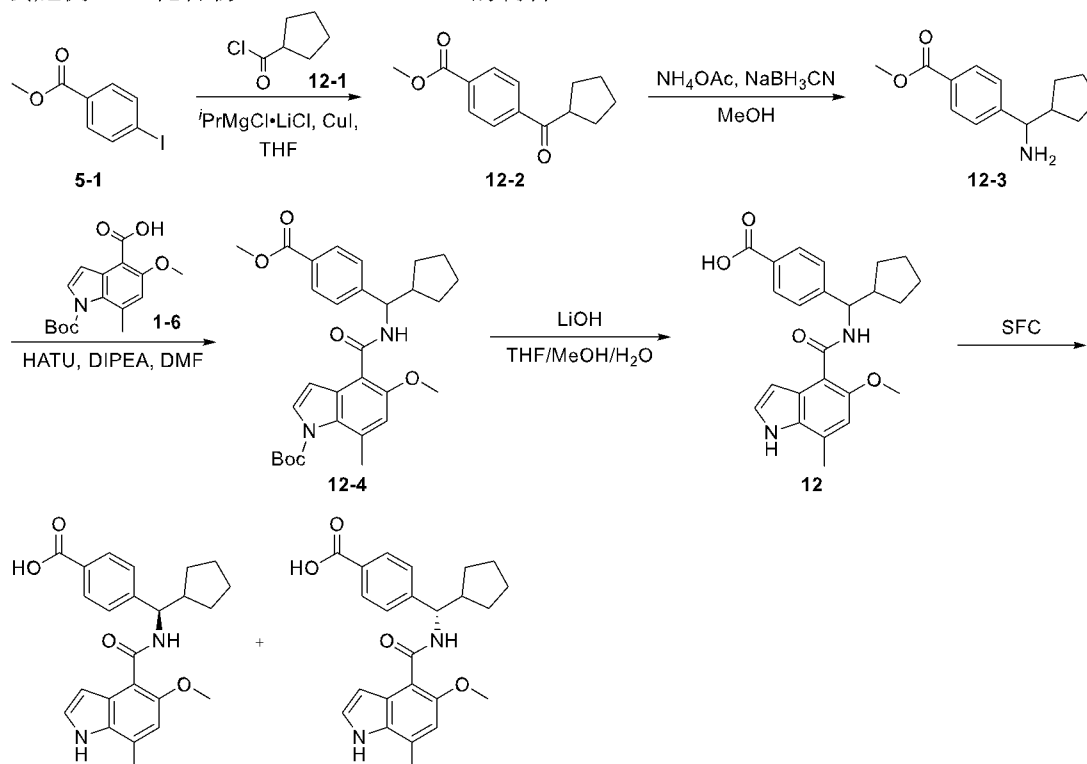
步骤 3: 化合物 11 (100 mg, 0.22 mmol) 再经过手性分离(色谱柱: ChiralPak AS, 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05% DEA-乙醇]; 梯度: B%: 5%-40%), 得到化合物 11-P1 和化合物 11-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak AS, 150×4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% DEA), 梯度: B%: 5%-40%梯度流动 5 分钟, 40%保持 2.5 分钟, 5%保持 2.5 分钟, 流速: 2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 11-P1: 保留时间: 3.588 min, MS m/z (ESI): = 449.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.19 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 14.0 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 3H), 1.15-1.08 (m, 1H)。

化合物 11-P2: 保留时间: 4.091 min, MS m/z (ESI): = 449.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.20 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 45.7 Hz, 2H), 1.38-1.25 (m, 3H), 1.16-1.07 (m, 1H)。

实施例 12: 化合物 12、12-P1、12-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 5-1 (5.0 g, 19.08 mmol) 溶于四氢呋喃(70 mL)中, 在 -40 °C 加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(16.1 mL, 1.3 M), 搅拌 50 分钟后, 再加入碘化亚铜(1.1 g, 5.72 mmol), 然后 0 °C 下搅拌 10 分钟, 然后在 -40 °C 加入 12-1 (3.8 g, 28.62 mmol) 的四氢呋喃(20 mL)溶液, 5 分钟后升至 0 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水(100 mL), 用乙酸乙酯

(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-7%石油醚/乙酸乙酯梯度纯化, 得到化合物 12-2。MS m/z (ESI): = 233.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 12-2 (500 mg, 2.15 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入醋酸铵(1.9 g, 25.83 mmol)和氰基硼氢化钠(405 mg, 6.46 mmol), 氩气保护, 加热至 60 °C 反应 5 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液冷却至室温, 用稀盐酸(1 N)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。将浓缩后的粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%二氯甲烷/甲醇梯度纯化, 得到化合物 12-3。MS m/z (ESI): = 234.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.83-1.58 (m, 4H), 1.40-1.01 (m, 4H)。

步骤 3: 将化合物 12-3 (251 mg, 0.82 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 在冰浴下将 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(586 mg, 1.54 mmol)加入其中, 并将 *N,N*-二异丙基乙胺(0.51 mL, 3.09 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液滴入反应液中, 移至室温并搅拌 15 分钟后将化合物 1-6 (240 mg, 1.03 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液滴入反应液中, 反应在室温下搅拌 2 小时, 通过 LCMS 监测反应。在反应液中加入水(10 mL)淬灭, 使用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取反应液, 合并有机相并用饱和食盐水(3×10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 15%-30%石油醚/乙酸乙酯梯度纯化, 得到化合物 12-4。MS m/z (ESI): = 521.4 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 12-4 (100 mg, 0.19 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(42 mg), 加热至 50 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液使用稀盐酸(1 N)调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 12。MS m/z (ESI): = 407.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.79 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.68-1.41 (m, 5H), 1.37-1.19 (m, 2H)。

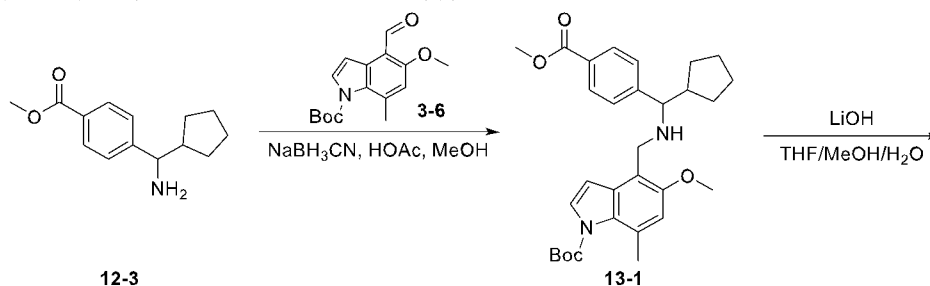
步骤 5: 化合物 12 (100 mg, 0.24 mmol)再经过手性分离(色谱柱: Chiralpak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05% DEA-甲醇]; 梯度: B%: 40%), 得到化合物 12-P1 和化合物 12-P2。

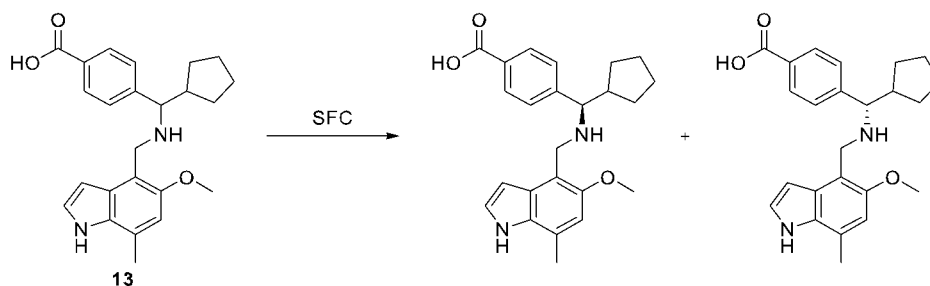
SFC 分析检测方法: 色谱柱: Chiralpak IG-3 100×4.6mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 甲醇(0.05% DEA), 梯度: B%: 40%梯度流动 8 分钟, 流速: 2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 12-P1 保留时间: 1.945 min, MS m/z (ESI): = 407.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61-6.55 (m, 1H), 4.90 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 20.3 Hz, 3H), 1.38-1.32 (m, 1H)。

化合物 12-P2 保留时间: 4.040 min。MS m/z (ESI): = 407.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.82 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (dd, *J* = 3.1, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 3H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.23 (s, 1H)。

实施例 13: 化合物 13、13-P1、13-P2 的制备





步骤 1: 将化合物 12-3 (100 mg, 0.43 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入 3-6 (99 mg, 0.34 mmol)和氰基硼氢化钠(67 mg, 1.07 mmol), 滴入 2 滴醋酸, 氩气保护, 反应搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。用稀盐酸(1 N)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过反相色谱柱: 40%-50%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 13-1。MS m/z (ESI): = 507.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.42-0.80 (m, 9H)。

步骤 2: 将化合物 13-1 (190 mg, 0.38 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)、甲醇(3 mL)和水(3 mL)中, 加入氢氧化锂(126 mg, 1.9 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液使用稀盐酸(1 N)调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 13。MS m/z (ESI): = 393.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.11 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.95 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.37-1.28 (m, 1H), 1.21-0.93 (m, 3H)。

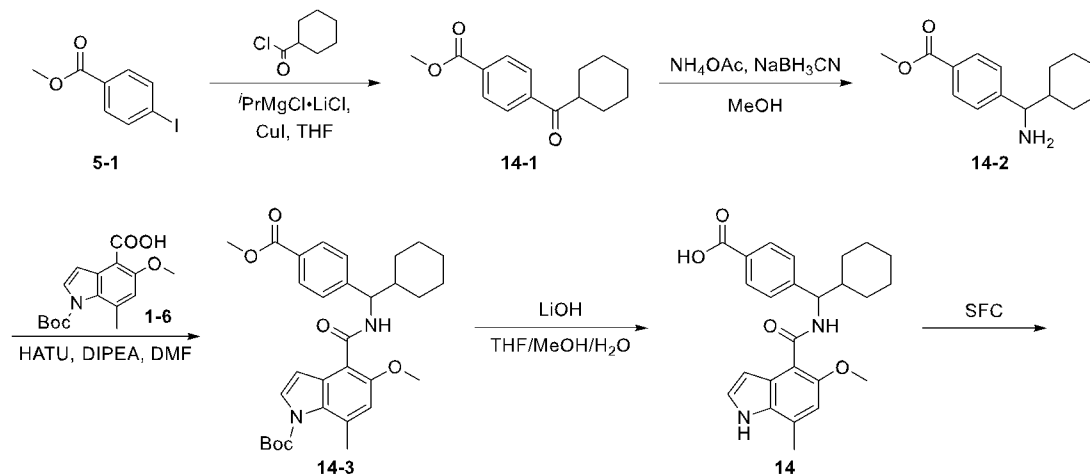
步骤 3: 化合物 13 (98 mg, 0.25 mmol)再经过手性分离(色谱柱: Chiralpak AD-3 50*4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05% DEA-乙醇]; 梯度: B%: 5%-40%), 得到化合物 13-P1 和化合物 13-P2。

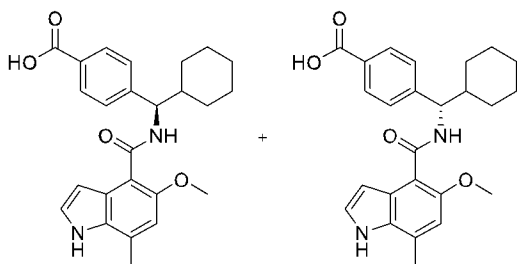
SFC 分析检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3 μ m, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% DEA), 梯度: B%: 5%-40%梯度流动 4 分钟, 40%-5%保持 0.2 分钟, 5%保持 1.8 分钟, 5%保持 2.5 分钟, 流速: 3.0 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 13-P1: 保留时间: 2.462 min, MS m/z (ESI): = 393.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.56-1.26 (m, 5H), 1.20-0.98 (m, 3H)。

化合物 13-P2: 保留时间: 2.847 min, MS m/z (ESI): = 393.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.54-1.31 (m, 4H), 1.22-0.97 (m, 3H)。

实施例 14: 化合物 14、14-P1、14-P2 的制备





步骤 1: 将化合物 5-1 (4 g, 15.26 mmol)溶于四氢呋喃(8 mL)中, 在-40 °C 加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(12.88 mL, 1.3 M), 搅拌 50 分钟后, 再加入碘化亚铜(0.87 g, 4.58 mmol), 然后 0 °C 下搅拌 10 分钟, 然后在-40 °C 加入环己酰氯(3.36 g, 22.90 mmol)的四氢呋喃(4 mL)溶液, 5 分钟后升至 0 °C 下搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水(100 mL), 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-5%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 14-1。MS m/z (ESI): = 247.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.53-3.44 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 5H), 1.49-1.19 (m, 5H)。

步骤 2: 将化合物 14-1 (400 mg, 1.62 mmol), 醋酸铵(1.50 g, 19.49 mmol)和氰基硼氢化钠(402.74 mg, 6.50 mmol)溶于甲醇(15 mL)中, 60 °C 氩气保护下搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。反应完后过滤, 滤液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-3%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 14-2。MS m/z (ESI): = 248.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 14-2 (120 mg, 0.39 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(224 mg, 0.59 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(101 mg, 0.79 mmol), 常温搅拌 5 分钟后, 再加入 1-6 (97 mg, 0.39 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 12%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 14-3。MS m/z (ESI): = 535.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 2.56 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.58 (s, 11H), 1.32 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.17-0.90 (m, 5H)。

步骤 4: 将化合物 14-3 (220 mg, 0.41 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(138 mg, 3.29 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 6 小时。通过 LCMS 监测反应。反应结束后, 反应液调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 14。MS m/z (ESI): = 421.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.61 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.74 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 1.39 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.20-0.98 (m, 5H)。

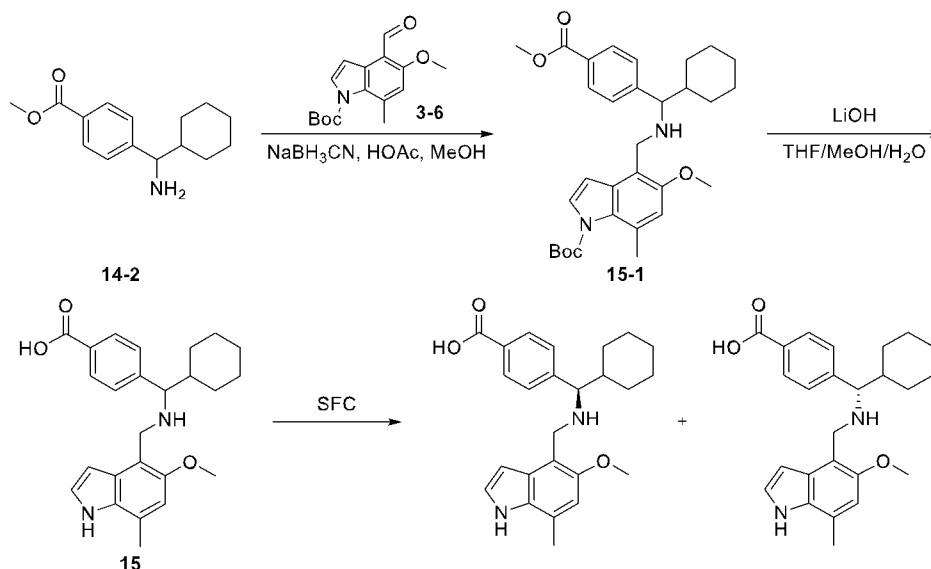
步骤 5: 化合物 14 (100 mg, 0.24 mmol)经过手性分离(色谱柱: ChiralPak AD, 50×4.6mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05% DEA-乙醇]; 梯度: B%: 5%-40%), 得到化合物 14-P1 和化合物 14-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% DEA), 梯度: B%: 5%-40%梯度流动 4 分钟, 40%-5%保持 0.2 分钟, 5%保持 1.8 分钟, 流速: 3.0 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 14-P1: 保留时间: 2.986 min, MS m/z (ESI): = 421.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.49-2.47 (m, 3H), 1.73 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.21-0.95 (m, 5H)。

化合物 14-P2: 保留时间: 3.523 min。MS m/z (ESI): = 421.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.81 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.49-2.47 (m, 3H), 1.85 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.79-1.56 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.21-0.97 (m, 5H)。

实施例 15: 化合物 15、15-P1、15-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 14-2 (3.0 g, 12.01 mmol) 溶于甲醇(30 mL)溶液中, 加入化合物 3-6 (3.5 g, 12.11 mmol)、氰基硼氢化钠(2.3 g, 35.44 mmol)和 1 滴醋酸, 常温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液倒入水(200 mL)中, 并用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 15-1。MS m/z (ESI): = 521.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 15-1 (1.1 g, 2.05 mmol) 溶于四氢呋喃(3.5 mL)、甲醇(3.5 mL)和水(3.5 mL)中, 加入氢氧化锂(444 mg, 10.25 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 10 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 冻干后得到化合物 15。MS m/z (ESI): = 407.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.14 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.58 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.16-0.91 (m, 3H), 0.80 (dt, *J* = 25.2, 11.4 Hz, 2H)。

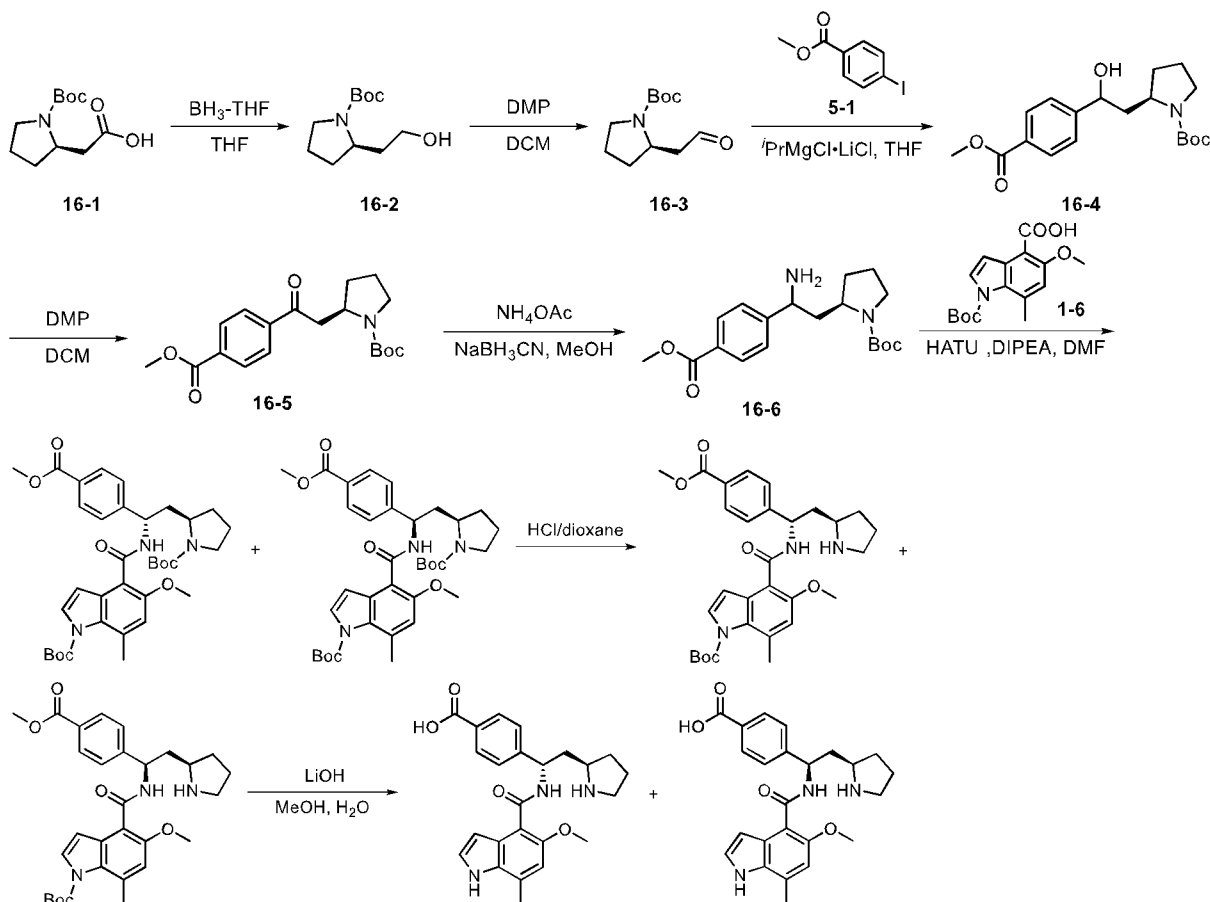
步骤 3: 化合物 15 (453.80 mg, 1.12 mmol) 经过手性分离(色谱柱: Chiralpak AD-3 150*4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05% DEA-甲醇]; 梯度: B%: 30%), 得到化合物 15-P1 和化合物 15-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% DEA), 梯度: B%: 30% 梯度流动 9 分钟, 流速: 2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 15-P1: 保留时间: 1.892 min, MS m/z (ESI): = 407.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.09 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 3H), 1.26-1.16 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 1H), 0.85-0.64 (m, 2H)。

化合物 15-P2: 保留时间: 2.273 min。MS m/z (ESI): = 407.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.10 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.25-1.07 (m, 2H), 1.03-0.94 (m, 1H), 0.83-0.63 (m, 2H)。

实施例 16: 化合物 16-P1、16-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 16-1 (2.5 g, 10.90 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 0 °C 下加入甲硼烷的四氢呋喃溶液(24 mL, 24 mmol, 1.0 M), 室温搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。0 °C 下在反应液中加入氢氧化钠水溶液(10%, 10 mL), 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 16-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.41 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 1.85 (dq, *J* = 6.6, 4.0, 3.4 Hz, 3H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.39-1.21 (m, 1H)。

步骤 2: 将化合物 16-2 (2.42 g, 11.24 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 0 °C 下加入戴斯-马丁试剂 (5.72 g, 13.49 mmol), 室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 16-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.47 (dd, *J* = 15.9, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.86 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)。

步骤 3: 将化合物 5-1 (2.4 g, 9.16 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 氮气保护下在-40 °C 加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(7.75 mL, 10.08 mmol, 1.3 M), 搅拌 50 分钟后, 在-40 °C 加入化合物 16-3 (1.95 g, 9.16 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液, 5 分钟后升至 0 °C 下搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入氯化铵水溶液(15 mL), 用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 16-4。MS *m/z* (ESI): = 350.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 16-4 (2.42 g, 6.93 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 0 °C 下加入戴斯-马丁试剂 (3.82 g, 9.00 mmol), 室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 16-5。MS *m/z* (ESI): = 348.1 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 16-5 (1 g, 2.88 mmol)、醋酸铵(1.11 g, 14.39 mmol)和氰基硼氢化钠(0.9 g, 14.39 mmol)溶于甲醇(15 mL)中, 80 °C 氮气保护下搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-3%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 16-6。MS *m/z* (ESI): = 349.6 [M+H]⁺。

步骤 6: 将化合物 1-6 (508 mg, 1.66 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(759 mg, 2 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(430 mg, 3.33 mmol), 常温搅拌 5 分钟后, 再加入 16-6 (580 mg, 1.66 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。反

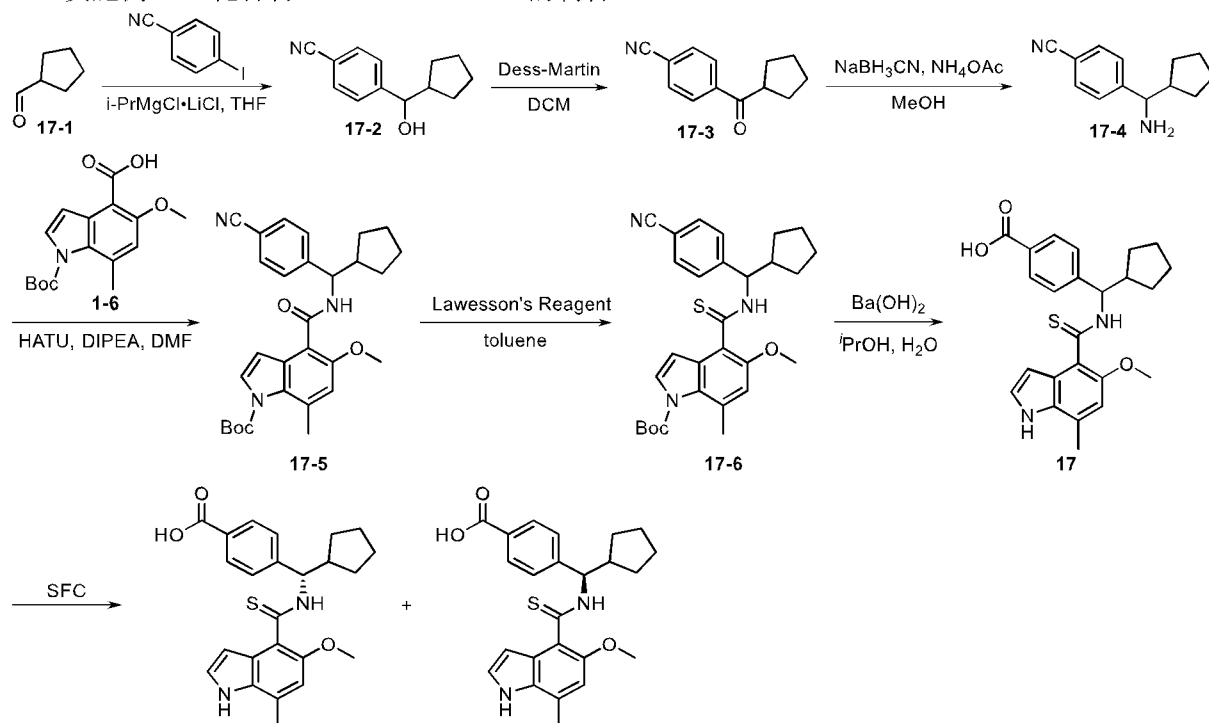
应液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-17%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 16-7-P1 (MS m/z (ESI): = 636.4 [M+H]⁺, 保留时间: 1.467 min) 和 16-7-P2 (MS m/z (ESI): = 636.4 [M+H]⁺, 保留时间: 1.367 min)。

步骤 7: 将化合物 16-7-P1 (460 mg, 0.72 mmol)溶于盐酸-二氧六环(5 mL, 4 M)溶液中, 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。通过 LCMS 监测反应。反应结束后, 反应液浓缩, 得到化合物 16-8-P1。MS m/z (ESI): = 536.4 [M+H]⁺。按照由 16-7-P1 制得 16-8-P1 的方法, 由化合物 16-7-P2 得到化合物 16-8-P2。MS m/z (ESI): = 536.4 [M+H]⁺。

步骤 8: 将化合物 16-8-P1 (415 mg, 0.72 mmol)溶于甲醇(6 mL)溶液中, 25 °C 加入氢氧化锂 (90.7 mg, 2.16 mmol) 的水溶液 (1 mL), 搅拌反应 2 小时。通过 LCMS 监测反应。反应完后, 反应液调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 16-P1。MS m/z (ESI): = 422.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 5.18 (dd, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.13 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H)。

按照由 16-8-P1 制得 16-P1 的方法, 由化合物 16-8-P2 得到化合物 16-P2。MS m/z (ESI): = 422.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.66 (M, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 5.18 (dd, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.13 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H)。

实施例 17: 化合物 17、17-P1、17-P2 的制备



步骤 1: 将 4-碘氰基苯(5.01 g, 21.86 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)中, -50 °C 下加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(12.93 mL, 16.81 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 加入 17-1 (1.65 g, 16.81 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液, 5 分钟后升至 0 °C 并搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 15%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 17-2。MS m/z (ESI): = 202.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80-7.73 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 5.38 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 7.3, 4.6 Hz, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 6H), 1.33-1.19 (m, 2H)。

步骤 2: 将化合物 17-2 (2.0 g, 9.94 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 0 °C 下加入戴斯-马丁氧化剂 (6.32 g, 14.91 mmol), 常温搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 15%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 17-3。MS m/z (ESI): = 200.2 [M+H]⁺。¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16-8.08 (m, 2H), 8.04-7.97 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 4H)。

步骤 3: 将化合物 17-3 (500 mg, 2.51 mmol) 溶于甲醇(10 mL)中, 加入醋酸铵(2.32 g, 30.11 mmol) 以及氰基硼氢化钠(630.77 mg, 10.04 mmol), 反应体系在氮气保护并于 60 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。用盐酸(1 N)淬灭, 并用乙酸乙酯(3x30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 3%-5% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 17-4。MS *m/z* (ESI): = 201.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.73-1.49 (m, 4H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 1H)。

步骤 4: 将化合物 1-6 (571.69 mg, 1.87 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(6 mL)中, 0 °C 下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(1.07 mg, 2.81 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.93 mL, 5.62 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液。升至室温, 搅拌 15 分钟后滴加 17-4 (450 mg, 2.25 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液, 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3x50 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 20%-25% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 17-5。MS *m/z* (ESI): = 488.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 17-5 (260 mg, 0.53 mmol) 溶于甲苯(5 mL)中, 再加入劳森试剂(646.99 mg, 1.60 mmol), 体系升至 110 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3x20 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 20%-25% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 17-6。MS *m/z* (ESI): = 504.2 [M+H]⁺。

步骤 6: 将化合物 17-6 (300 mg, 0.60 mmol) 溶于异丙醇(1.5 mL)和水(4.5 mL)中, 加入氢氧化钡(408.23 mg, 2.38 mmol), 加热至 100 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 17。MS *m/z* (ESI): = 423.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.13 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.5, 8.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.68-1.17 (m, 8H)。

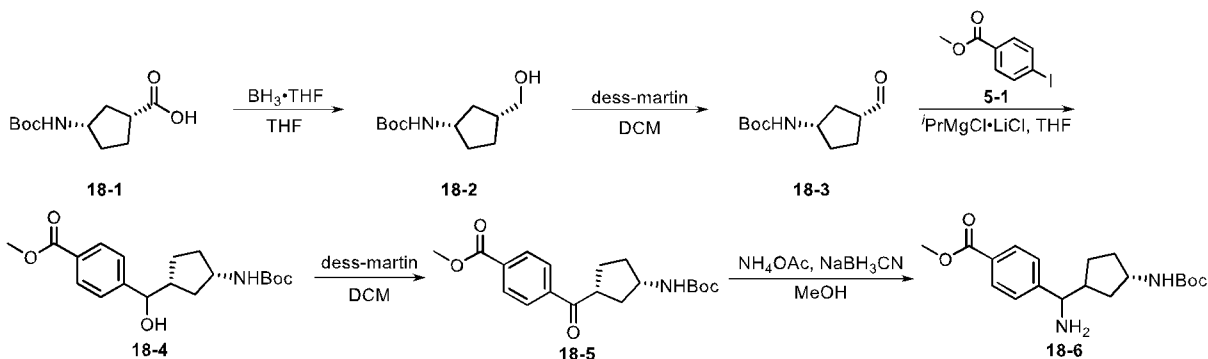
步骤 7: 化合物 17 (100 mg, 0.24 mmol) 再经过手性分离(色谱柱: ChiralCel OJ, 250x30mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05% 二乙胺-甲醇]; 梯度: B%: 30%-40%), 得到化合物 17-P1 和化合物 17-P2。

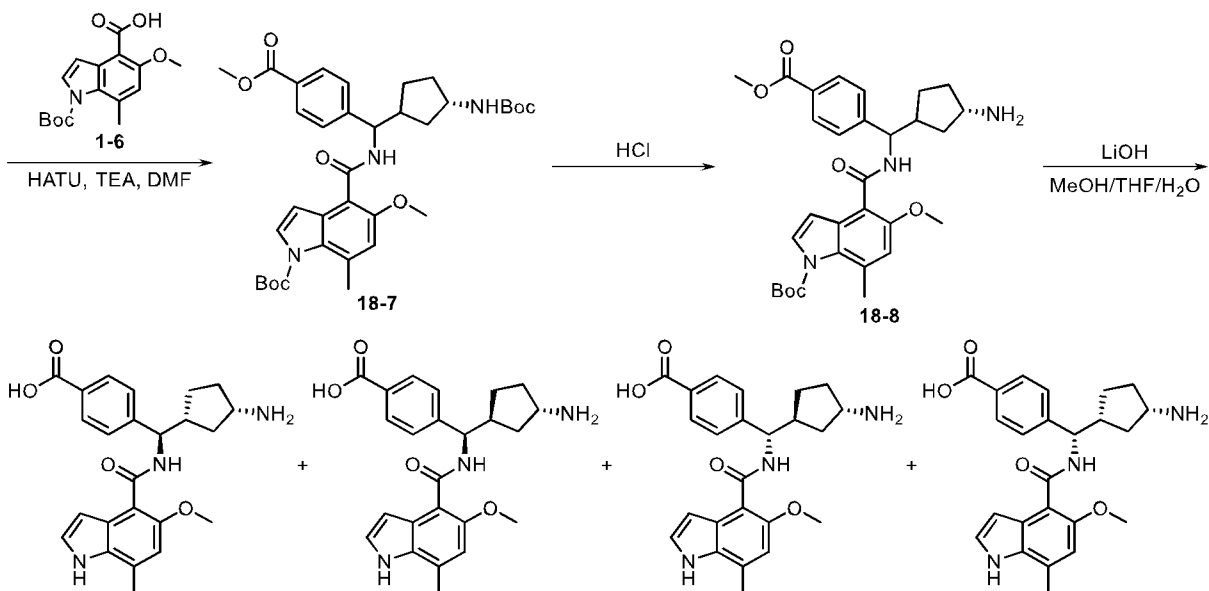
SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralCel OJ, 150x4.6mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 甲醇(0.05% 二乙胺), 梯度: B%: 5%-40% 梯度流动 5 分钟, 40% 保持 5 分钟, 5% 保持 2.5 分钟, 流速: 150 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 17-P1 保留时间: 2.501 min。MS *m/z* (ESI): = 423.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.04-7.97 (m, 3H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 4H), 1.55 (s, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 1H)。

化合物 17-P2 保留时间: 2.498 min。MS *m/z* (ESI): = 423.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 10.43 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.31 (td, *J* = 12.5, 6.7 Hz, 2H)。

实施例 18: 化合物 18-P1、18-P2、18-P3、18-P4 的制备





步骤 1: 将化合物 18-1 (6.8 g, 29.66 mmol) 溶于四氢呋喃(30 mL)中, 0 °C 下加入甲硼烷的四氢呋喃溶液(29.66 mL, 2 M), 0 °C 搅拌 4 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。直接浓缩, 得到化合物 18-2。MS m/z (ESI): = 160 [M-55]⁺。

步骤 2: 将化合物 18-2 (7 g) 溶于二氯甲烷(140 mL)中, 0 °C 下分批加入戴斯-马丁氧化剂(20.68 g, 48.77 mmol), 室温搅拌 4 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水(100 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-15% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 18-3。MS m/z (ESI): = 158 [M-55]⁺。

步骤 3: 将化合物 5-1 (3 g, 14.07 mmol) 溶于四氢呋喃(50 mL)中, -40 °C 氮气保护下缓慢滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(14.07 mL, 1.3 M), 搅拌 1 小时后滴加 18-3 (3 g, 14.07 mmol) 的四氢呋喃溶液(15 mL)并于 -40 °C 下继续搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 18-4。MS m/z (ESI): = 372 [M+Na]⁺。

步骤 4: 将化合物 18-4 (2.3 g, 6.58 mmol) 溶于二氯甲烷(80 mL)溶液中, 0 °C 下分批加入戴斯-马丁氧化剂(4.2 g, 9.87 mmol), 常温搅拌 4 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水(100 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 18-5。MS m/z (ESI): = 292 [M-55]⁺。

步骤 5: 将化合物 18-5 (800 mg, 2.30 mmol) 和乙酸铵(709.99 mg, 9.21 mmol) 溶于甲醇(15 mL)中, 加入氰基硼氢化钠(725.37 mg, 11.51 mmol), 80 °C 回流搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。直接浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 18-6。MS m/z (ESI): = 349 [M+H]⁺。

步骤 6: 将化合物 1-6 (547 mg, 1.79 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脒六氟磷酸酯(1.02 g, 2.69 mmol), 三乙胺(543.49 mg, 5.38 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入化合物 18-6 (625 mg, 1.79 mmol), 室温搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。在反应液中加入水(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 18-7。MS m/z (ESI): = 636 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 18-7 (600 mg, 0.94 mmol) 溶于二氧六环(8 mL)中, 加入盐酸(4.0 mL, 8.00 mmol, 2 M), 室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。直接浓缩, 得到化合物 18-8。MS m/z (ESI): = 536 [M+H]⁺。

步骤 8: 将化合物 18-8 (500 mg) 溶于甲醇(5 mL), 四氢呋喃(5 mL)和水(5 mL)中, 加入氢氧化锂(67.07 mg, 2.80 mmol), 50 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 M)调节 pH 至 4 左右, 直接浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30% 甲醇/二氯甲烷纯化, 再通过反相色谱柱: 15%-100% 乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 18-P1。MS m/z (ESI): = 422 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 2.233 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.3

H₂, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.98 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66-3.54 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.38-1.19 (m, 2H)。

得到化合物 18-P2。MS *m/z* (ESI): = 422 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 2.291 min。

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.60-6.53 (m, 1H), 5.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.54 (dd, *J* = 14.9, 8.9 Hz, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H)。

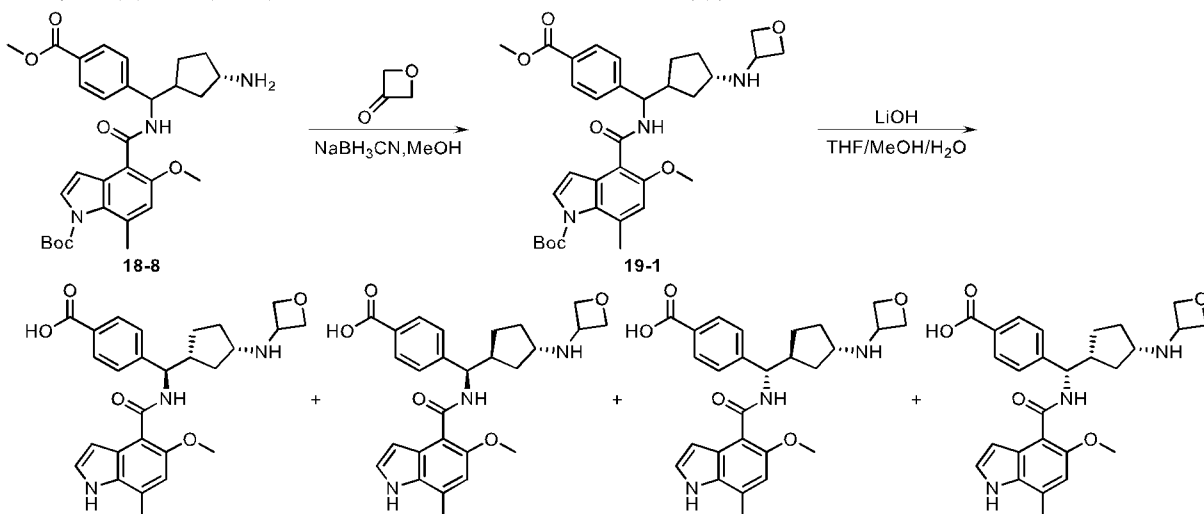
得到化合物 18-P3。MS *m/z* (ESI): = 422 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 2.278 min。

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 4.91 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.70-1.42 (m, 4H)。

得到化合物 18-P4。MS *m/z* (ESI): = 422 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 2.316 min。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.00-4.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.95-1.74 (m, 3H), 1.74-1.53 (m, 3H), 1.37-1.03 (m, 2H)。

实施例 19: 化合物 19-P1、19-P2、19-P3、19-P4 的制备



20 步骤 1: 将化合物 18-8 (300 mg, 0.56 mmol) 和 3-氧杂环丁酮 (80.7 mg, 1.12 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入氰基硼氢化钠 (130.0 mg, 2.07 mmol), 常温搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3 × 20 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-5% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 19-1。MS *m/z* (ESI): = 592.3 [M+H]⁺。

25 步骤 2: 将化合物 19-1 (300 mg, 0.51 mmol) 溶于甲醇 (1 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入氢氧化锂 (63.8 mg, 2.66 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。反应完后, 反应液调 pH 值至中性, 过滤, 浓缩滤液。粗品通过反相色谱柱: 20%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 19-P1。MS *m/z* (ESI): = 478.3 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间: 2.337 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.81 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.66 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.57 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.47-1.28 (m, 2H)。

得到化合物 19-P2。MS *m/z* (ESI): = 478.3 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间: 2.517 min。

35 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.03-7.93 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.74 (dt, *J* = 12.1, 7.0 Hz, 2H), 4.48 (dt, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 2H), 4.15 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 4H), 2.18 (dt, *J* = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 1.90 (q, *J* = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 1.57 (p, *J* = 5.4, 4.5 Hz, 3H), 1.43 (dt, *J* = 13.0, 8.6 Hz, 1H)。

得到化合物 19-P3。MS *m/z* (ESI): = 478.3 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间: 2.573 min。

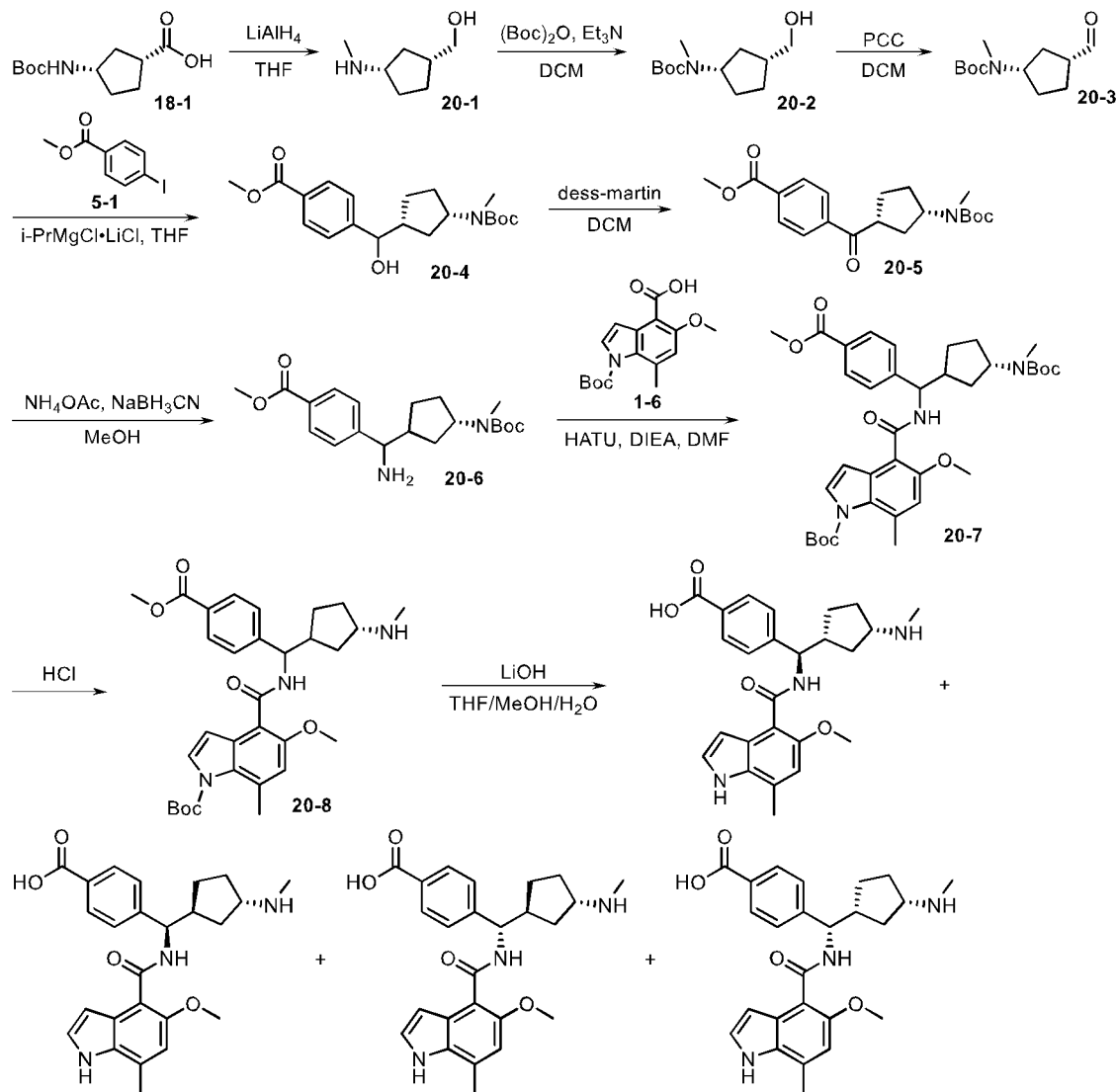
¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.76 (dt, *J* = 9.9, 7.0 Hz, 2H), 4.53 (dt, *J* =

8.2, 6.5 Hz, 2H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.69 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.54-2.48 (m, 3H), 2.06 (dt, $J = 19.3, 7.2$ Hz, 2H), 1.71 (dt, $J = 13.7, 8.1$ Hz, 1H), 1.60-1.42 (m, 3H)。

得到化合物 19-P4。MS m/z (ESI): = 478.3 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件三) 保留时间: 2.787 min。

5 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.52 (s, 4H), 1.88 (dq, $J = 21.2, 7.9, 7.4$ Hz, 2H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.59 (dt, $J = 12.2, 6.4$ Hz, 1H), 1.25 (dt, $J = 12.2, 9.3$ Hz, 1H)。

实施例 20: 化合物 20-P1、20-P2、20-P3、20-P4 的制备



10

15

20

步骤 1: 将化合物 18-1 (5 g, 21.81 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, $0^\circ C$ 下加入四氢铝锂的四氢呋喃溶液 (98.13 mL, 98.13 mmol, 1 M), 搅拌 1 小时后升温至 $65^\circ C$ 过夜。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。 $0^\circ C$ 下缓慢加入过量十水合硫酸钠淬灭, 过滤浓缩, 得化合物 20-1。MS m/z (ESI): = 130 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 20-1 (2.3 g) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 加入三乙胺 (5.39 g, 53.41 mmol), $0^\circ C$ 下滴加二碳酸二叔丁酯 (4.27 g, 19.58 mmol), 室温下搅拌 4 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水 (100 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-15% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 20-2。MS m/z (ESI): = 230 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 将化合物 20-2 (2.7 g, 11.77 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, $0^\circ C$ 下缓慢加入氯铬酸吡啶盐 (3.81 g, 17.66 mmol), 室温下搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水 (100 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗

品通过硅胶色谱柱：0%-15%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 20-3。MS m/z (ESI): = 172 [M-55]⁺。

步骤 4：将化合物 5-1 (732.08 mg, 2.79 mmol)溶于四氢呋喃 (15 mL)中，-40 °C氮气保护下缓慢滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(2.79 mL, 1.3 M)，搅拌 1 小时后加入化合物 20-3 (635 mg, 2.79 mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL)并继续搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入氯化铵饱和溶液(100 mL)淬灭，用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 20-4。MS m/z (ESI): = 386 [M+Na]⁺。

步骤 5：将化合物 20-4 (1.6 g, 4.40 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中，0 °C下分批加入戴斯-马丁氧化剂(2.80 g, 6.60 mmol)，常温搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入水(100 mL)淬灭，用二氯甲烷(3×100 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 20-5。MS m/z (ESI): = 362 [M+H]⁺。

步骤 6：将化合物 20-5 (700 mg, 1.94 mmol)和乙酸铵(149.28 mg, 1.94 mmol)溶于甲醇(20 mL)中，加入氰基硼氢化钠(122.01 mg, 1.94 mmol)，80 °C回流搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。直接浓缩，粗品通过硅胶色谱柱：0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 20-6。MS m/z (ESI): = 363 [M+H]⁺。

步骤 7：将化合物 1-6 (496.99 mg, 1.63 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(804.09 mg, 2.12 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(629.93 mg, 4.88 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中，加入化合物 20-6 (590 mg, 1.63 mmol)，室温搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。在反应液中加入水(100 mL)淬灭，用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 20-7。MS m/z (ESI): = 650 [M+H]⁺。

步骤 8：将化合物 20-7 (570 mg, 0.88 mmol)溶于二氧六环(5 mL)中，加入盐酸(5 mL, 2 M)，室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。直接浓缩，得到化合物 20-8。MS m/z (ESI): = 550 [M+H]⁺。

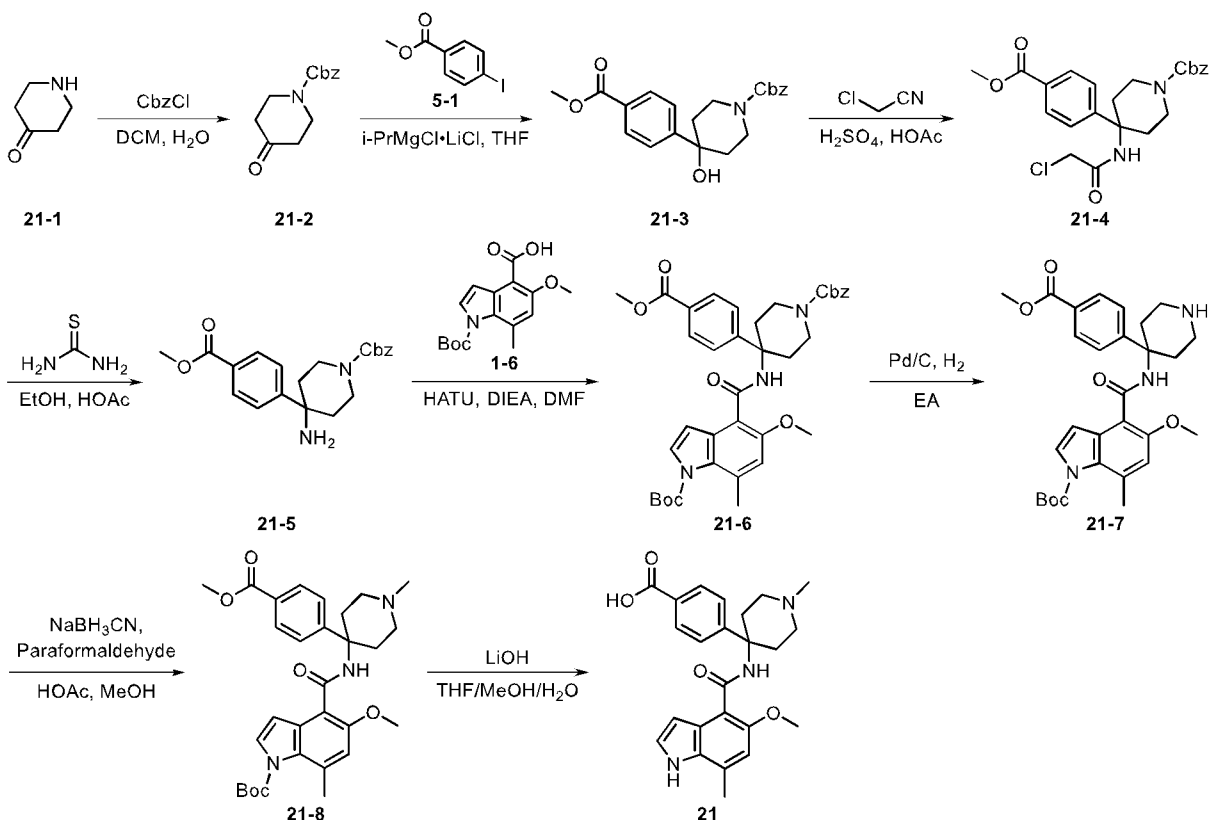
步骤 9：将化合物 20-8 (482 mg)溶于甲醇(5 mL)，四氢呋喃(5 mL)和水(5 mL)中，加入氢氧化锂(84.01 mg, 3.51 mmol)，50 °C搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 M)调节体系 pH 至 4 左右，直接浓缩，粗品通过硅胶色谱柱：30%甲醇/二氯甲烷纯化，再通过反相色谱柱：15%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化，得到化合物 20-P1。MS m/z (ESI): = 436 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间：2.396 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.24 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 2.80-2.63 (m, 1H), 2.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H)。

得到化合物 20-P2。MS m/z (ESI): = 436 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间：2.545 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.62-6.46 (m, 1H), 4.98 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.53-1.31 (m, 3H)。

得到化合物 20-P3。MS m/z (ESI): = 436 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间：2.582 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.44-7.25 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.52 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.67-1.41 (m, 4H)。

得到化合物 20-P4。MS m/z (ESI): = 436 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间：2.755 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40-7.24 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 4.87 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.39-1.25 (m, 1H)。

实施例 21：化合物 21 的制备



步骤 1: 将化合物 21-1 (5.0 g, 50.44 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)和水(30 mL)中, 0 °C 加入氯甲酸苄酯(10.33 g, 60.53 mmol), 5 分钟后升至室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。用乙酸乙酯(3x300 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 45%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 21-2。MS m/z (ESI): = 256.0 [M+Na]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.47-7.25 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.39 (t, J = 6.3 Hz, 4H)。

步骤 2: 将化合物 5-1 (1.08 g, 4.12 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, -78 °C 下加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(4.46 mL, 1.3 M), 搅拌 90 分钟后, -78 °C 下加入化合物 21-2 (800 mg, 3.43 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液, 5 分钟后升至 0 °C 搅拌 1 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3x80 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 45%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 21-3。MS m/z (ESI): = 392.2 [M+Na]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43-7.31 (m, 5H), 5.32 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 2H), 1.87 (td, J = 13.1, 4.8 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 13.3 Hz, 2H)。

步骤 3: 将化合物 21-3 (430 mg, 1.16 mmol)溶于氯乙腈(8 mL)中, 0 °C 下依次缓慢滴加入醋酸(0.2 mL)以及浓硫酸(0.2 mL), 搅拌 5 分钟后移至室温搅拌 30 分钟。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3x40 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(80 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 45%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 21-4。MS m/z (ESI): = 445.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.53 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.32 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.83 (dt, J = 13.4, 6.8 Hz, 2H)。

步骤 4: 将化合物 21-4 (630 mg, 1.42 mmol)溶于乙醇(10 mL)中, 依次加入硫脲(538.94 mg, 7.08 mmol)和醋酸(0.2 mL), 反应体系升至 85 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3x40 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 45%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 21-5。MS m/z (ESI): = 352.1 [M-NH₂]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.92-7.88 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.83 (td, J = 12.8, 4.6 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 13.0 Hz, 2H)。

步骤 5: 将化合物 1-6 (250 mg, 0.82 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 在冰浴下将 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(467 mg, 1.23 mmol)加入其中, 并将 *N,N*-二异丙基

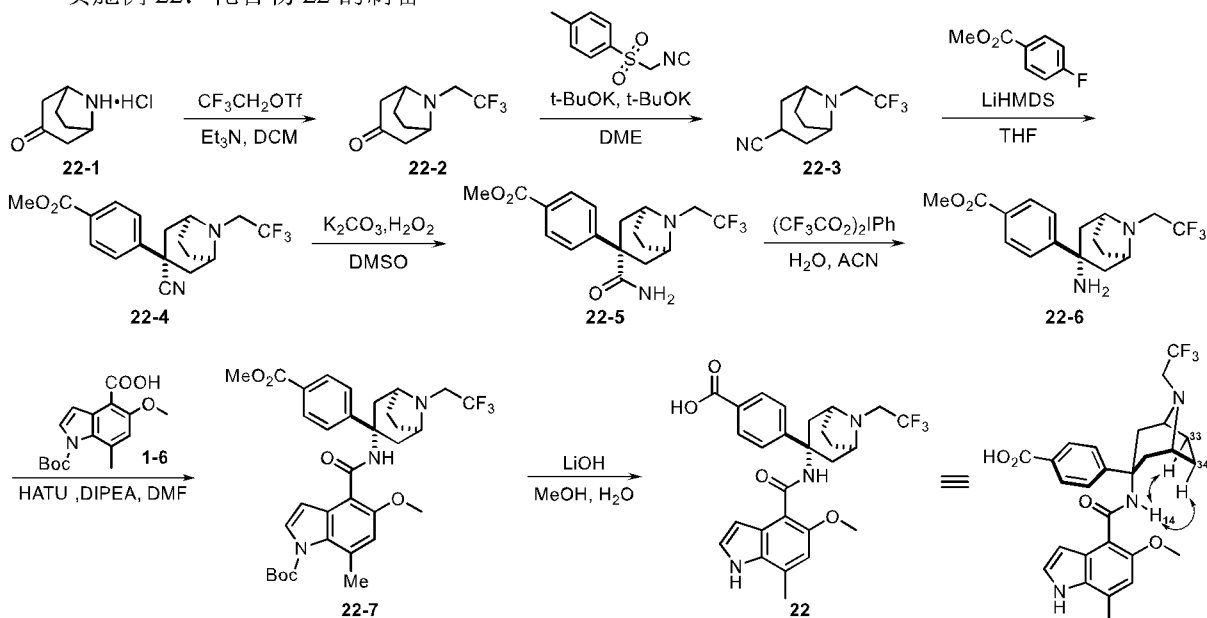
乙胺(0.41 mL, 2.46 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液滴入反应液中, 反应液移至室温, 搅拌 15 分钟后将化合物 21-5 (362 mg, 0.98 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液滴入反应液中, 室温搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 45%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 21-6。MS *m/z* (ESI): = 656.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.87 (td, *J* = 13.1, 4.4 Hz, 2H), 1.58 (s, 9H)。

步骤 6: 将化合物 21-6 (500 mg, 0.76 mmol)溶于乙酸乙酯(6 mL)中, 在氢气氛围下室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液过滤, 用乙酸乙酯(20 mL)洗涤滤饼, 浓缩滤液, 得到化合物 21-7。MS *m/z* (ESI): = 522.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.83 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.80 (dd, *J* = 13.4, 9.3 Hz, 2H), 1.58 (s, 9H)。

步骤 7: 将化合物 21-7 (50 mg, 0.096 mmol)溶于甲醇(2 mL)中, 依次加入醋酸(2 滴), 多聚甲醛(25.90 mg, 0.29 mmol)和氰基硼氢化钠(15.06 mg, 0.24 mmol), 室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 浓缩后用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过反相色谱柱: 20%-30%乙腈/水梯度纯化, 得到化合物 21-8。MS *m/z* (ESI): = 536.2 [M+H]⁺。

步骤 8: 将化合物 21-8 (80 mg, 0.15 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(50 mg, 1.19 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 21。MS *m/z* (ESI): = 422.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.35 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (q, *J* = 11.9, 11.3 Hz, 2H), 2.83 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.73 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H)。

实施例 22: 化合物 22 的制备



步骤 1: 将化合物 22-1 (12.9 g, 79.9 mmol)和 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(25.96 g, 111.84 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 加入三乙胺(16.16 g, 159.78 mmol), 25 °C 搅拌 18 个小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(50 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩得到化合物 22-2。MS *m/z* (ESI): = 208.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 氮气氛围下将化合物 22-2 (9.4 g, 45.37 mmol)、对甲基苯磺酰甲基异脲(13.29 g, 68.05 mmol)和叔丁醇(6.47 mL, 2.17 mmol)溶于乙二醇二甲醚(80 mL)中, 0 °C 滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(90.73 mL, 1 M), 1 小时后体系升至室温继续搅拌 24 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥

并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：5%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 22-3。MS m/z (ESI): = 219.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 将化合物 22-3 (5.69 g, 26.07 mmol)、对氟苯甲酸甲酯(8.04 g, 52.15 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中，氮气保护于 0 °C 滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(52.15 mL, 1 M)，随后体系移至室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭，用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：5%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 22-4。MS m/z (ESI): = 353.2 $[M+H]^+$ 。

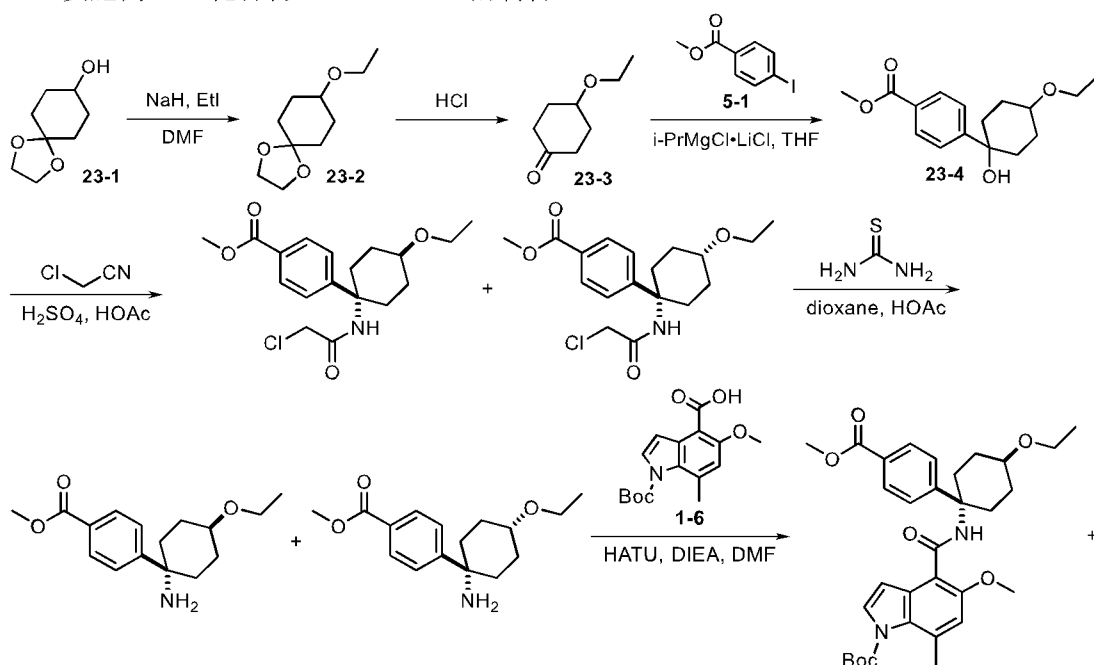
步骤 4: 将化合物 22-4 (2.0 g, 5.68 mmol)和碳酸钾(1.57 g, 11.35 mmol)溶于二甲基亚砜(20 mL)中，0 °C 滴加 30%的双氧水(2.28 mL, 22.70 mmol)，随后体系移至室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(10 mL)淬灭，用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：30%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 22-5。MS m/z (ESI): = 371.2 $[M+H]^+$ 。

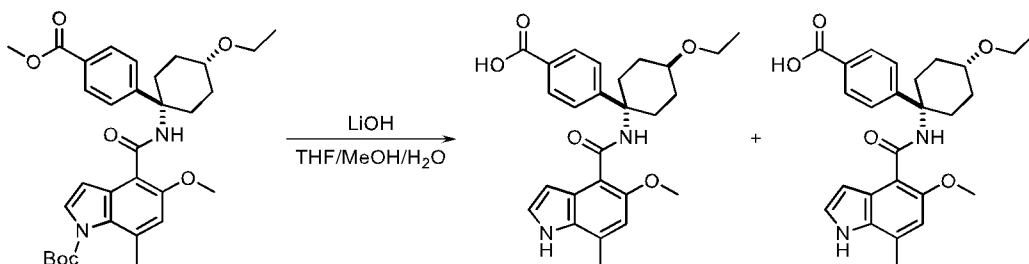
步骤 5: 将化合物 22-5 (200 mg, 0.54 mmol)溶于乙腈(1.5 mL)和水(1.5 mL)中，加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(232.2 mg, 0.54 mmol)，常温搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(5 mL)淬灭，用二氯甲烷(3 × 5 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(8 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：30%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 22-6。MS m/z (ESI): = 343.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 将化合物 22-6 (150 mg, 0.44 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)，加入化合物 1-6 (133.78 mg, 0.44 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(72.60 μ L, 0.44 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(166.6 mg, 0.44 mmol)，室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭，用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 22-7。MS m/z (ESI): = 630.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 将化合物 22-7 (270 mg, 0.43 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(2 mL)中，加入氢氧化锂(20.5 mg, 0.86 mmol)，加热至 45 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 M)调节 pH 至中性，浓缩。粗品通过反相色谱柱：15%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化，得到化合物 22。MS m/z (ESI): = 516.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.47 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 2.54-2.48 (m, 3H), 2.15 (dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 4H), 1.94-1.83 (m, 2H)。化合物 22 的相对立体化学通过二维 NOESY 实验确证 (H₁₄ 与 H₃₃/H₃₄ 有 NOE 相关)。

实施例 23: 化合物 23-P1、23-P2 的制备





步骤 1: 将化合物 23-1 (8.0 g, 50.57 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(200 mL) 中, 冰水浴下分批加入氢氧化钠(4.1 g, 101.25 mmol), 升至室温搅拌 20 分钟, 随后加入碘乙烷(10.2 g, 65.40 mmol), 室温下搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(200 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。合并有机相用饱和食盐水(400 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 8%-12%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 23-2。MS *m/z* (ESI): = 187.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.84 (s, 4H), 3.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.35 (dd, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.55-1.41 (m, 4H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

步骤 2: 将化合物 23-2 (10.0 g, 53.69 mmol) 溶于盐酸(100 mL, 6 M), 室温搅拌 1 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(200 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。合并有机相用饱和食盐水(400 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 8%-12%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 23-3。MS *m/z* (ESI): = 143.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.72-3.65 (m, 1H), 3.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步骤 3: 将化合物 5-1 (30.4 g, 116.04 mmol) 溶于四氢呋喃(50 mL) 中, -78 °C 下加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(89.3 mL, 1.3 M, 116.04 mmol), 搅拌 1 小时后, 在 -50 °C 下加入化合物 23-3 (11 g, 77.36 mmol) 的四氢呋喃(50 mL) 溶液, 5 分钟后升至 0 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(400 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 3%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 23-4。MS *m/z* (ESI): = 261.1 [M-17]⁺。

步骤 4: 将化合物 23-4 (800 mg, 2.87 mmol) 溶于氯乙腈(5 mL) 中, 0 °C 下依次缓慢滴加入醋酸(1 mL) 以及浓硫酸(1 mL), 0 °C 下继续搅拌 30 分钟。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 45%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 23-5-P1 (MS *m/z* (ESI): = 354.2 [M+H]⁺, 保留时间: 1.075 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.97-7.84 (m, 2H), 7.53-7.39 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.70 (dt, *J* = 8.5, 3.4 Hz, 4H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

得到化合物 23-5-P2 (MS *m/z* (ESI): = 354.2 [M+H]⁺, 保留时间: 1.042 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.94-7.83 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.72 (dd, *J* = 13.5, 3.4 Hz, 2H), 1.47 (q, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

步骤 5: 将化合物 23-5-P1 (230 mg, 0.65 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(5 mL) 中, 加入硫脲(247 mg, 3.25 mmol) 和醋酸(1 mL), 体系升至 85 °C 搅拌 6 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液减压浓缩, 粗品中加入二氯甲烷, 并用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至中性, 用二氯甲烷(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(80 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 23-6-P1。MS *m/z* (ESI): = 278.5 [M+H]⁺。

按照由 23-5-P1 制得 23-6-P1 的方法, 由化合物 23-5-P2 得到化合物 23-6-P2。MS *m/z* (ESI): = 278.5 [M+H]⁺。

步骤 6: 将化合物 23-6-P1 (100 mg, 0.36 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL) 中, 依次加入 1-6 (132.1 mg, 0.43 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(205.6 mg, 0.54 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(116.5 mg, 0.9 mmol)。室温搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 23-7-P1。MS *m/z* (ESI): = 565.3 [M+H]⁺。

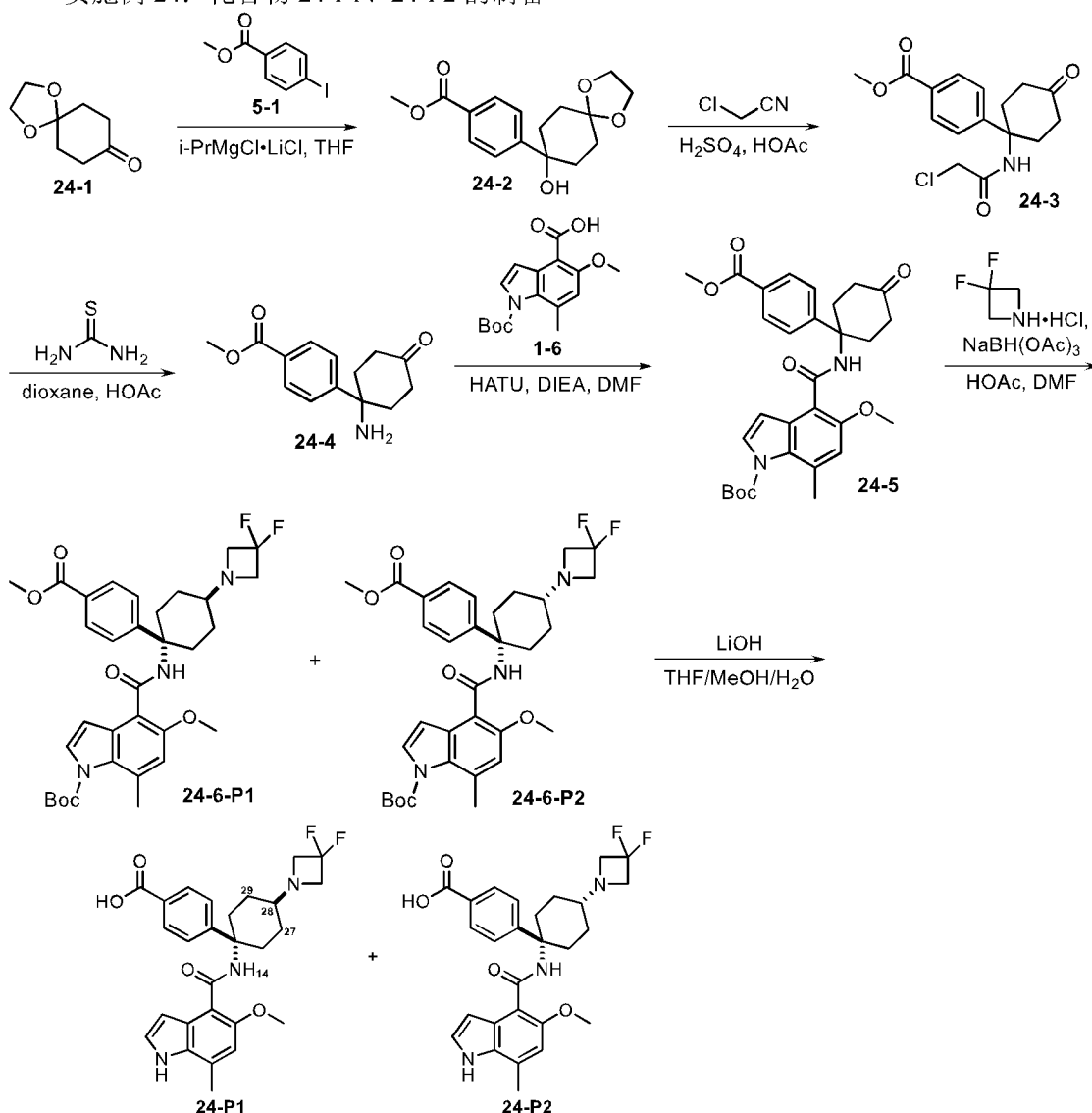
按照由 23-6-P1 制得 23-7-P1 的方法, 由化合物 23-6-P2 得到化合物 23-7-P2。MS *m/z* (ESI): =

565.3 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 23-7-P1 (90 mg, 0.16 mmol) 溶于四氢呋喃(0.5 mL)、甲醇(0.5 mL)和水(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(33.4 mg, 0.80 mmol), 反应体系在 50 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 M)调节 pH 至中性, 过滤浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 23-P1。MS m/z (ESI): = 451.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.51 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.82 (q, *J* = 15.1, 14.3 Hz, 4H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

按照由 23-7-P1 制得 23-P1 的方法, 由化合物 23-7-P2 得到化合物 23-P2。MS m/z (ESI): = 451.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.74 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92-7.80 (m, 2H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.54 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.47-2.43 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 24: 化合物 24-P1、24-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 5-1 (92.62 g, 353.44 mmol) 溶于四氢呋喃(600 mL)中, -78 °C 氩气保护下加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(294.5 mL, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 在 -50 °C 氩气保护下加入化合物 24-1 (46 g, 294.53 mmol) 的四氢呋喃溶液(200 mL), 5 分钟后升至 0 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×800 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(400 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 3%-5%甲醇/二

氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 24-2。MS m/z (ESI): = 275.1 [M-17]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95-7.87 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 1.60 (m, 4H)。

5 步骤 2: 将化合物 24-2 (26 g, 88.94 mmol)溶于氯乙腈(20 mL)中, 0 °C 下依次缓慢滴加醋酸(15 mL)以及浓硫酸(15 mL), 0 °C 下继续搅拌 30 分钟。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。在反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×800 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 45%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 24-3。MS m/z (ESI): = 306.0 [M-17]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.22 (t, *J* = 14.2 Hz, 4H)。

10 步骤 3: 将化合物 24-3 (3 g, 9.27 mmol)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)中, 加入硫脲(3.53 g, 46.33 mmol), 随后滴加醋酸(30 mL), 反应体系升至 85 °C 搅拌 6 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液减压浓缩, 粗品中加入二氯甲烷, 并用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至中性, 用二氯甲烷(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(80 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 4%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 24-4。MS m/z (ESI): = 248.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97-7.85 (m, 2H), 7.81-7.70 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 4H), 1.89(ddt, *J* = 12.7, 5.9, 3.0 Hz, 2H)。

20 步骤 4: 将化合物 1-6 (1.38 g, 4.53 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 在冰浴下将 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(2.58 g, 6.79 mmol)加入其中, 并将 *N,N*-二异丙基乙胺(2.25 mL, 13.59 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液滴入反应液中, 反应液移至室温, 搅拌 15 分钟后将 24-4 (1.12 g, 4.53 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液滴入反应液中, 在室温下反应 1 小时。通过 LCMS 监测反应。在反应液中加入水(80 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 24-5。MS m/z (ESI): = 535.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 2.81-2.68 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.32-2.19 (m, 4H), 1.59 (s, 9H)。

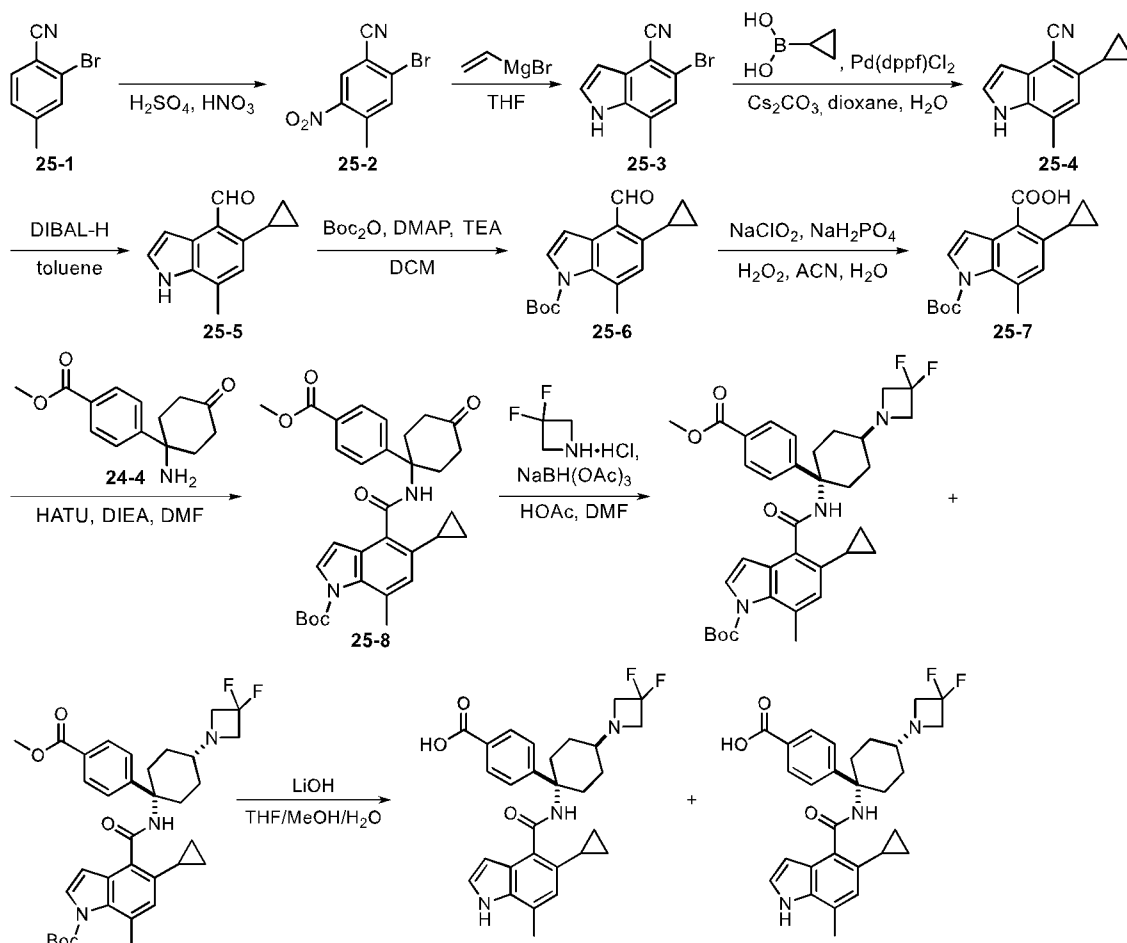
25 步骤 5: 将化合物 24-5 (3.00 g, 5.61 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 加入醋酸(5 滴)、和 3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐(2.18 g, 16.9 mmol), 反应 30 分钟后加入醋酸硼氢化钠 (3.58 g, 16.85 mmol), 常温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 24-6-P1 (MS m/z (ESI): = 612.3 [M+H]⁺, 保留时间: 0.733 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 12.3 Hz, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.13 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.04 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.86 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.50 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H)。

30 得到化合物 24-6-P2 (MS m/z (ESI): = 612.3 [M+H]⁺, 保留时间: 0.887 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 12.2 Hz, 4H), 2.53 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.70 (m, 5H), 1.58 (s, 9H), 1.50 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H)。

40 步骤 6: 将化合物 24-6-P1 (500 mg, 0.82 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(343 mg, 8.18 mmol), 反应液在 50 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液用盐酸(1 M)调节 pH 至中性, 搅拌 30 分钟, 浓缩除去四氢呋喃, 用甲醇打浆, 过滤后取出固体, 用水打浆后过滤, 将固体用乙腈和水溶解后冻干, 得到化合物 24-P1。MS m/z (ESI): = 498.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 12.3 Hz, 4H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.19-2.02 (m, 4H), 1.83 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.50 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H)。化合物 24-P1 的相对立体化学鉴定如下: 氢谱中, 根据 H_{27a}/H_{29a} 峰形可以判断 H₂₈ 在 e 键; NOE 中, H₁₄ 与 H_{27a}/H_{29a} 有相关, H₁₄ 在 a 键, 由此可判断 H₂₈ 与 H₁₄ 为相对顺式, 因此化合物 24-P1 为相对反式构型。

50 按照由 24-6-P1 制得 24-P1 的方法, 由化合物 24-6-P2 得到化合物 24-P2。MS m/z (ESI): = 498.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.55 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 12.3 Hz, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.79-1.63 (m, 4H), 1.47 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H)。

实施例 25: 化合物 25-P1、25-P2 的制备



步骤 1: 冰浴下将化合物 25-1 (30.3 g, 154.64 mmol)溶于硫酸(120 mL)和硝酸(8 mL)中, 保持 0 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(1000 mL)淬灭, 加入碳酸钠固体调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(500 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-16%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 25-2。MS m/z (ESI): = 241.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 2.58 (s, 3H)。

步骤 2: 在 -20 °C 氮气保护下将化合物 25-2 (1.5 g, 6.25 mmol)溶于无水四氢呋喃(15 mL), 加入乙烯基溴化镁的四氢呋喃溶液(25 mL, 1 M, 25 mmol), 升至室温搅拌 1.5 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭, 加入水(100 mL), 并用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 20%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 25-3。MS m/z (ESI): = 235.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H)。

步骤 3: 将化合物 25-3 (2.0 g, 8.51 mmol)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)和水(5 mL), 加入碳酸铯(5.6 g, 17.19 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(625 mg, 0.86 mmol)和环丙基硼酸(1.1 g, 12.81 mmol), 反应在 90 °C 下搅拌 16 小时。通过 TLC 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 25-4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.59 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H)。

步骤 4: 在 -78 °C 氮气保护下将化合物 25-4 (200 mg, 1.02 mmol)溶于甲苯(4 mL), 加入二异丁基氢化铝的己烷溶液(1.6 mL, 1 M, 1.60 mmol), 反应在 -78 °C 下搅拌 1.5 小时。通过 LCMS 监测反应。加入十水硫酸钠淬灭, 搅拌 30 分钟后过滤并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 25-5。MS m/z (ESI): = 200.0 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 25-5 (917 mg, 4.60 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三乙胺(1.92 mL, 13.81 mmol), 4-二甲氨基吡啶(112 mg, 0.92 mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.5 g, 6.90 mmol), 室温搅拌 30 分钟。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并的有机相用饱和

食盐水(100 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:5%-15%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 25-6。MS m/z (ESI): = 300.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.70 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.06-1.02 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H)。

5 步骤 6: 将化合物 25-6 (1.35 g, 4.51 mmol)溶于四氢呋喃(9 mL)和水(6 mL)中,加入亚氯酸钠(1.31 g, 14.43 mmol),磷酸二氢钠(2.71 g, 22.55 mmol)和 30%过氧化氢溶液(153.39 mg, 4.51 mmol), 0°C 搅拌 30 分钟。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:5%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 25-7。MS m/z (ESI): = 316.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40-2.45 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.73-0.65 (m, 2H)。

10 步骤 7: 将化合物 25-7 (127.53 mg, 0.40 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 0°C 下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(230.64 mg, 0.61 mmol),并将 *N,N*-二异丙基乙胺(0.20 mL, 1.21 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液滴入反应液中,升至室温,搅拌 15 分钟后将 24-4 (100 mg, 0.40 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液滴入反应液中,在室温下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:20%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 25-8。MS m/z (ESI): = 545.3 $[M+H]^+$ 。

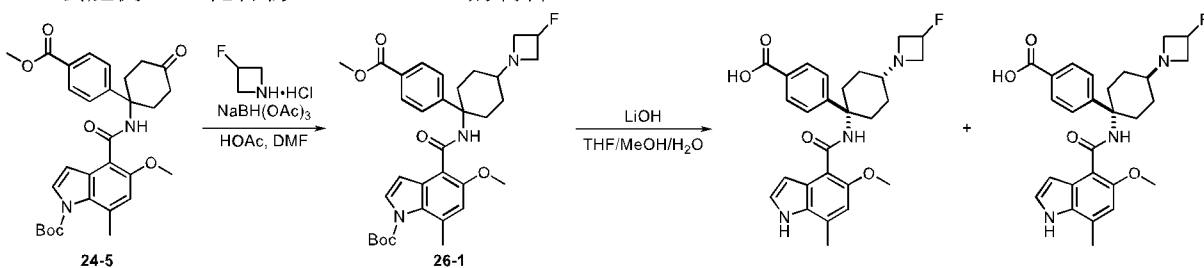
15 步骤 8: 将化合物 25-8 (170 mg, 0.31 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中,加入 1 滴醋酸和 3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐(121.29 mg, 0.94 mmol),室温反应 1 小时后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(198.46 mg, 0.94 mmol),室温下搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(10 mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:20%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 25-9-P1 (MS m/z (ESI): = 622.3 $[M+H]^+$, 保留时间: 1.643 min)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (t, J = 12.3 Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.50-1.41 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H)。

20 得到化合物 25-9-P2 (MS m/z (ESI): = 622.3 $[M+H]^+$, 保留时间: 1.615 min)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70-7.63 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.34 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (t, J = 12.3 Hz, 4H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.51-1.44 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 2H)。

25 步骤 9: 将化合物 25-9-P1 (80 mg, 0.13 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL),甲醇(1 mL)和水(1 mL)中,加入氢氧化锂(27.00 mg, 0.64 mmol),加热至 50°C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性,过滤,浓缩。粗品通过反相色谱柱:0%-95%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化,得到化合物 25-P1。MS m/z (ESI): = 508.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.21 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 12.3 Hz, 4H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H), 0.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 0.61 (d, J = 5.3 Hz, 2H)。

40 按照由 25-9-P1 制得 25-P1 的方法,由化合物 25-9-P2 得到化合物 25-P2。MS m/z (ESI): = 508 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.83 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.20 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 12.3 Hz, 4H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.11 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.87 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 2H), 0.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H)。

45 实施例 26: 化合物 26-P1、26-P2 的制备

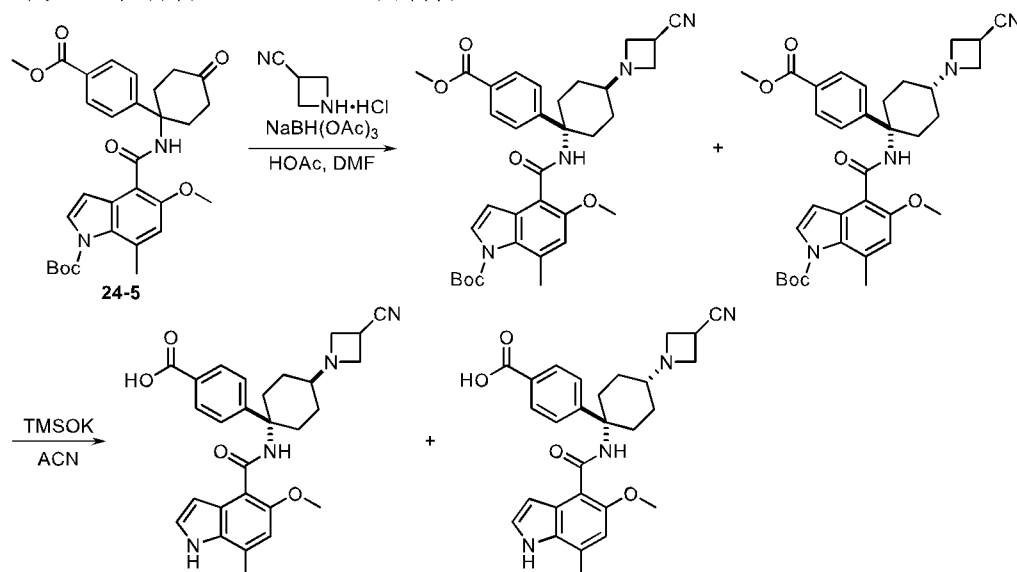


步骤 1: 将化合物 24-5 (170 mg, 0.32 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 加入 3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(106 mg, 0.95 mmol)和醋酸 (2 滴), 室温搅拌 30 分钟后, 加入三乙氧基硼氢化钠(200 mg, 0.95 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 8%-10%甲醇/二氯甲烷梯度化, 得到化合物 26-1。MS *m/z* (ESI): = 594.7 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 26-1 (120 mg, 0.20 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(85 mg, 2.02 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 26-P1。MS *m/z* (ESI): = 480.6 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.830 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.55 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 5.29-5.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.15 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.41 (q, *J* = 11.7 Hz, 2H)。

得到化合物 26-P2。MS *m/z* (ESI): = 480.6 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.088 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.30-5.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.07 (m, 4H), 1.79 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.50 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H)。

实施例 27: 化合物 27-P1、27-P2 的制备



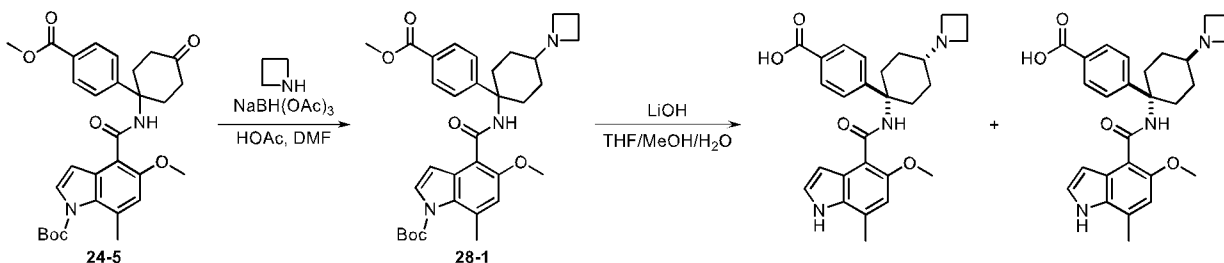
步骤 1: 将化合物 24-5 (200 mg, 0.37 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入醋酸(3 滴)和 3-乙腈环丁胺盐酸盐(96 mg, 16.84 mmol), 搅拌 30 分钟后加入三乙氧基硼氢化钠(238 mg, 1.12 mmol), 常温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 27-1-P1。MS *m/z* (ESI): = 601.4 [M+H]⁺, HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.088 min。得到化合物 27-1-P2。MS *m/z* (ESI): = 601.4 [M+H]⁺, HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.938 min。

步骤 2: 将化合物 27-1-P1 (103 mg, 0.17 mmol)溶于无水乙腈(2 mL)中, 加入三甲基硅醇钾(66 mg, 0.52 mmol), 反应体系在 50 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 27-P1。MS *m/z* (ESI): = 487.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.80 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.52-6.47 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H)。

按照由 27-1-P1 制得 27-P1 的方法, 由化合物 27-1-P2 得到化合物 27-P2。MS *m/z* (ESI): = 487.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 3H), 3.23 (s,

2H), 2.43 (s, 1H), 2.16-2.11 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 5H), 1.38 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H)。

实施例 28: 化合物 28-P1、28-P2 的制备

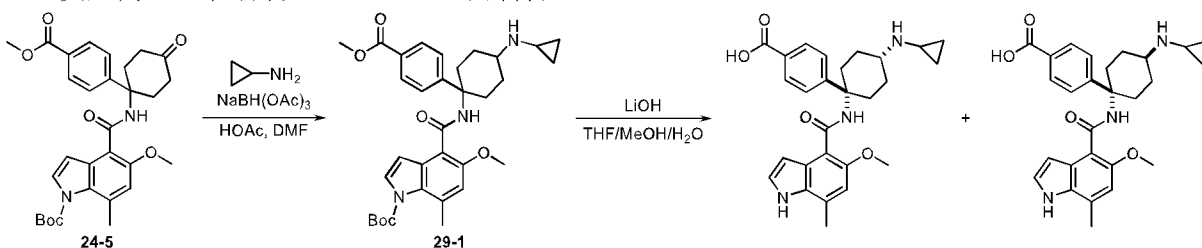


步骤 1: 将化合物 24-5 (300 mg, 0.56 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入醋酸 (3 滴) 和氮杂环丁烷 (96 mg, 16.84 mmol), 搅拌 30 分钟后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (357 mg, 1.68 mmol), 常温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (10 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (3 × 20 mL) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-25% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 28-1。MS m/z (ESI): = 576.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 28-1 (192 mg, 0.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL)、甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入氢氧化锂 (120 mg, 2.86 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节 pH 至中性, 过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 28-P1。MS m/z (ESI): = 462.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.892 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.11-4.00 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.91 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.59 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H)。

得到化合物 28-P2。MS m/z (ESI): = 462.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.028 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.42 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.13-4.03 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.22 (s, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.66 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H)。

实施例 29: 化合物 29-P1、29-P2 的制备



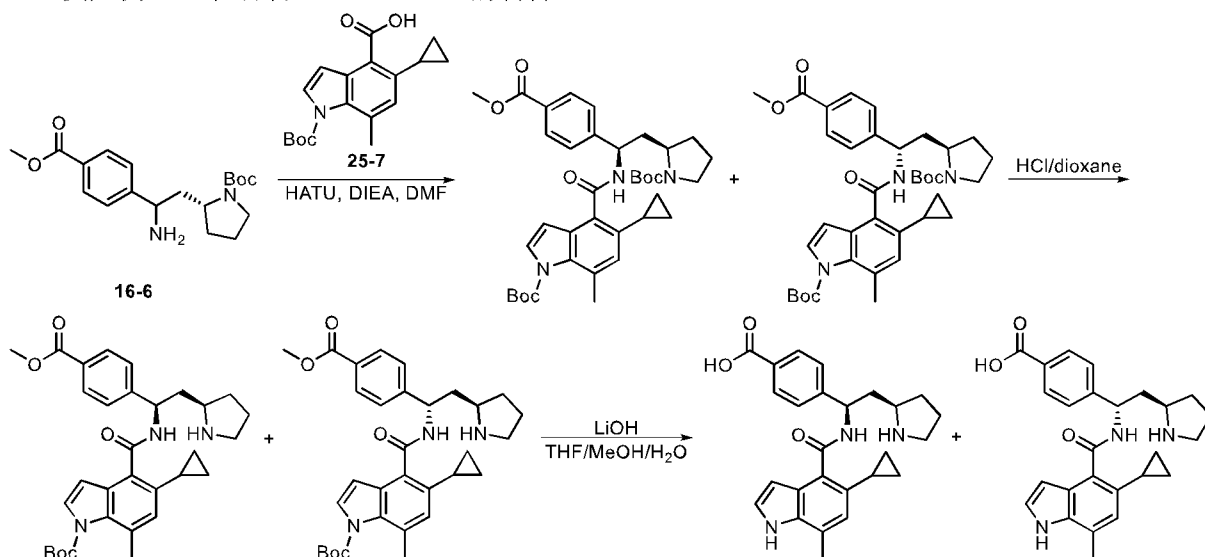
步骤 1: 将化合物 24-5 (150 mg, 0.28 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 随后加入醋酸 (1 滴) 和环丙胺 (48.06 mg, 0.84 mmol), 室温搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (31.84 mg, 0.84 mmol), 反应在室温下搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水 (10 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 40%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 29-1。MS m/z (ESI): = 576.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 29-1 (55 mg, 0.10 mmol) 溶于四氢呋喃 (0.5 mL)、甲醇 (0.5 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 加入氢氧化锂 (32 mg), 加热至 60 °C 搅拌反应 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 29-P1。MS m/z (ESI): = 462.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.035 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.89 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.79 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H), 0.43 (s, 2H), 0.27 (s, 2H)。

得到化合物 29-P2。MS m/z (ESI): = 462.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.219 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.57 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 4H), 1.89 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 0.39 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 0.26

(d, $J = 3.5$ Hz, 2H)。

实施例 30: 化合物 30-P1、30-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 16-6 (288 mg, 0.83 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 加入化合物 25-7 (130 mg, 0.41 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (156.74 mg, 0.41 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.14 mL, 0.82 mmol), 25 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。向体系中加入水 (30 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (2 × 30 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 25% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 30-1-P1 (MS m/z (ESI): = 646.1 [M+H]⁺, 保留时间: 1.425 min) 和 30-1-P2 (MS m/z (ESI): = 646.1 [M+H]⁺, 保留时间: 1.417 min)。

步骤 2: 将化合物 30-1-P1 (108 mg, 0.17 mmol) 溶于氯化氢-二氧六环 (2 mL, 4 M) 溶液中, 20 °C 搅拌反应 2 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液浓缩, 得到化合物 30-2-P1。MS m/z (ESI): = 546.1 [M+H]⁺。

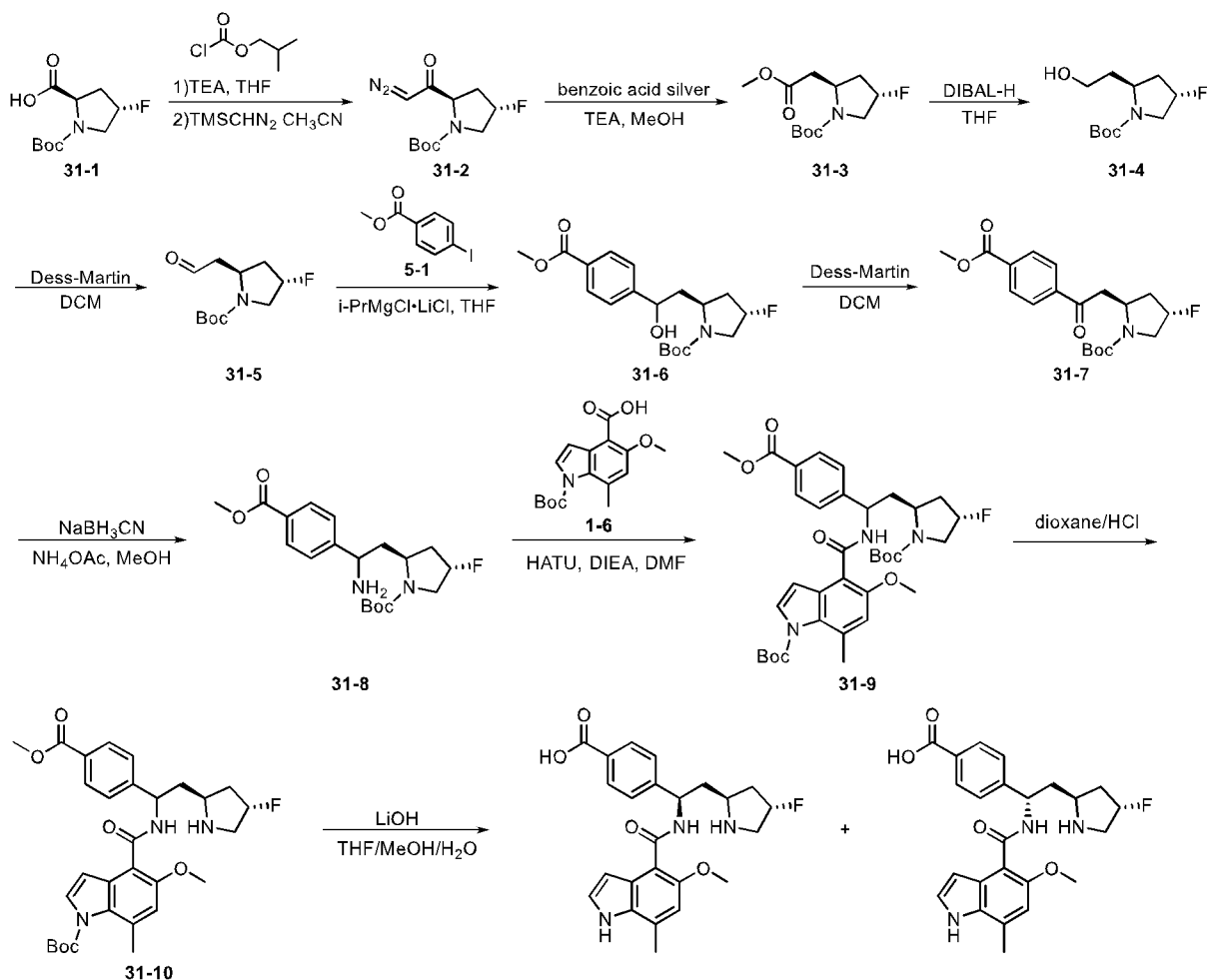
按照由 30-1-P1 制得 30-2-P1 的方法, 由化合物 30-1-P2 得到化合物 30-2-P2。MS m/z (ESI): = 546.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 30-2-P1 (90 mg, 0.16 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 溶液和水 (1 mL) 中, 加入氢氧化锂 (33.6 mg, 0.80 mmol)。在氮气氛围下, 60 °C 搅拌反应 18 小时。通过 LCMS 监测反应。向反应中加入盐酸 (1 N) 使 pH 调至中性, 过滤, 浓缩滤液, 粗品通过反相色谱柱: 20%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 摩尔每升碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 30-P1。MS m/z (ESI): = 432.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.12 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.22 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 0.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)。

按照由 30-2-P1 制得 30-P1 的方法, 由化合物 30-2-P2 得到化合物 30-P2。

MS m/z (ESI): = 432.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.22 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.12-3.07 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 0.75-0.69 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)。

实施例 31: 化合物 31-P1、31-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 31-1 (3.40 g, 14.58 mmol) 和三乙胺 (2.43 mL, 17.50 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中, 0 °C 下加入氯甲酸异丁酯 (2.09 mL, 16.04 mmol), 冰浴下搅拌 1 小时。过滤, 浓缩, 粗品中依次加入乙腈 (40 mL) 和三甲基硅烷化重氮甲烷的己烷溶液 (36.45 mL, 72.90 mmol, 2 M), 常温搅拌 17 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。将反应液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 31-2。MS m/z (ESI): = 280.1 [M+Na]⁺。

步骤 2: 将化合物 31-2 (1.6 g, 6.22 mmol)、苯甲酸银 (286 mg, 1.24 mmol) 和三乙胺 (63 mg, 0.62 mmol) 溶于甲醇 (30 mL), 加热至 60 °C 搅拌 2 小时。将反应液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 31-3。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.06 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 1H), 3.99-3.69 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49-3.25 (m, 1H), 3.08-2.79 (m, 1H), 2.62-2.37 (m, 2H), 2.11-1.75 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

步骤 3: 将化合物 31-3 (570 mg, 2.18 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 在 -78 °C 下, 缓慢滴加二异丁基氢化铝的己烷溶液 (6.54 mL, 6.54 mmol, 1 M), 体系移至冰浴下搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。反应液用水 (1 mL) 淬灭, 冰浴下搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤液浓缩, 得到化合物 31-4。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.07 (m, 1H), 4.36-4.15 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 20.5, 12.7$ Hz, 1H), 3.70-3.48 (m, 2H), 3.41-2.94 (m, 2H), 2.53-2.31 (m, 1H), 1.98-1.64 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

步骤 4: 将化合物 31-4 (450 mg, 1.93 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 加入戴斯-马丁氧化剂 (982 mg, 2.32 mmol), 常温搅拌 2 小时, 通过 TLC 监测反应。反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 31-5。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.71 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.00-3.67 (m, 1H), 3.50-3.23 (m, 1H), 3.14-2.89 (m, 1H), 2.76-2.43 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

步骤 5: 将化合物 5-1 (250 mg, 1.08 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 溶液中, 在 -40 °C 下缓慢滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液 (1.00 mL, 1.30 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 加入化合物 31-5 (250 mg, 1.08 mmol) 并在 -40 °C 下继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液 (2 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3 × 40 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品

通过硅胶色谱柱：2%-33%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 31-6。MS m/z (ESI): = 390.2 $[M+Na]^+$ 。

步骤 6：将化合物 31-6 (234 mg, 0.64 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)溶液中，加入戴斯-马丁氧化剂 (540 mg, 1.27 mmol)，常温搅拌 2 小时。通过 TLC 监测反应。反应液过滤，滤液浓缩，粗品通过硅胶色谱柱：2%-33%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 31-7。MS m/z (ESI): = 388.2 $[M+Na]^+$ 。

步骤 7：将化合物 31-7 (165 mg, 0.45 mmol)、乙酸铵(174 mg, 2.26 mmol)和氰基硼氢化钠(142 mg, 2.26 mmol)溶于甲醇(8 mL)中，油浴加热至 80 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液浓缩，粗品通过硅胶色谱柱：5%-20%甲醇/二氯甲烷梯度纯化，得到化合物 31-8。MS m/z (ESI): = 367.4 $[M+H]^+$ 。

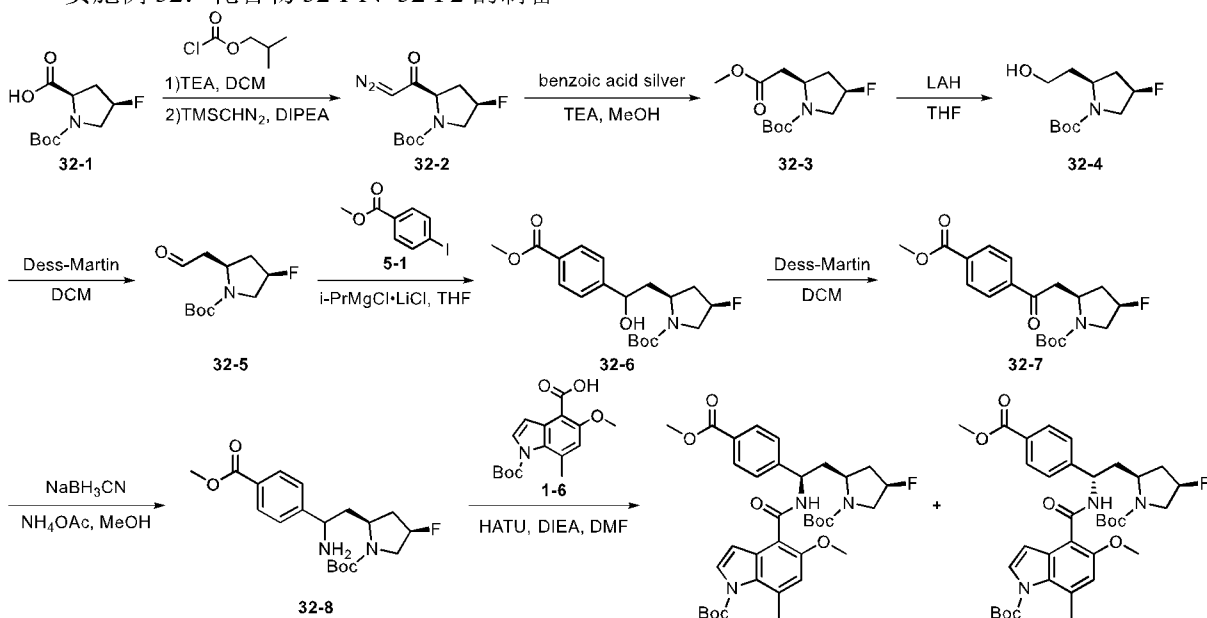
步骤 8：将化合物 1-6 (121 mg, 0.40 mmol)和 31-8 (145 mg, 0.40 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL)中，然后加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(150 mg, 0.39 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.20 mL, 1.18 mmol)。室温搅拌反应 18 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液浓缩，粗品通过硅胶色谱柱：2%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到 31-9。MS m/z (ESI): = 654.4 $[M+H]^+$ 。

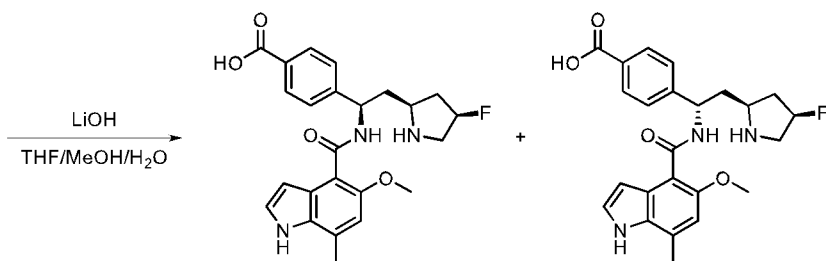
步骤 9：将化合物 31-9 (130 mg, 0.20 mmol)溶于氯化氢-二氧六环(5 mL, 4 M)溶液中，室温搅拌反应 1 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液浓缩，得到化合物 31-10。MS m/z (ESI): = 554.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 10：将化合物 31-10 (120 mg)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中，加入氢氧化锂(23 mg, 0.55 mmol)，加热至 60 °C 搅拌反应 3 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液用盐酸(1 M)调节 pH 值至中性，浓缩，粗品通过反相色谱柱：15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化，得到化合物 31-P1。HPLC (测定条件三) 保留时间：2.225 min。MS m/z (ESI): = 440.3 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.13-8.03 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.60-5.36 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73-3.59 (m, 2H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.19-1.95 (m, 1H)。

得到化合物 31-P2。HPLC (测定条件三) 保留时间：2.467 min。MS m/z (ESI): = 440.3 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.12-7.90 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.57-5.38 (m, 2H), 4.14-4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78-3.63 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.19-1.96 (m, 1H)。

实施例 32：化合物 32-P1、32-P2 的制备





步骤 1: 将化合物 32-1 (13 g, 55.79 mmol)和三乙胺(16.9 g, 167.38 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 0 °C 下缓慢加入氯甲酸异丁酯(11.4 g, 83.7 mmol), 室温搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入冰水淬灭, 用二氯甲烷(2×250 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(250 mL)洗涤, 干燥并浓缩得到粗品。向粗品中加入三甲基硅烷化重氮甲烷的己烷溶液(140 mL, 280.0 mmol, 2 M)和 *N,N*-二异丙基乙胺(11.2 g, 11.58 mmol), 40 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水淬灭, 用二氯甲烷(2×250 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(250 mL)洗涤, 滤液浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 32-2。MS *m/z* (ESI): = 258.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 32-2 (1.2 g, 4.66 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(1.41 g, 14 mmol)和苯甲酸银(107 mg, 0.46 mmol), 室温搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(50 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 32-3。MS *m/z* (ESI): = 262.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.42-5.16 (m, 1H), 4.14 (td, *J* = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 3.63-3.42 (m, 5H), 2.80 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.44-2.14 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.40 (s, 9H)。

步骤 3: 将化合物 32-3 (600 mg, 2.30 mmol)溶于四氢呋喃(8 mL)中, 0 °C 下缓慢加入四氢铝锂的四氢呋喃溶液(6.9 mL, 6.9 mmol, 1 N), 0 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入冰水(0.5 mL)淬灭, 再加入无水硫酸钠, 过滤, 用甲醇洗涤滤饼, 浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 32-4。MS *m/z* (ESI): = 234.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.25 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.65-3.38 (m, 4H), 2.05 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.40 (s, 9H)。

步骤 4: 将化合物 32-4 (150 mg, 0.64 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)中, 0 °C 下加入戴斯-马丁氧化剂(390 mg, 0.96 mmol), 室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 并用二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 32-5。MS *m/z* (ESI): = 232.1 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 5-1 (199 mg, 0.76 mmol)溶于四氢呋喃(4 mL)中, -78 °C 下缓慢加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(0.6 mL, 0.78 mmol, 1.3 M), -78 °C 搅拌 30 分钟后, 加入化合物 32-5 (117 mg, 0.51 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 32-6。MS *m/z* (ESI): = 368.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 5.43 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 53.4 Hz, 1H), 4.77-4.60 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 3.51 (m, 2H), 2.26-1.94 (m, 3H), 1.38 (s, 10H)。

步骤 6: 将化合物 32-6 (130 mg, 0.35 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)中, 0 °C 下加入戴斯-马丁氧化剂(214.4 mg, 0.53 mmol), 室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 并用二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 32-7。MS *m/z* (ESI): = 366.1 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 32-7 (120 mg, 0.33 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入醋酸铵(329 mg, 3.96 mmol)和氰基硼氢化钠(81.84 mg, 1.32 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(5 mL, 1 M)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过反相柱(80 g, C18): 0%-60%水/乙腈梯度纯化, 得到化合物 32-8。MS *m/z* (ESI): = 367.2 [M+H]⁺。

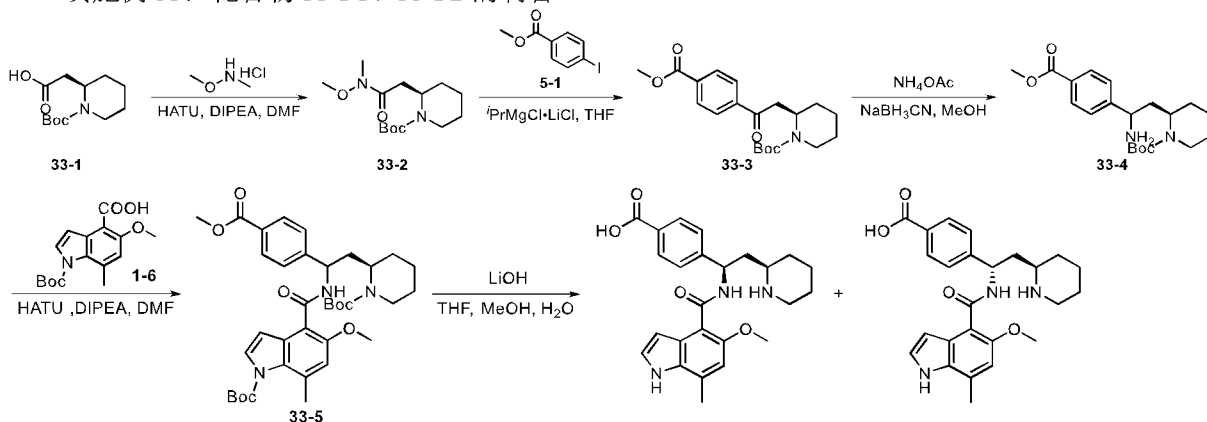
步骤 8: 将化合物 32-8 (50 mg, 0.13 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入化合物 1-6 (42 mg, 0.14 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(78.5 mg, 0.20 mmol)和 *N,N*-

二异丙基乙胺(41.7 mg, 0.41 mmol)。室温搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:30%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到 32-9-P1 (MS m/z (ESI): = 654.3 [M+H]⁺, 保留时间: 1.317 min) 和 32-9-P2 (MS m/z (ESI): = 654.3 [M+H]⁺, 保留时间: 1.383 min)。

5 步骤 9: 将化合物 32-9-P1 (31 mg, 0.047 mmol)溶于四氢呋喃(0.5 mL)、甲醇(0.5 mL)和水(0.5 mL)中,加入氢氧化锂(31 mg, 1.29 mmol),加热至 50 °C 搅拌 16 小时。加入盐酸(2 mL, 6 M), 50 °C 继续搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩,粗品通过反相色谱柱:0%-95%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化,得到化合物 32-P1。MS m/z (ESI): = 440.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.55 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 5.32-5.07 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.05 (dd, *J* = 14.3, 6.7 Hz, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H)。

按照由 32-9-P1 制得 32-P1 的方法,由化合物 32-9-P2 得到化合物 32-P2。MS m/z (ESI): = 440.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 5.35-5.11 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.14-3.04 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.58 (m, 1H)。

实施例 33: 化合物 33-P1、33-P2 的制备



20 步骤 1: 将二甲羟胺盐酸盐 (296 mg, 3.03 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中,室温下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(2.4 g, 5.48 mmol)和二异丙基乙胺(2.1 mL, 12.14 mmol),搅拌 30 分钟后,再加入化合物 33-1 (700 mg, 2.88 mmol),室温下搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(20 mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:40%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 33-2。

30 步骤 2: 将化合物 5-1(786 mg, 3.00 mmol)溶于四氢呋喃(4 mL)中, -78 °C 下缓慢加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(2.3 mL, 2.99 mmol, 1.3 M),搅拌 30 分钟后,加入化合物 33-2 (287 mg, 1.00 mmol), -78 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭,并用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 33-3。MS m/z (ESI): = 362.1 [M+H]⁺。

35 步骤 3: 将化合物 33-3 (270 mg, 0.75 mmol)溶于甲醇(5 mL)中,加入醋酸铵(691 mg, 8.97 mmol)和氨基硼氢化钠(185.4 mg, 2.99 mmol),加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(5 mL, 1 N)淬灭反应,并用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过反相柱(80 g, C18):0%-60%水/乙腈梯度纯化,得到化合物 33-4。MS m/z (ESI): = 363.2 [M+H]⁺。

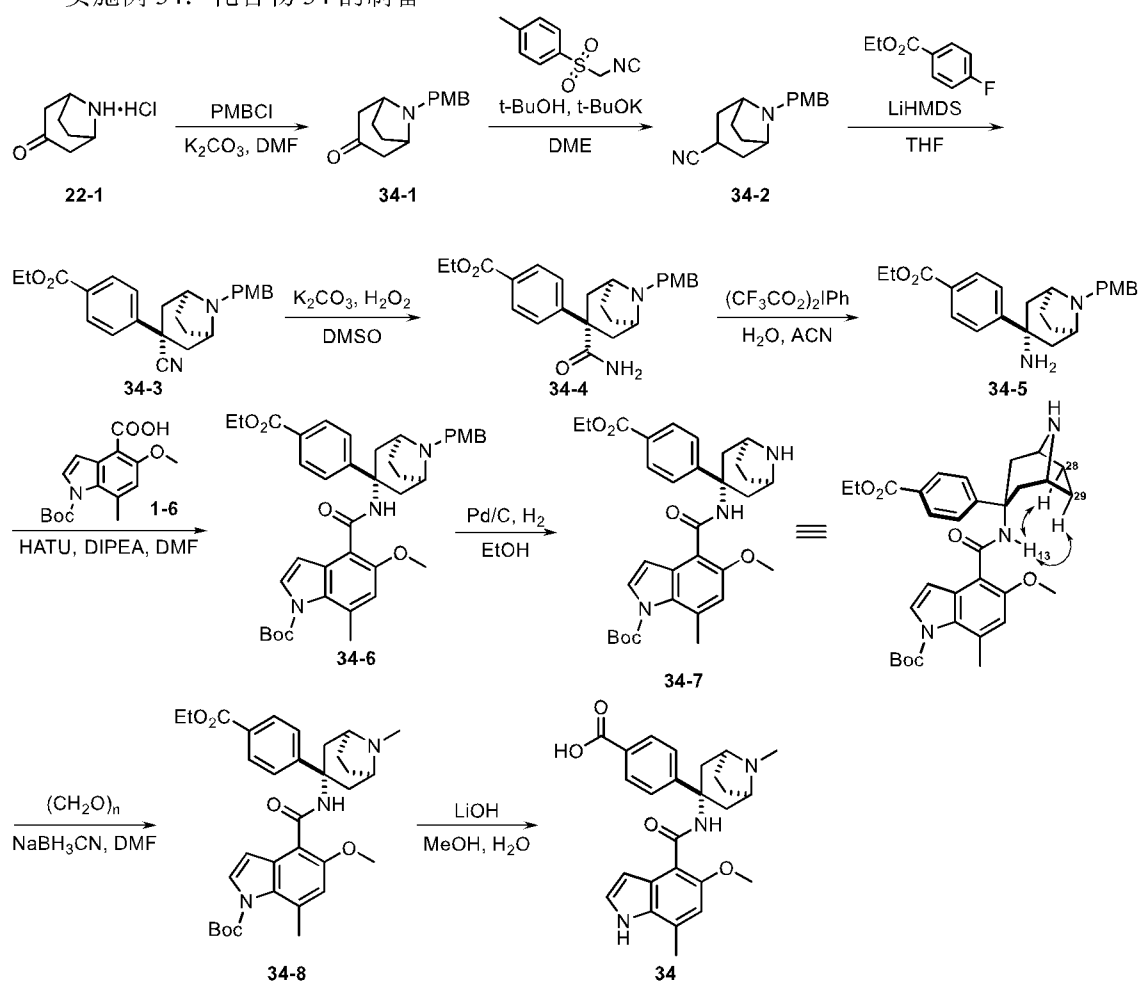
40 步骤 4: 将化合物 33-4 (150 mg, 0.41 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中,依次加入化合物 1-6 (126 mg, 0.41 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(236 mg, 0.62 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(133.6 mg, 1.03 mmol),室温搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:30%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 33-5。MS m/z

(ESI): = 650.3 [M+H]⁺.

步骤 5: 将化合物 33-5 (90 mg, 0.14 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(90 mg, 3.75 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 16 小时。加入盐酸(2 mL, 6 N), 50 °C 继续搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 33-P1。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.997 min。MS m/z (ESI): = 436.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.49 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.65-1.39 (m, 3H)。

得到化合物 33-P2。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.394 min。MS m/z (ESI): = 436.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63-6.50 (m, 1H), 5.52-5.30 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.81 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.91 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.62-1.36 (m, 3H)。

实施例 34: 化合物 34 的制备



步骤 1: 将化合物 22-1 (10 g, 62.26 mmol)和 4-甲氧基苄氯(10.13 mL, 74.71 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(100 mL)中, 加入碳酸钾(25.81 g, 186.78 mmol), 25 °C 搅拌 18 个小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(50 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 34-1。MS m/z (ESI): = 246.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 氮气氛围下将化合物 34-1 (14 g), 对甲基苯磺酰甲基异脲(16.71 g, 85.60 mmol)和叔丁醇(8.13 mL, 85.60 mmol)溶于乙二醇二甲醚(140 mL)中, 0 °C 滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(114.1 mL, 1.0 M, 114.1 mmol), 1 小时后体系升至室温继续搅拌 24 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 34-2。MS m/z (ESI):

= 257.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 34-2 (4.88 g, 19.04 mmol)、对氟苯甲酸乙酯(5.12 mL, 38.07 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)中, 氮气保护于 0 °C 滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(28.6 mL, 1.0 M, 28.6 mmol), 随后体系移至室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-60%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 34-3。MS m/z (ESI): = 405.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 34-3 (1.00 g, 2.47 mmol)和碳酸钾(0.68 g, 4.94 mmol)溶于二甲基亚砜(10 mL)中, 0 °C 滴加 30%的双氧水(1 mL), 随后升至室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 34-4。MS m/z (ESI): = 423.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 34-4 (1.76 g, 4.17 mmol)溶于乙腈(20 mL)和水(20 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(3.58 g, 8.33 mmol), 常温搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(15 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×15 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(18 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 34-5。MS m/z (ESI): = 395.2 [M+H]⁺。

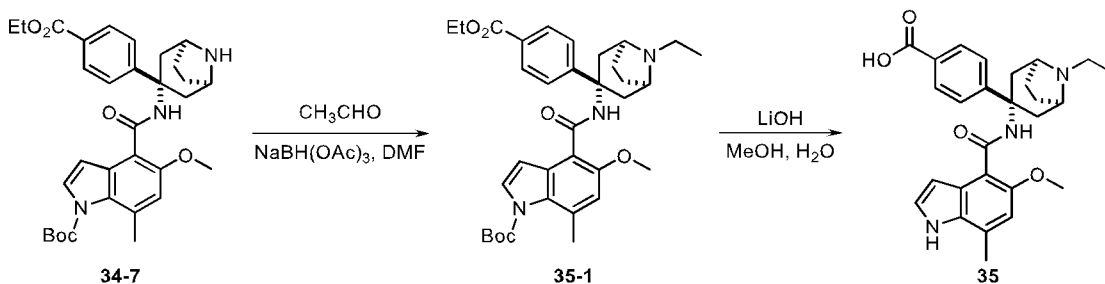
步骤 6: 将化合物 34-5 (900 mg, 2.28 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL), 加入化合物 1-6 (697 mg, 2.28 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(1.19 mL, 6.84 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(867 mg, 2.28 mmol), 室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 34-6。MS m/z (ESI): = 682.4 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 34-6 (950 mg, 1.39 mmol)溶于乙醇(15 mL)中, 加入钨碳(757 mg, 10%), 在氢气氛围下室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤浓缩, 得到化合物 34-7。MS m/z (ESI): = 562.4 [M+H]⁺。化合物 34-7 的相对立体化学通过二维 NOESY 实验确证 (H₁₃ 与 H₂₈/H₂₉ 有 NOE 相关)。

步骤 8: 将化合物 34-7 (50 mg, 0.089 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入多聚甲醛(3 mg, 0.10 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(11 mg, 0.18 mmol), 常温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(15 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×15 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(18 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 34-8。MS m/z (ESI): = 576.2 [M+H]⁺。

步骤 9: 将化合物 34-8 (20 mg, 0.035 mmol)溶于甲醇(1 mL)和水(0.2 mL)中, 加入氢氧化锂(4 mg, 0.10 mmol), 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 34。MS m/z (ESI): = 448.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.60 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (d, *J* = 16.3 Hz, 4H), 1.96 (s, 2H)。

实施例 35: 化合物 35 的制备

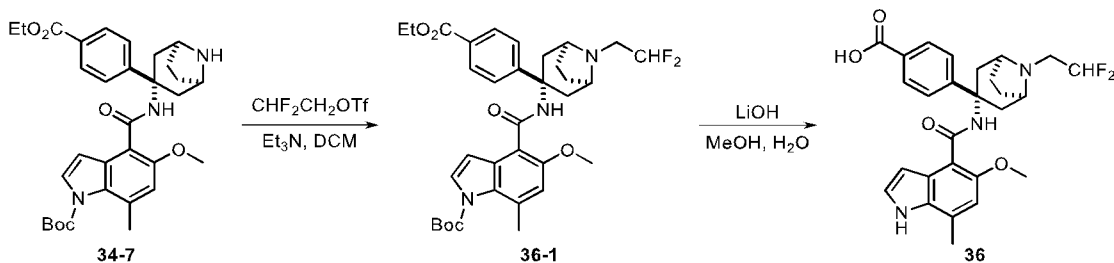


步骤 1: 将化合物 34-7 (130 mg, 0.23 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入乙醛的四氢呋喃溶液(0.09 mL, 5.0 M, 0.45 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(98 mg, 0.46 mmol), 常温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(15 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×15 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(18 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 35-1。MS m/z (ESI): = 590.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 35-1 (120 mg, 0.20 mmol)溶于甲醇(2 mL)和水(0.4 mL)中, 加入氢氧化锂(26

mg, 0.61 mmol), 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 35。MS m/z (ESI): = 462.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 4H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

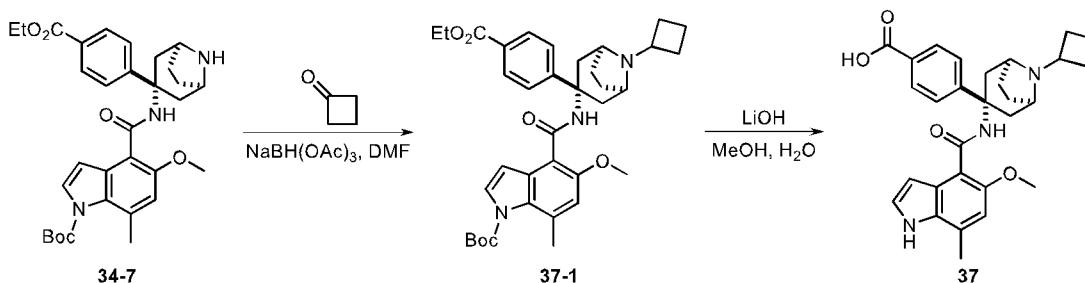
实施例 36: 化合物 36 的制备



步骤 1: 将化合物 34-7 (200 mg, 0.36 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(0.07 mL, 0.53 mmol)和三乙胺(0.10 mL, 0.71 mmol), 常温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(15 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×15 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(18 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 36-1。MS m/z (ESI): = 626.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 36-1 (200 mg, 0.32 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(68 mg, 1.63 mmol), 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.05 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 36。MS m/z (ESI): = 498.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.48 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 3.29-3.14 (m, 2H), 2.81 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (d, J = 10.7 Hz, 2H)。

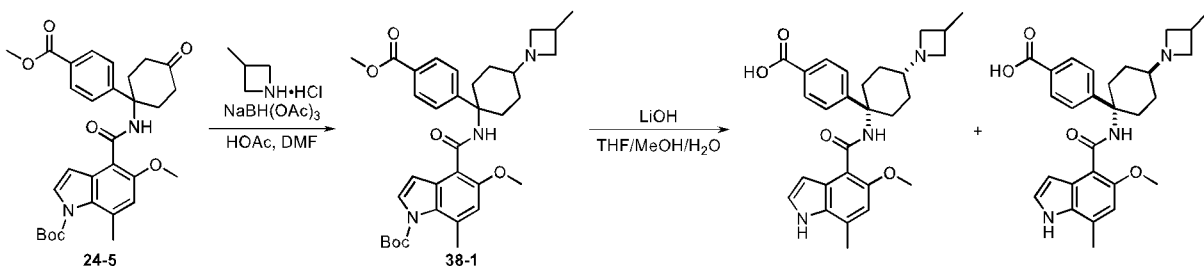
实施例 37: 化合物 37 的制备



步骤 1: 将化合物 34-7 (200 mg, 0.36 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入环丁酮(50 mg, 0.71 mmol), 醋酸(0.1 ml)和三乙氧基硼氢化钠(226 mg, 1.08 mmol), 常温搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(15 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×15 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(18 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 37-1。MS m/z (ESI): = 616.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 37-1 (200 mg, 0.32 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(68 mg, 1.62 mmol), 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 37。MS m/z (ESI): = 488.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.19 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.62-2.52 (m, 5H), 2.35 (q, J = 10.5 Hz, 6H), 1.91 (dq, J = 19.1, 10.1, 9.6 Hz, 2H)。

实施例 38: 化合物 38-P1、38-P2 的制备

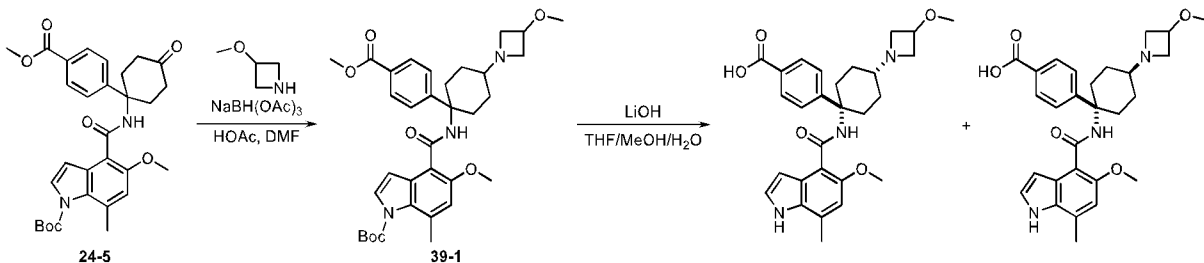


步骤 1: 将化合物 24-5 (1.00 g, 1.87 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(12 mL)中, 加入醋酸 (5 滴) 和 3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(604 mg, 5.61 mmol), 常温搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.2 g, 5.61 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(60 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯 (3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-25%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 38-1。MS *m/z* (ESI): = 590.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 38-1 (953 mg, 1.62 mmol) 溶于四氢呋喃(4 mL)、甲醇(4 mL)和水(4 mL)中, 加入氢氧化锂(340 mg, 8.1 mmol), 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液浓缩。粗品通过反相色谱柱: 12%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 38-P1。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.095 min。MS *m/z* (ESI): = 476.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.60 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47-2.46 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.38 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

得到化合物 38-P2。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.244 min。MS *m/z* (ESI): = 476.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.28-3.27 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 39: 化合物 39-P1、39-P2 的制备



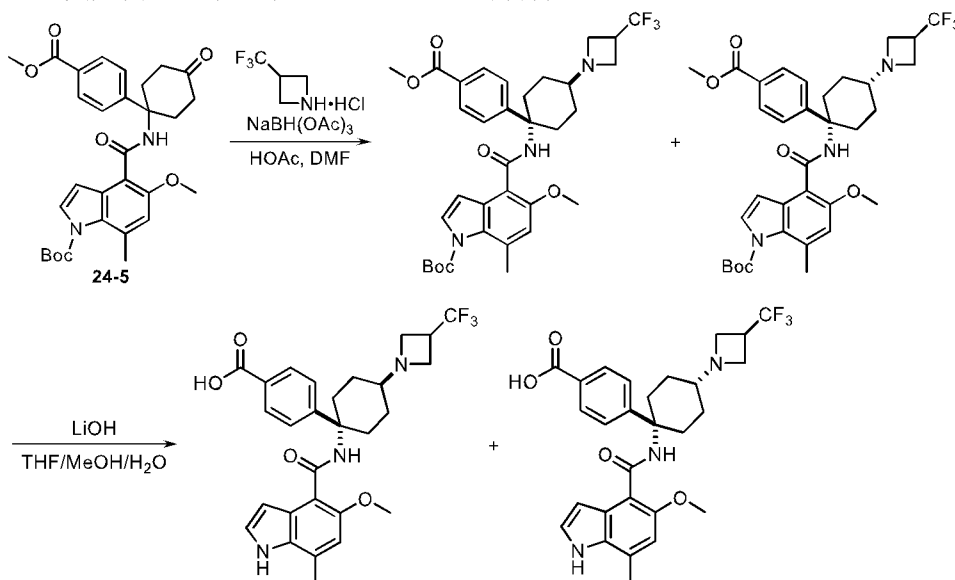
步骤 1: 将化合物 24-5 (500 mg, 0.94 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 加入醋酸 (3 滴) 和 3-甲氧基-氮杂环丁烷(244 mg, 2.81 mmol), 常温搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(595 mg, 2.81 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(30 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 39-1。MS *m/z* (ESI): = 606.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 39-1 (304 mg, 0.50 mmol) 溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(106 mg, 2.5 mmol), 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液浓缩。粗品通过反相色谱柱: 12%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 39-P1。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.961 min。MS *m/z* (ESI): = 492.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.64 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.51 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.45 (q, *J* = 11.4, 11.0 Hz, 2H)。

得到化合物 39-P2。MS *m/z* (ESI): = 492.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.793 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.54 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.97 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 4H)。

1.77 (t, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.51 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H)。

实施例 40: 化合物 40-P1、40-P2 的制备

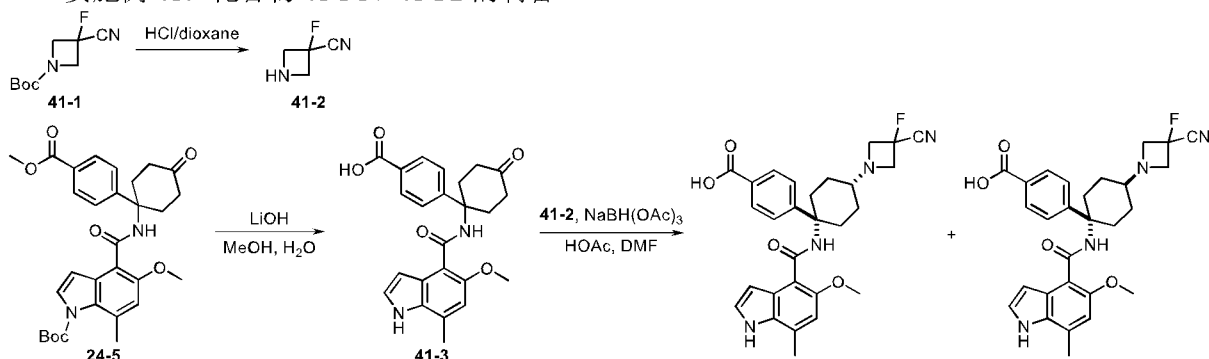


5 步骤 1: 将化合物 24-5 (200 mg, 0.37 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 加入醋酸 (2 滴) 和 3-三氟甲基-氮杂环丁烷盐酸盐(181 mg, 1.12 mmol), 常温搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(238 mg, 1.12 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 40-1-P1, MS m/z (ESI): = 644.5 [M+H]⁺; 得到化合物 40-1-P2。MS m/z (ESI): = 644.5 [M+H]⁺。

10 步骤 2: 将化合物 40-1-P1 (79 mg, 0.12 mmol) 溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(26 mg, 0.59 mmol), 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 40-P1 (MS m/z (ESI): = 530.8 [M+H]⁺, 保留时间: 1.028 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.51 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 4H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 2H)。

20 参考 40-1-P1 制得 40-P1 的方法, 由化合物 40-1-P2 得到化合物 40-P2 (MS m/z (ESI): = 530.5 [M+H]⁺, 保留时间: 1.024 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.54 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.46-1.33 (m, 2H)。

实施例 41: 化合物 41-P1、41-P2 的制备



25 步骤 1: 将化合物 41-1 (200 mg, 1.00 mmol) 溶于氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(5 mL, 4 M)中, 冰浴下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩得到化合物 41-2。MS m/z (ESI): = 101.1 [M+H]⁺。

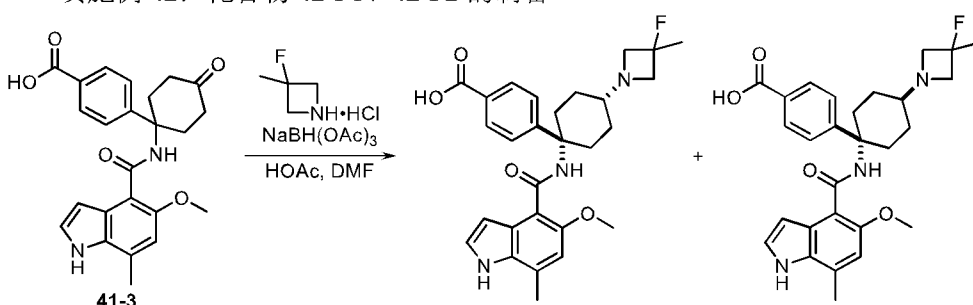
步骤 2: 将化合物 24-5 (1.50 g, 2.81 mmol) 溶于甲醇(10 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(589

mg, 14.03 mmol), 70 °C 搅拌反应 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至弱酸性, 过滤, 得到化合物 41-3。MS m/z (ESI): = 421.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 41-3 (420 mg, 1.00 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入化合物 41-2 (100 mg), 醋酸(0.5 mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(635 mg, 3 mmol), 常温搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(15 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3x15 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(18 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 41-P1。HPLC (测定条件三) 保留时间: 3.342 min。MS m/z (ESI): = 505.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.54 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (dd, *J* = 14.3, 9.6 Hz, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 2H)。

得到化合物 41-P2。HPLC (测定条件三) 保留时间: 3.969 min。MS m/z (ESI): = 505.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.50 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (dd, *J* = 15.4, 9.2 Hz, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 5H), 1.80 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H)。

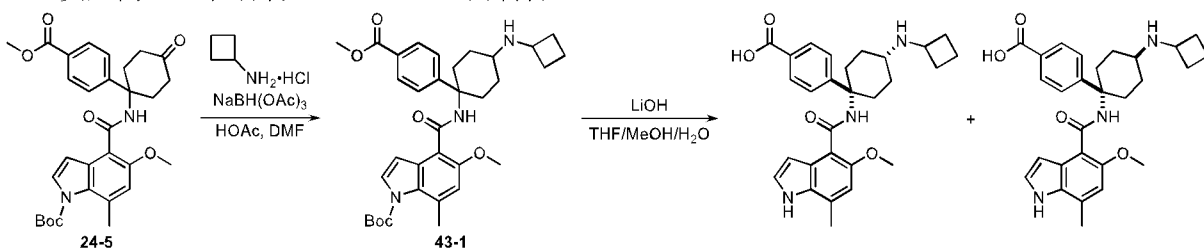
实施例 42: 化合物 42-P1、42-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 41-3 (200 mg, 0.48 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 依次加入 3-氟-3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(127 mg, 1.43 mmol)、醋酸(60 mg, 1.00 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(301 mg, 1.43 mmol), 25 °C 搅拌反应 18 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 10%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 42-P1。MS m/z (ESI): = 494.8 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间: 2.127 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.82 (s, 1H), 11.04 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.30 (dd, *J* = 12.9, 8.2 Hz, 2H), 3.12 (dd, *J* = 21.9, 7.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 4H), 1.52 (d, *J* = 22.4 Hz, 3H), 1.44 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H)。

得到化合物 42-P2。MS m/z (ESI): = 494.8 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间: 2.562 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.84 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 15.1, 8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.42 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.52-4.24 (m, 4H), 3.88 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.72-3.60 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43-2.17 (m, 4H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.81-1.57 (m, 5H)。

实施例 43: 化合物 43-P1、43-P2 的制备

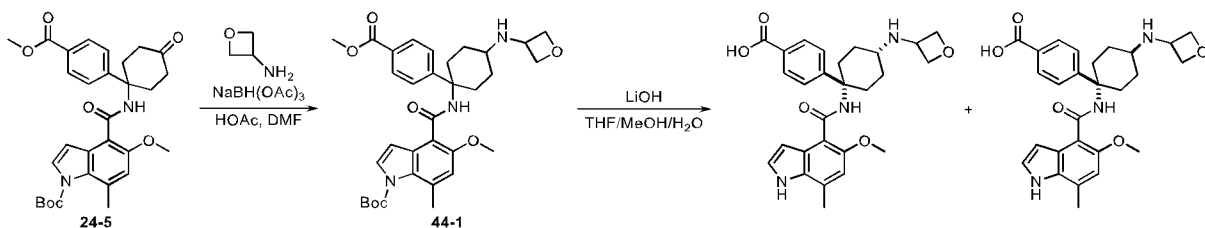


步骤 1: 将化合物 24-5 (120 mg, 0.22 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 加入醋酸 (2 滴) 和环丁基胺盐酸盐(72 mg, 0.67 mmol), 常温搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(143 mg, 0.67 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3x50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过反相色谱柱: 5%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 43-1。MS m/z (ESI): = 590.9 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 43-1 (107 mg, 0.18 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(77 mg, 1.81 mmol), 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 43-P1。MS m/z (ESI): = 476.8 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.240 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.61 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 6H), 1.62-1.48 (m, 4H)。

得到化合物 43-P2。MS m/z (ESI): = 476.8 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.439 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.55 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.89 (dd, *J* = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 4H), 1.91-1.73 (m, 4H), 1.66-1.49 (m, 4H)。

实施例 44: 化合物 44-P1、44-P2 的制备

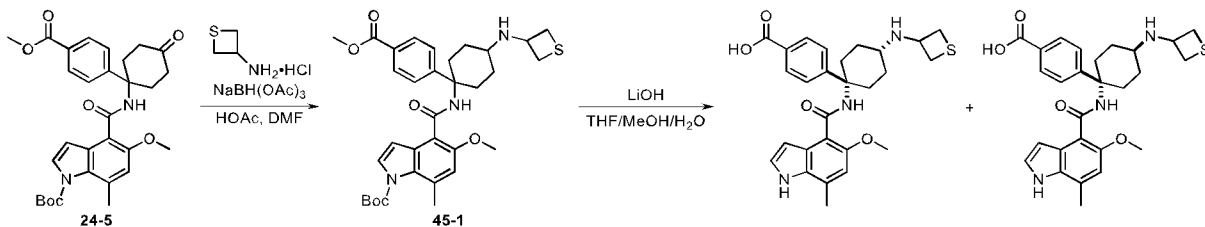


步骤 1: 将化合物 24-5 (300 mg, 0.56 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入醋酸 (2 滴) 和 3-氧杂环丁胺(123 mg, 1.68 mmol), 常温搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(357 mg, 1.68 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 3%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 44-1。MS m/z (ESI): = 592.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 44-1 (270 mg, 0.46 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(93 mg, 2.28 mmol), 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液浓缩。粗品通过反相色谱柱: 12%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 44-P1。MS m/z (ESI): = 478.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.721 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.59 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 7.0, 5.9 Hz, 2H), 4.33 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.46-2.38 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 4H), 1.56-1.40 (m, 2H)。

得到化合物 44-P2。MS m/z (ESI): = 478.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.971 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.57-6.51 (m, 1H), 4.64 (dd, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.95 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.76 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.15 (dt, *J* = 24.6, 12.5 Hz, 4H), 1.83 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H)。

实施例 45: 化合物 45-P1、45-P2 的制备



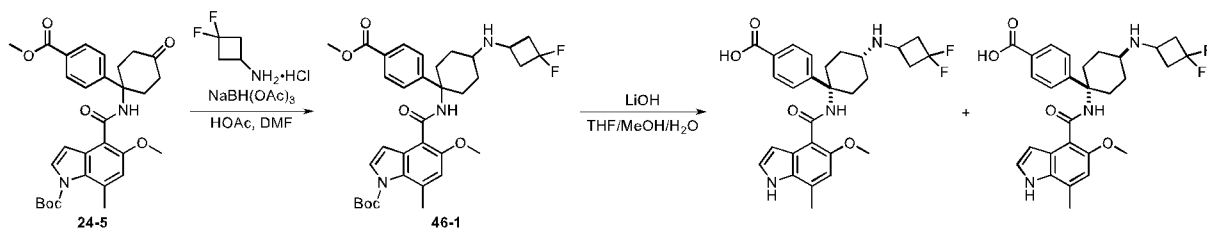
步骤 1: 将化合物 24-5 (300 mg, 0.56 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入醋酸 (1 滴) 和 3-硫杂环丁胺盐酸盐(211 mg, 1.68 mmol), 常温搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(357 mg, 1.68 mmol), 继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(30 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 45-1。MS m/z (ESI): = 608.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 45-1 (300 mg, 0.49 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加

入氢氧化锂(104 mg, 2.47 mmol), 60 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 45-P1。MS m/z (ESI): = 494.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.154 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.60 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 4H), 2.59 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 12.1 Hz, 4H), 1.55-1.42 (m, 2H)。

得到化合物 45-P2。MS m/z (ESI): = 494.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.386 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.14 (d, *J* = 14.3 Hz, 4H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H)。

实施例 46: 化合物 46-P1、46-P2 的制备

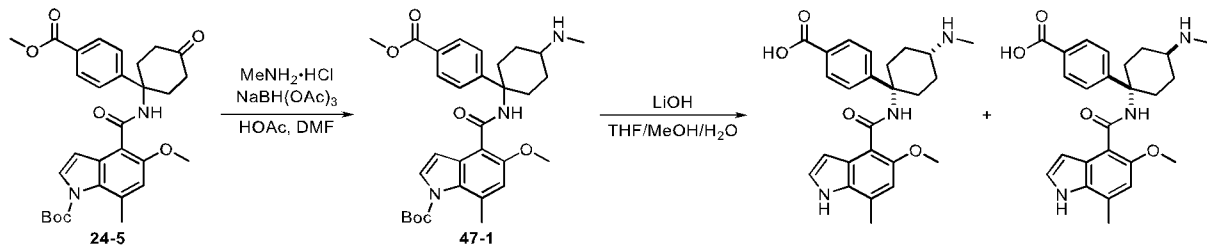


步骤 1: 将化合物 24-5 (120 mg, 0.22 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 加入醋酸 (2 滴) 和 3,3-二氟环丁胺盐酸盐(97 mg, 0.67 mmol), 常温搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(143 mg, 0.67 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 46-1。MS m/z (ESI): = 626.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 46-1 (133 mg, 0.21 mmol) 溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(89 mg, 2.13 mmol), 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 46-P1。MS m/z (ESI): = 512.8 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.401 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.83-1.69 (m, 4H), 1.51 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H)。

得到化合物 46-P2。MS m/z (ESI): = 512.5 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.565 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.57-6.51 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.84-2.71 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 4H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H)。

实施例 47: 化合物 47-P1、47-P2 的制备



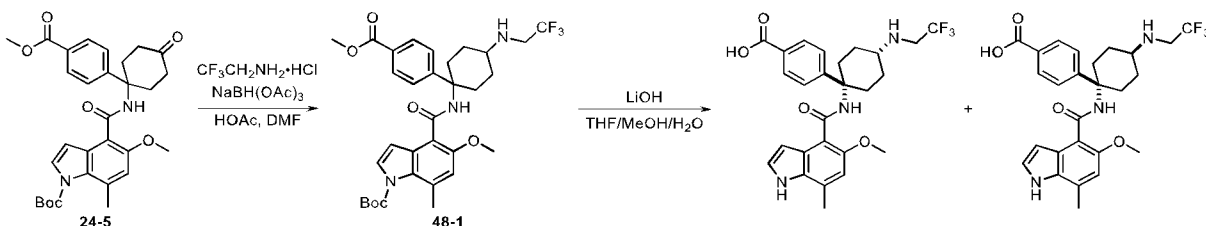
步骤 1: 将化合物 24-5 (500 mg, 0.94 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(6 mL)中, 加入醋酸 (1 滴)、和甲胺盐酸盐(189 mg, 2.81 mmol), 常温搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(595 mg, 2.81 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(30 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 2%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 47-1。MS m/z (ESI): = 550.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 47-1 (107 mg, 0.19 mmol) 溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(343 mg, 8.18 mmol), 60 °C 搅拌反应 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调

节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.05%盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 47-P1。MS m/z (ESI): = 436.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.750 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.64 (br, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.33 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.57 (q, J = 4.6 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.02 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 1.71 (q, J = 12.4 Hz, 2H)。

得到化合物 47-P2。MS m/z (ESI): = 436.3 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.964 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.50-6.42 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H)。

实施例 48: 化合物 48-P1、48-P2 的制备

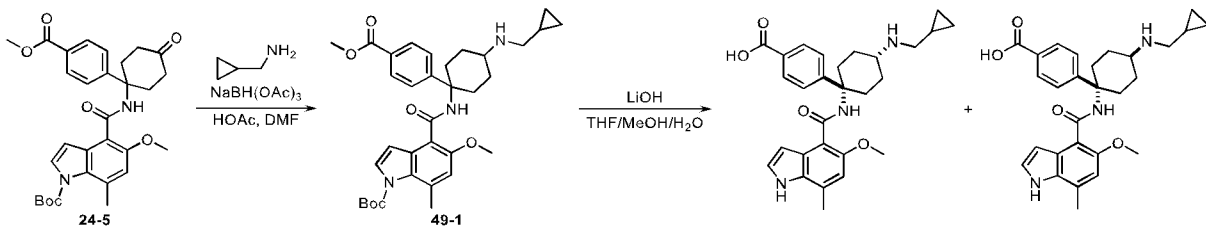


步骤 1: 将化合物 24-5 (150 mg, 0.28 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入醋酸 (1 滴) 和 2,2,2-三氟乙胺盐酸盐 (190 mg, 1.40 mmol), 常温搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (178 mg, 0.84 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (15 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过反相色谱柱: 5%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 48-1。

步骤 2: 将化合物 48-1 (45 mg, 0.073 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL)、甲醇 (1 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入氢氧化锂 (31 mg, 0.73 mmol), 50 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 48-P1。MS m/z (ESI): = 504.5 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.468 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.34-3.22 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.87-1.69 (m, 4H), 1.49 (q, J = 12.3, 11.3 Hz, 2H)。

得到化合物 48-P2。MS m/z (ESI): = 504.3 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.869 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.57-6.51 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 4H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H)。

实施例 49: 化合物 49-P1、49-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 24-5 (300 mg, 0.56 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入醋酸 (1 滴) 和环丙基甲基胺 (120 mg, 1.68 mmol), 常温搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (357 mg, 1.68 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (30 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (3×60 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 3%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 49-1。MS m/z (ESI): = 590.4 [M+H]⁺。

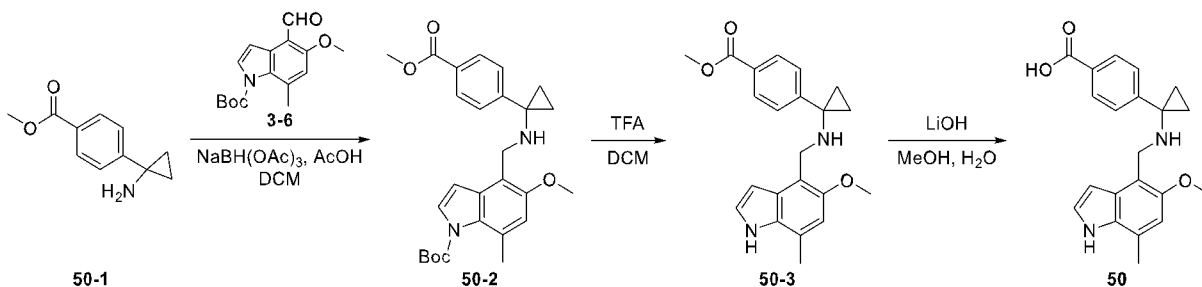
步骤 2: 将化合物 49-1 (280 mg, 0.47 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL)、甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入氢氧化锂 (100 mg, 2.37 mmol), 60 °C 搅拌反应 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 49-P1。MS m/z (ESI): = 476.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.355 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52

(d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.58 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 0.99-0.90 (m, 1H), 0.49-0.40 (m, 2H), 0.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H).

得到化合物 49-P2。MS m/z (ESI): = 476.4 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.467 min。

5 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 1H), 0.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 0.31-0.21 (m, 2H)。

实施例 50: 化合物 50 的制备

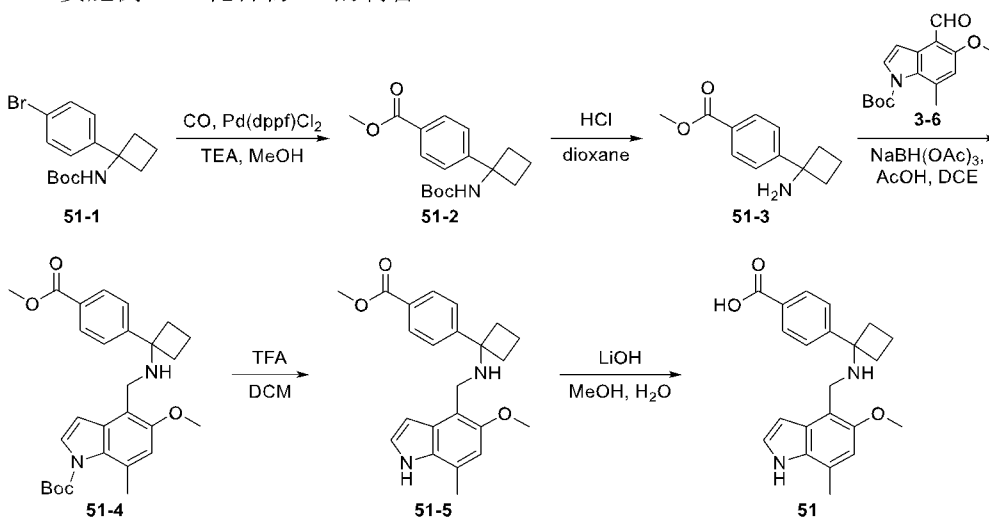


步骤 1: 25 °C下, 将化合物 50-1 (400 mg, 2.09 mmol)和 3-6 (726 mg, 2.51 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 滴加醋酸(0.5 mL), 搅拌 2 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.33 g, 6.28 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 50-2。MS m/z (ESI): = 465.6 $[M+H]^+$ 。

15 步骤 2: 将化合物 50-2 (410 mg, 0.88 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入三氟乙酸(1 mL), 氮气气氛下常温搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。浓缩, 得到化合物 50-3。MS m/z (ESI): = 365.6 $[M+H]^+$ 。

20 步骤 3: 将化合物 50-3 (280 mg, 0.77 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(97 mg, 2.30 mmol), 在氮气氛围下加热至 70 °C搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液通过反相色谱柱: 12%-100%乙腈/缓冲液 (0.225 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 50。MS m/z (ESI): = 351.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.17 (s, 1H), 11.13 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H)。

实施例 51: 化合物 51 的制备



25 步骤 1: 将化合物 51-1 (500 mg, 1.53 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(168 mg, 0.23 mmol)溶于甲醇(15 mL)中, 加入三乙胺(5 mL), 在一氧化碳气体氛围下, 加热至 60 °C搅拌 18 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。浓缩, 加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 51-2。MS m/z (ESI): = 306.4 $[M+H]^+$ 。

30 步骤 2: 在氮气氛围、室温下, 将化合物 51-2 (220 mg, 0.72 mmol)溶于氯化氢的 1,4-二氧六环溶

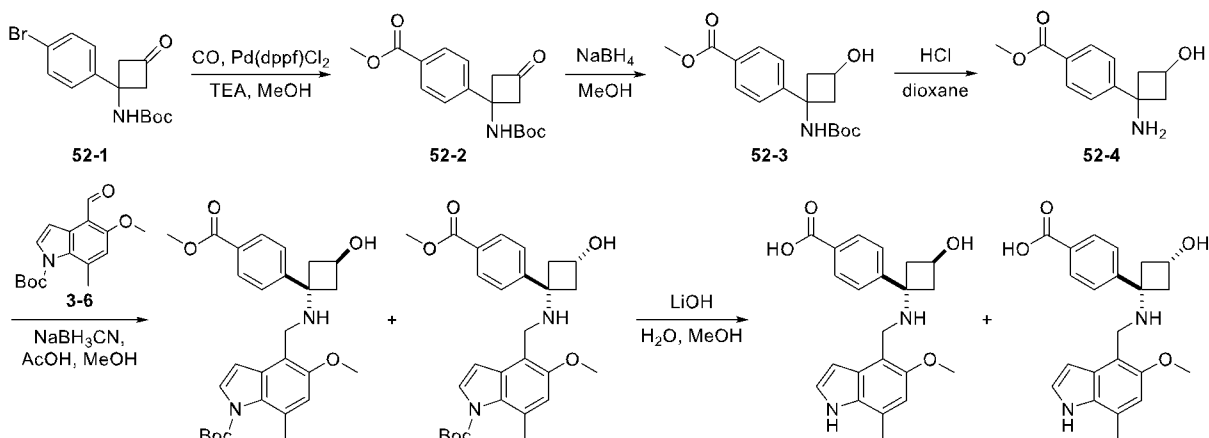
液(3 mL, 4 M)中, 搅拌 18 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 调节 pH 至碱性, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 51-3。MS m/z (ESI): = 206.4 [M+H]⁺。

步骤 3: 25 °C 下, 将化合物 51-3 (130 mg, 0.63 mmol) 和 3-6 (220 mg, 0.76 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷(5 mL)中, 滴加醋酸(0.5 mL), 搅拌 2 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(403 mg, 1.90 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 51-4。MS m/z (ESI): = 479.6 [M+H]⁺。

步骤 4: 氮气氛围、常温下, 将化合物 51-4 (230 mg, 0.48 mmol) 溶于二氯甲烷(2.5 mL)中, 加入三氟乙酸(0.5 mL), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。浓缩, 得到化合物 51-5。MS m/z (ESI): = 379.4 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 51-5 (181 mg, 0.48 mmol) 溶于甲醇(2 mL)和水(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(111 mg, 2.64 mmol), 在氮气氛围下加热至 70 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液通过反相色谱柱: 12%-100% 乙腈/缓冲液 (0.225 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 51。MS m/z (ESI): = 365.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.14 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.73 (dt, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H)。

实施例 52: 化合物 52-P1、52-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 52-1 (950 mg, 2.79 mmol) 溶于甲醇(40 mL)中, 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(102 mg, 0.14 mmol)和三乙胺(5 mL), 在 70 °C、一氧化碳氛围下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 10% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 52-2。MS m/z (ESI): = 320.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 0 °C 下, 将化合物 52-2 (570 mg, 1.78 mmol) 溶于甲醇(6 mL)中, 加入硼氢化钠(81 mg, 2.14 mmol), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入氯化铵水溶液(3 mL)淬灭, 过滤, 浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 52-3。MS m/z (ESI): = 322.4 [M+H]⁺。

步骤 3: 25 °C 下, 将化合物 52-3 (490 mg, 1.52 mmol) 溶于氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(2 mL, 4 M)中, 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品溶于二氯甲烷/甲醇(10 mL, 10/1), 用饱和碳酸氢钠溶液(5 mL)、水(5 mL)和饱和食盐水(5 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 52-4。MS m/z (ESI): = 222.0 [M+H]⁺。

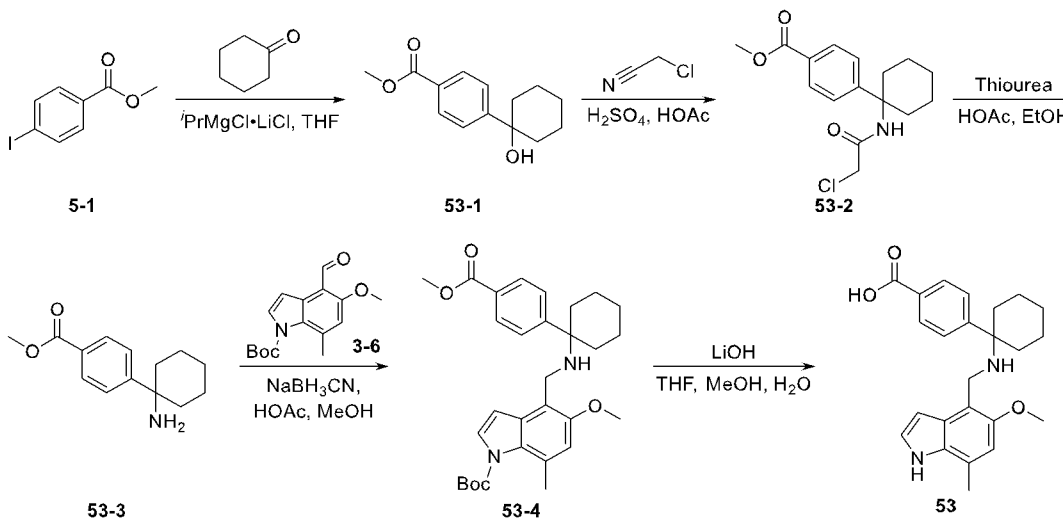
步骤 4: 25 °C 下, 将化合物 52-4 (334 mg, 1.51 mmol) 溶于甲醇(4 mL)中, 加入化合物 3-6 (350 mg, 1.21 mmol)、乙酸(0.01 mL, 0.15 mmol), 搅拌 0.5 小时后, 加入氰基硼氢化钠(143 mg, 2.27 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 加入水(5 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 52-5-P1, MS m/z (ESI): = 495.2 [M+H]⁺, HPLC (测定条件一) 保留时间: 6.332 min; 得到化合物 52-5-P2, MS m/z (ESI): = 495.2 [M+H]⁺, HPLC (测定条件一) 保留时间: 6.403 min。

步骤 5: 将化合物 52-5-P1 (90 mg, 0.18 mmol) 溶于甲醇(3 mL)和水(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(38 mg, 0.91 mmol), 加热至 40 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 52-P1。MS m/z (ESI): = 381.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.95

(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.29 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 2H).

按照由 52-5-P1 制得 52-P1 的方法, 由化合物 52-5-P2 得到化合物 52-P2。MS m/z (ESI): = 381.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.12 (dd, $J = 2.8, 1.9$ Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H)。

实施例 53: 化合物 53 的制备



步骤 1: 将化合物 5-1 (500 mg, 1.91 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 在 -40 °C 滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(1.6 mL, 2.01 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 加入环己酮(281 mg, 2.86 mmol), 5 分钟后升至 0 °C 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-8%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 53-1。MS m/z (ESI): = 235.1 $[M+H]^+$ 。

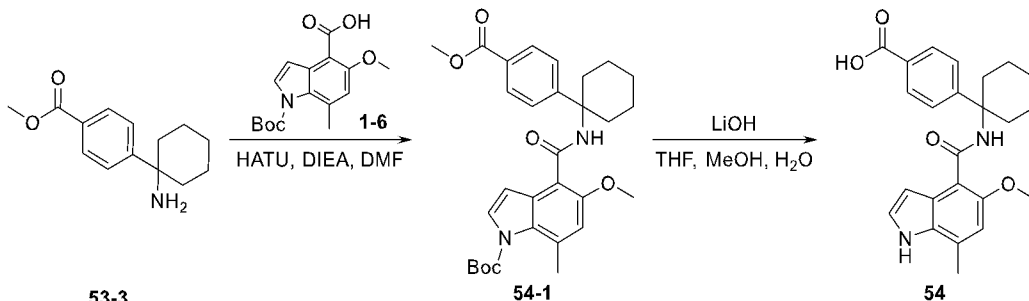
步骤 2: 将化合物 53-1 (700 mg, 2.99 mmol)溶于氯乙腈(7 mL)中, 0 °C 下缓慢滴加浓硫酸(1 mL)和醋酸(1 mL), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 调节体系 pH 至中性, 用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 20%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 53-2。MS m/z (ESI): = 310.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.66 (ddd, $J = 15.1, 11.6, 5.1$ Hz, 3H), 1.57 (td, $J = 9.4, 8.3, 3.8$ Hz, 4H), 1.34-1.25 (m, 1H)。

步骤 3: 将化合物 53-2 (730 mg, 2.36 mmol)溶于乙醇(8 mL)中, 加入硫脲(897 mg, 11.80 mmol)和醋酸 (3 滴), 在 85 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 53-3。MS m/z (ESI): = 217.1 $[M+H-17]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.4 (br, 2H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.94 (t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.47-1.23 (m, 4H)。

步骤 4: 室温下, 将化合物 53-3 (255 mg, 1.09 mmol)溶于甲醇(3 mL)中, 加入化合物 3-6 (348 mg, 1.20 mmol)、氰基硼氢化钠(172 mg, 2.73 mmol)和醋酸 (3 滴), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 53-4。MS m/z (ESI): = 507.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 将化合物 53-4 (433 mg, 0.85 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(180 mg, 4.27 mmol), 在 50 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 53。MS m/z (ESI): = 393.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.08 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.00 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.28-1.11 (m, 3H)。

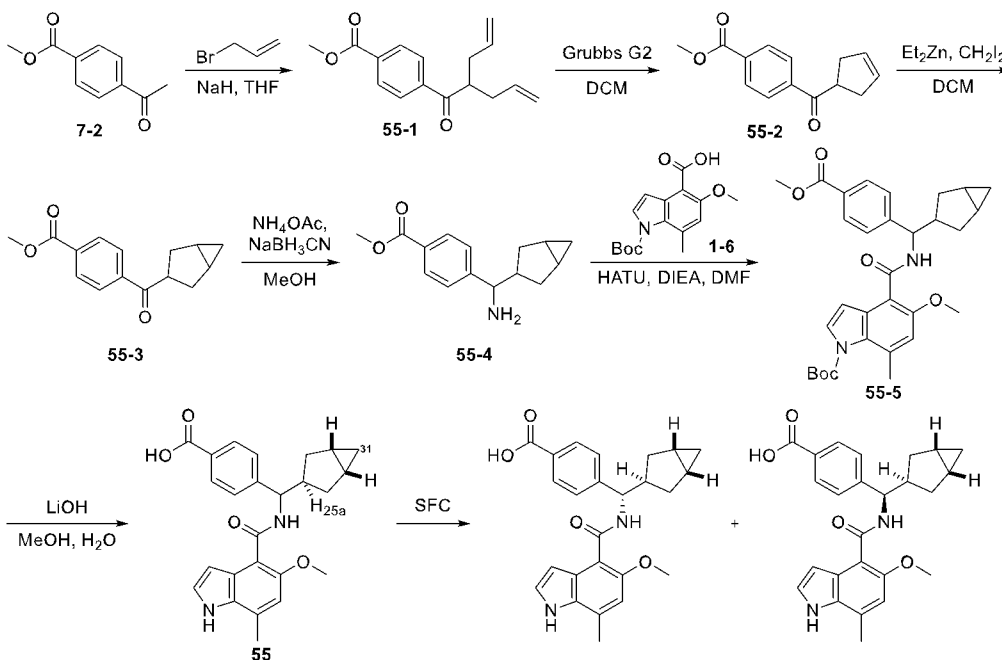
实施例 54: 化合物 54 的制备



步骤 1: 将化合物 53-3 (150 mg, 0.64 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 加入化合物 1-6 (216 mg, 0.71 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(367 mg, 0.96 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(249 mg, 1.93 mmol), 在 50 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(5 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3x5 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 15%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 54-1。MS m/z (ESI): = 521.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.58 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.41 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 10.7 Hz, 5H), 1.61 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 1.58 (s, 9H)。

步骤 2: 将化合物 54-1 (43 mg, 0.083 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL), 甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(17 mg, 0.41 mmol), 在 50 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.1%碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 54。MS m/z (ESI): = 407.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.79 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.31 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 6H)。

实施例 55: 化合物 55、55-P1、55-P2 的制备



步骤 1: 在 -20 °C 下, 将氢化钠(6.73 g, 112.24 mmol, 40%)和化合物 7-2 (10.00 g, 56.11 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(100 mL)中, 搅拌半小时后, 滴加 3-溴丙基-1-烯(9.71 mL, 112.24 mmol), 升温至 20 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(200 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(2 × 200 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 55-1。MS m/z (ESI): = 259.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 55-1 (2.50 g, 9.68 mmol)溶于二氯甲烷(48 mL)中, 加入 1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-(咪唑烷亚基)(二氯苯亚甲基)(三环己基膦)钨(85 mg, 0.10 mmol), 在 40 °C、氮气氛围下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得

到化合物 55-2。MS m/z (ESI): = 231.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 将化合物 55-2 (1.00 g, 4.34 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下缓慢滴加二乙基锌的正己烷溶液(8.69 mL, 8.69 mmol, 1 M), 搅拌 10 分钟后, 加入二碘甲烷(0.70 mL, 8.69 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液, 继续搅拌 5 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(20 mL, 1 N)淬灭, 用二氯甲烷(2×30 mL)萃取, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 55-3。MS m/z (ESI): = 245.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 将化合物 55-3 (800 mg, 3.27 mmol)和乙酸铵(1.26 g, 16.37 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入氰基硼氢化钠(1.03 g, 16.37 mmol), 80 °C 回流搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 55-4。MS m/z (ESI): = 246.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 20 °C 下, 将化合物 55-4 (770 mg, 3.14 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入化合物 1-6 (863 mg, 2.83 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(1.64 mL, 9.42 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(1.43 g, 3.77 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加水(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 55-5。MS m/z (ESI): = 533.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 将化合物 55-5 (1.10 g, 2.07 mmol)溶于甲醇(50 mL)和水(10 mL)中, 加入氢氧化锂(347 mg, 8.26 mmol), 60 °C 下搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 42%-95%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 55。MS m/z (ESI): = 419.2 $[M+H]^+$ 。化合物 55 的相对立体化学通过二维 NOESY 实验确证 (H_{25a} 与 H_{31} 有 NOE 相关, H_{25a} 与 H_{31} 为相对顺式)。

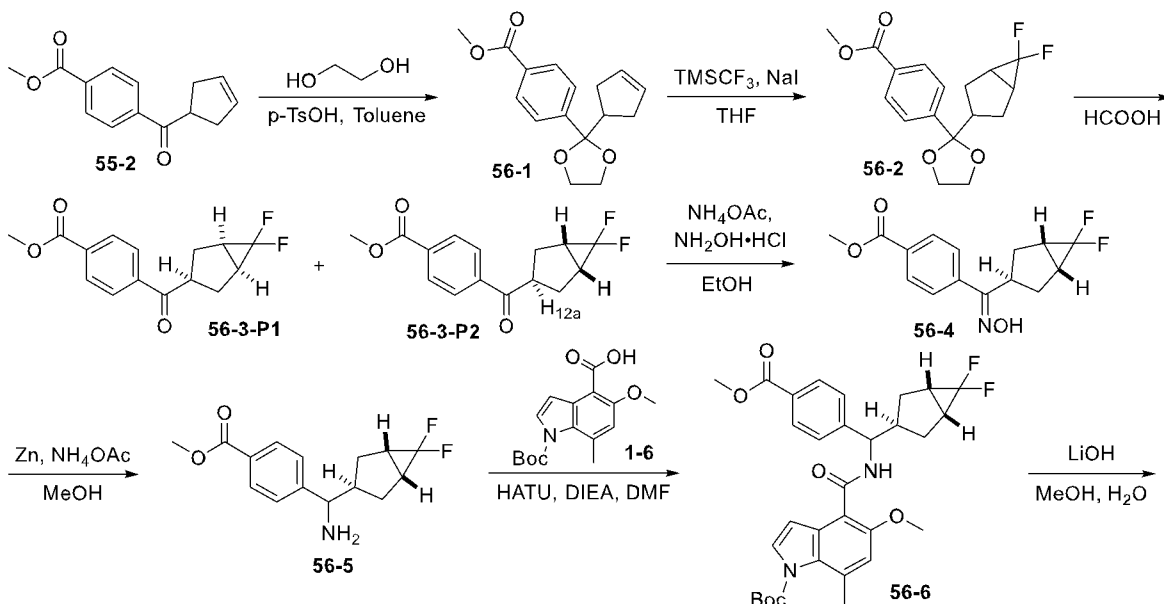
步骤 7: 化合物 55 (100 mg, 0.24 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%碳酸氢铵-异丙醇], 梯度: B%: 30%, 流速: 150 mL/min, 波长: 220 nm), 得到化合物 55-P1 和化合物 55-P2。

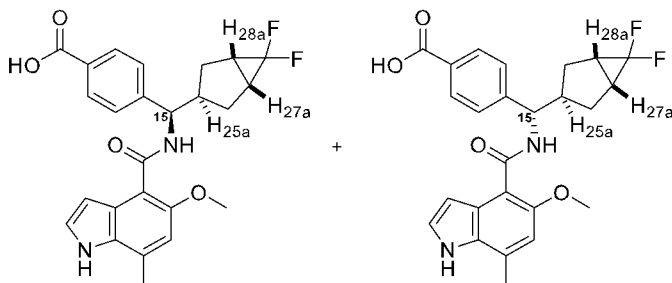
SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak AD, 50×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05%二乙胺-异丙醇], 梯度: B%: 5%-40%; 流速: 3 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 55-P1 保留时间: 0.765 分钟。MS m/z (ESI): = 419.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.14 (dt, J = 17.3, 8.7 Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.50 (dd, J = 12.4, 7.1 Hz, 1H), 1.38-1.24 (m, 2H), 0.32 (dt, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 0.24 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H)。

化合物 55-P2 保留时间: 1.106 分钟。MS m/z (ESI): = 419.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.50 (dd, J = 12.3, 7.1 Hz, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 1H), 0.32 (td, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 0.24 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H)。

实施例 56: 化合物 56-P1、56-P2 的制备





步骤 1: 将化合物 55-2 (680 mg, 2.95 mmol)溶于甲苯(30 mL)中, 加入乙二醇(0.66 mL, 11.81 mmol)和一水合对甲苯磺酸(28 mg, 0.15 mmol), 使用分水器, 回流下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 加入水(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 56-1。MS m/z (ESI): = 275.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 56-1 (500 mg, 1.82 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 加入碘化钠(137 mg, 0.91 mmol)和(三氟甲基)三甲基硅烷(0.67 mL, 4.56 mmol), 80 °C 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 56-2。MS m/z (ESI): = 325.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 20 °C 下, 将化合物 56-2 (500 mg, 1.54 mmol)溶于甲酸(2 mL)中, 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 56-3-P1, MS m/z (ESI): = 281.2 [M+H]⁺; 得到化合物 56-3-P2, MS m/z (ESI): = 281.2 [M+H]⁺, 化合物 56-3-P2 的相对立体化学通过二维 NOESY 实验确证 (H_{12a} 与 F 有 NOE 相关)。

步骤 4: 将化合物 56-3-P2 (140 mg, 0.50 mmol)溶于乙醇(10 mL)中, 加入乙酸钠(193 mg, 2.50 mmol)和盐酸羟胺(174 mg, 2.50 mmol), 100 °C 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 15%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 56-4。MS m/z (ESI): = 296.0 [M+H]⁺。

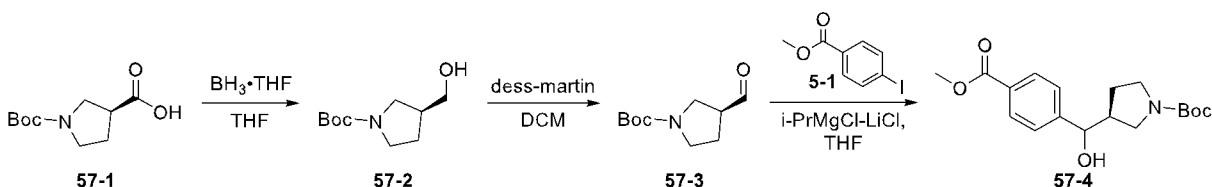
步骤 5: 将化合物 56-4 (140 mg, 0.47 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入乙酸铵(37 mg, 0.47 mmol)和锌粉(155 mg, 2.37 mmol), 80 °C 下搅拌 5 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-20%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 56-5。MS m/z (ESI): = 265.1 [M+H-17]⁺。

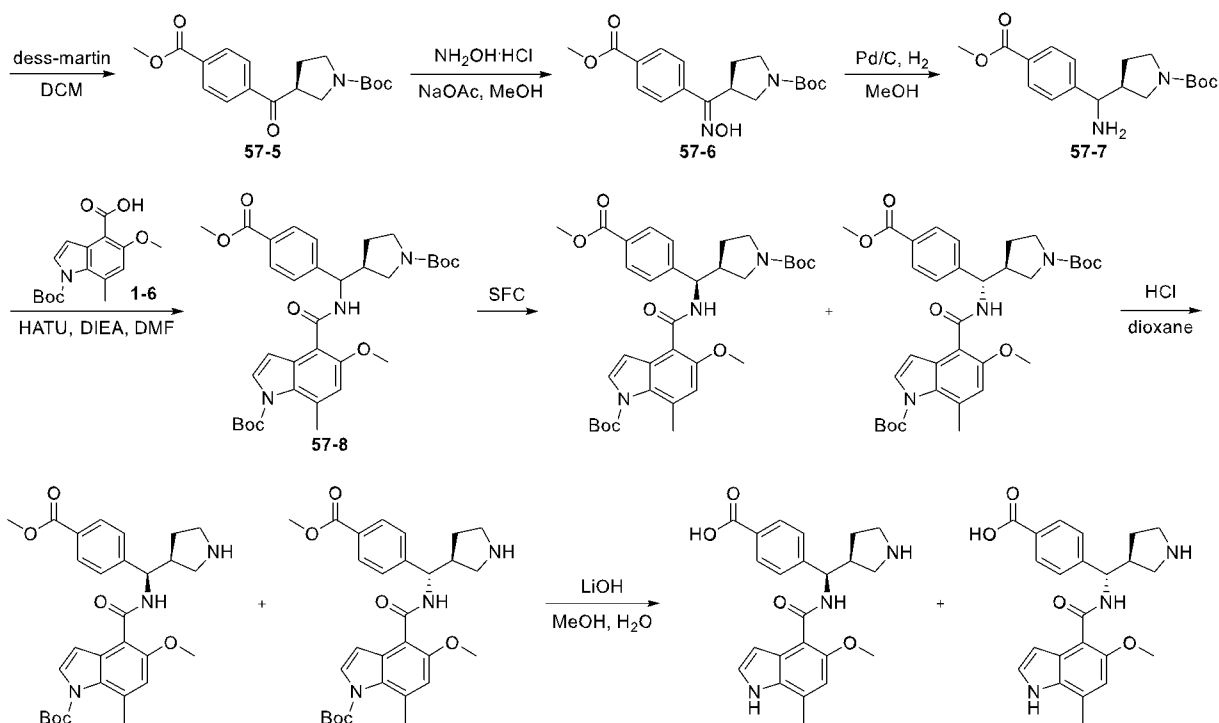
步骤 6: 20 °C 下, 将化合物 56-5 (60 mg, 0.21 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入化合物 1-6 (65 mg, 0.21 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(0.11 mL, 0.64 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(122 mg, 0.32 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 56-6。MS m/z (ESI): = 569.3 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 56-6 (50 mg, 0.088 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(15 mg, 0.35 mmol), 60 °C 下搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 42%-95%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 56-P1。MS m/z(ESI): = 455.0 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.350 min。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 1H)。化合物 56-P1 的相对立体化学通过二维 NOESY 实验确证 (H₁₅ 与 H_{27a} 或 H_{28a} 有 NOE 相关, H₁₅ 与 H_{27a}/H_{28a} 为相对顺式, 即 H_{25a} 与 H_{27a}/H_{28a} 为相对反式)。

得到化合物 56-P2。MS m/z (ESI): = 455.0 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.401 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.64-1.49 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.08-0.88 (m, 3H), 0.73-0.67 (m, 1H)。化合物 56-P2 的相对立体化学通过二维 NOESY 实验确证 (H₁₅ 与 H_{27a} 或 H_{28a} 有 NOE 相关, H₁₅ 与 H_{27a}/H_{28a} 为相对顺式, 即 H_{25a} 与 H_{27a}/H_{28a} 为相对反式)。

实施例 57: 化合物 57-P1、57-P2 的制备





步骤 1: 将化合物 57-1 (1.00 g, 4.65 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中, 0 °C 下滴加硼烷的四氢呋喃溶液(13.9 mL, 13.9 mmol, 1.0 M), 升至室温搅拌 2 小时。0 °C 下, 滴加甲醇(5 mL)淬灭, 浓缩, 得到化合物 57-2。

5 步骤 2: 将化合物 57-2 (900 mg, 4.47 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 0 °C 下加入戴斯-马丁试剂 (3.16 g, 7.45 mmol), 升至室温搅拌 18 小时。通过 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-60%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 57-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.72-3.55 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.38-3.23 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.22-2.01 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

10 步骤 3: 将化合物 5-1 (1.11 g, 4.22 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, -40 °C、氮气氛围下滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(3.9 mL, 5.07 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 滴加化合物 57-3 (840 mg, 4.22 mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL), 继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入氯化铵水溶液 (15 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3x30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-60%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 57-4。MS *m/z* (ESI): = 358.1 [M+Na]⁺。

15 步骤 4: 将化合物 57-4 (980 mg, 2.92 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL)中, 0 °C 下加入戴斯-马丁试剂 (2.48 g, 5.84 mmol), 升至室温搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 57-5。MS *m/z* (ESI): = 356.1 [M+Na]⁺。

20 步骤 5: 将化合物 57-5 (500 mg, 1.50 mmol)、盐酸羟胺(156 mg, 2.25 mmol)和醋酸钠(246 mg, 3.0 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 70 °C 下搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-60%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 57-6。MS *m/z* (ESI): = 371.2 [M+Na]⁺。

步骤 6: 室温下, 将化合物 57-6 (450 mg, 1.16 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入钯碳(80 mg, 10%), 在氢气氛围下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 57-7。MS *m/z* (ESI): = 335.2 [M+H]⁺。

25 步骤 7: 常温下, 将化合物 1-6 (292 mg, 0.96 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(546 mg, 1.44 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.34 mL, 1.91 mmol), 搅拌 1 小时后, 加入化合物 57-7 (320 mg, 0.96 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-80%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 57-8。MS *m/z* (ESI): = 622.3 [M+H]⁺。

30 步骤 8: 化合物 57-8 (500 mg, 0.80 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇, 梯度: B%: 30%), 得到化合物 57-8-P1 和化合物 57-8-P2。

SFC 分析检测方法：色谱柱：ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μm, 流动相：A：二氧化碳，B：乙醇，梯度：B%：30%，梯度流动 2 分钟，流速：150 mL/min，拆分波长 220 nm。

化合物 57-8-P1：保留时间：0.499 分钟，MS m/z (ESI)：= 622.3 [M+H]⁺。

化合物 57-8-P2：保留时间：0.857 分钟，MS m/z (ESI)：= 622.3 [M+H]⁺。

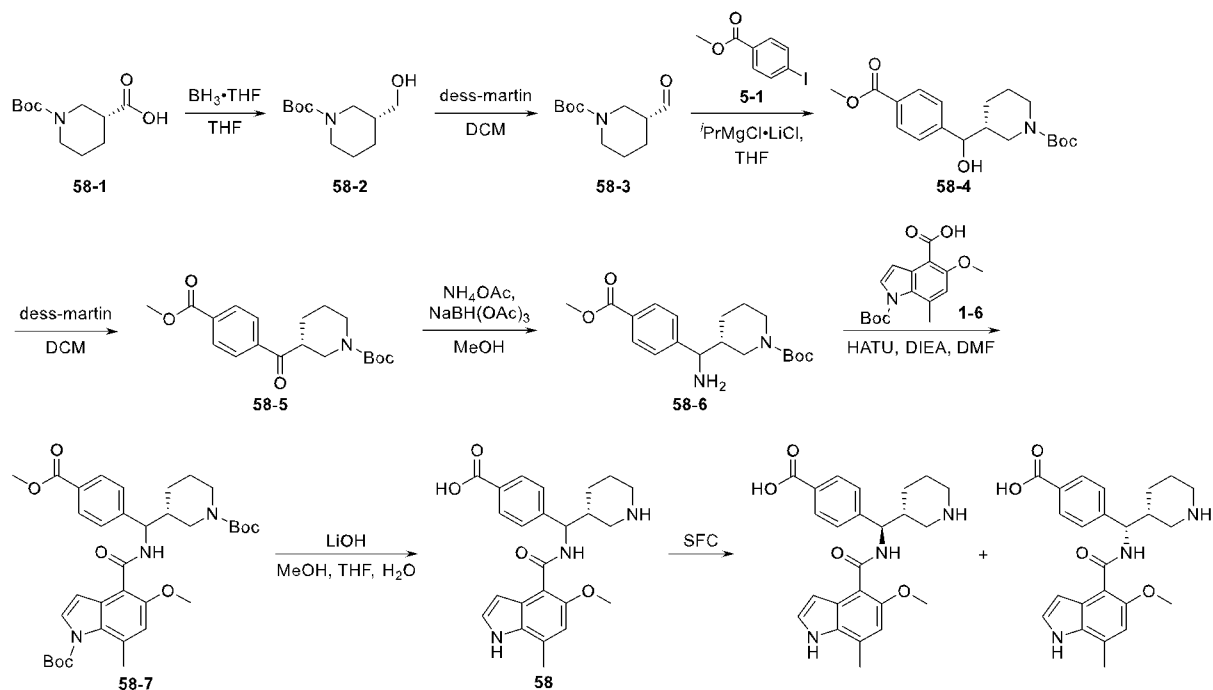
5 步骤 9：25 °C 下，将化合物 57-8-P1 (85 mg, 0.14 mmol) 溶于氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1.5 mL, 4 M)中，搅拌 0.5 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩，得到化合物 57-9-P1。MS m/z (ESI)：= 522.7 [M+H]⁺。

按照由 57-8-P1 制得 57-9-P1 的方法，由化合物 57-8-P2 得到化合物 57-9-P2。MS m/z (ESI)：= 522.7 [M+H]⁺。

10 步骤 10：将化合物 57-9-P1 (70 mg, 0.13 mmol) 溶于甲醇(2 mL)和水(0.5 mL)中，加入氢氧化锂(14 mg, 0.33 mmol)，50 °C 下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性，过滤，浓缩。粗品通过反相色谱柱：15%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化，得到化合物 57-P1。MS m/z (ESI)：= 408.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.48 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H)。

按照由 57-9-P1 制得 57-P1 的方法，由化合物 57-9-P2 得到化合物 57-P2。MS m/z (ESI)：= 408.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.45 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.76 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H)。

实施例 58：化合物 58、58-P1、58-P2 的制备



25 步骤 1：室温下，将化合物 58-1 (22.00 g, 95.95 mmol) 溶于四氢呋喃(500 mL)中，滴加硼烷的四氢呋喃溶液(768 mL, 768 mmol, 1 M)，升温至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 TLC 监测反应。在 0 °C 下滴加甲醇(90 mL)淬灭，浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：40%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 58-2。MS m/z (ESI)：= 214.2 [M-H]⁻。

30 步骤 2：将化合物 58-2 (3.00 g, 13.93 mmol) 溶于二氯甲烷(30 mL)中，在 0 °C 下分批加入戴斯-马丁氧化剂(8.87 g, 20.90 mmol)，升至室温搅拌 2 小时。通过 TLC 监测反应。加入水(50 mL)淬灭，用二氯甲烷(3×50 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：15%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 58-3。

步骤 3：将化合物 5-1 (2.30 g, 8.78 mmol) 溶于四氢呋喃(25 mL)中，在 -40 °C 下滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(7.5 mL, 9.75 mmol, 1.3 M)，搅拌 1 小时后，滴加化合物 58-3 (2.20 g, 10.32

mmol)的四氢呋喃溶液(10 mL), 升至 0 °C 继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 15%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 58-4。MS m/z (ESI): = 372.2 [M+Na]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 2H), 5.45 (dd, *J* = 6.3, 4.6 Hz, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 2H), 1.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (q, *J* = 5.3, 4.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.22 (s, 1H)。

步骤 4: 将化合物 58-4 (500 mg, 1.43 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 在 0 °C 下加入戴斯-马丁氧化剂(910 mg, 2.15 mmol), 升至室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 58-5。MS m/z (ESI): = 370.1 [M+Na]⁺。

步骤 5: 将化合物 58-5 (2.20 g, 6.33 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入醋酸铵(5.86 g, 75.99 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(5.37 g, 25.33 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(40 mL, 1 N)淬灭, 用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过反相硅胶柱: 0%-60%乙腈/水梯度纯化, 得到化合物 58-6。MS m/z (ESI): = 349.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98-7.85 (m, 2H), 7.45 (ddd, *J* = 8.3, 4.5, 1.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.87-2.53 (m, 2H), 2.37-1.93 (m, 2H), 1.72-1.03 (m, 14H)。

步骤 6: 室温下, 将化合物 58-6 (500 mg, 1.43 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(8 mL)中, 加入化合物 1-6 (438 mg, 1.43 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(818 mg, 2.15 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(556 mg, 4.30 mmol), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加水(200 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 58-7。MS m/z (ESI): = 636.3 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 58-7 (500 mg, 0.79 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(330 mg, 7.86 mmol), 50 °C 下搅拌 16 小时后, 加入盐酸(4 mL, 6 N), 继续搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 58。MS m/z (ESI): = 422.2 [M+H]⁺。

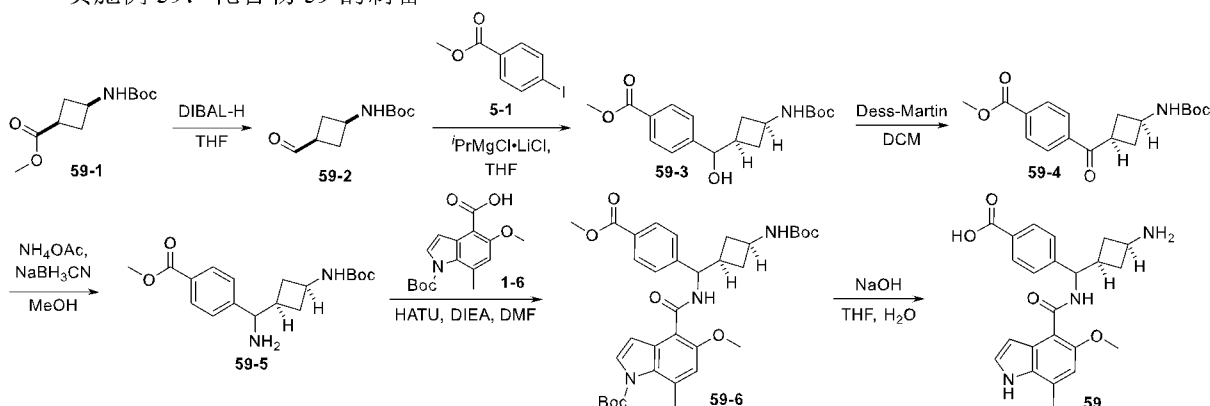
步骤 8: 化合物 58 (150 mg, 0.36 mmol)经过手性分离(色谱柱: ChiralPak IG, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨水-甲醇]; 梯度: B%: 50%), 得到化合物 58-P1 和化合物 58-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 50%, 梯度流动 9 分钟, 流速: 2.0 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 58-P1: 保留时间: 1.507 分钟, MS m/z (ESI): = 422.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.53 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.55 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 1H)。

化合物 58-P2: 保留时间: 2.508 分钟, MS m/z (ESI): = 422.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.50 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.76-2.58 (m, 2H), 2.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.11 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H)。

实施例 59: 化合物 59 的制备



步骤 1: 将化合物 59-1 (3.50 g, 15.27 mmol)溶于无水四氢呋喃(100 mL)中, 在-78 °C、氮气氛围下滴加二异丁基氢化铝的己烷溶液(16.8 mL, 16.8 mmol, 1.0 M), 搅拌 2 小时。通过 TLC 监测反应。依次加入水(0.67 mL), 氢氧化钠水溶液(0.67 mL, 15%)和水(1.68 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 59-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

步骤 2: 将化合物 5-1 (877 mg, 3.35 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 在-40 °C 下滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(2.6 mL, 3.38 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 缓慢滴加化合物 59-2 (800 mg, 4.02 mmol)的四氢呋喃溶液(8 mL), 升至 0 °C 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(15 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 59-3。MS *m/z* (ESI): = 358.2 [M+Na]⁺。

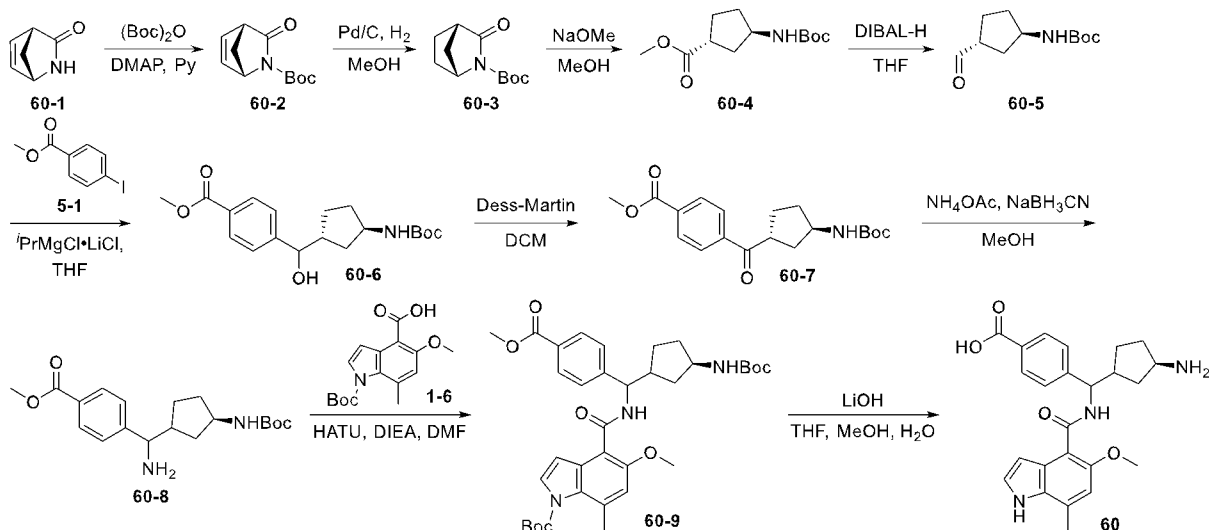
步骤 3: 将化合物 59-3 (374 mg, 1.12 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 在 0 °C 下加入戴斯-马丁氧化剂(710 mg, 1.67 mmol), 升至室温搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 59-4。MS *m/z* (ESI): = 356.2 [M+Na]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (q, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (p, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 7.9, 2.7 Hz, 2H), 2.10 (q, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。

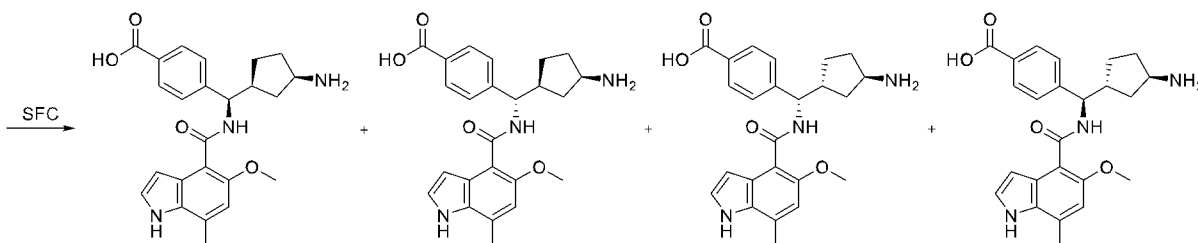
步骤 4: 将化合物 59-4 (321 mg, 0.96 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入醋酸铵(890 mg, 11.55 mmol)和氰基硼氢化钠(242 mg, 3.85 mmol), 在 60 °C 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 4%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 59-5。MS *m/z* (ESI): = 335.4 [M+H]⁺。

步骤 5: 室温下, 将化合物 1-6 (307 mg, 1.01 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(478 mg, 1.26 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.44 mL, 2.51 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(2 mL), 搅拌 15 分钟后, 滴加化合物 59-5 (280 mg, 0.84 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(3 mL), 继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-35%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 59-6。MS *m/z* (ESI): = 622.5 [M+H]⁺。

步骤 6: 将化合物 59-6 (200 mg, 0.32 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)和水(3 mL)中, 加入氢氧化钠(193 mg, 4.83 mmol), 加热至 50 °C, 搅拌 18 小时后, 加入盐酸(2 mL, 6 N), 50 °C 下继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.1%甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 59。MS *m/z* (ESI): = 408.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 2H)。

实施例 60: 化合物 60、60-P1、60-P2、60-P3、60-P4 的制备





步骤 1: 室温下, 将化合物 60-1 (10.00 g, 91.63 mmol)溶于吡啶(200 mL)中, 加入 4-二甲氨基吡啶(11.75 g, 96.22 mmol)和二碳酸二叔丁酯(24.00 g, 109.96 mmol), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 为中性, 用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(300 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-15%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 60-2。MS m/z (ESI): = 154.1 [M+H-56]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.99-6.96 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 4.89 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 2.05 (dt, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H)。

步骤 2: 室温下, 将化合物 60-2 (3.00 g, 14.34 mmol)溶于甲醇(30 mL)中, 在氮气保护下加入钨碳(30 mg, 10%), 氢气氛围下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 60-3。MS m/z (ESI): = 156.1 [M+H-56]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.42 (s, 1H), 2.72 (dd, *J* = 3.9, 1.8 Hz, 1H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H)。

步骤 3: 室温下, 将化合物 60-3 (12.00 g, 56.80 mmol)溶于甲醇(120 mL)中, 加入甲醇钠的甲醇溶液(6.3 mL, 34.02 mmol, 5.4 M), 搅拌 3 小时后, 升温至 50 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(30 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(300 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 2%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 60-4。MS m/z (ESI): = 266.1 [M+Na]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.84 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

步骤 4: 将化合物 60-4 (2.00 g, 8.22 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 在 -78 °C 下滴加二异丁基氢化铝的甲苯溶液(10.7 mL, 10.7 mmol, 1.0 M), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。在 0 °C 下加乙酸乙酯稀释, 滴加水(0.4 mL)和氢氧化钠水溶液(0.4 mL, 15%)淬灭, 再加入水(0.2 mL), 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 2%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 60-5。MS m/z (ESI): = 158.1 [M+H-56]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (q, *J* = 7.0, 6.6 Hz, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.03 (dd, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。

步骤 5: 将化合物 5-1 (1.25 g, 4.77 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 在 -40 °C 下滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(3.66 mL, 4.75 mmol, 1.3 M), 在氮气氛围下搅拌 1 小时后, 缓慢滴加化合物 60-5 (676 mg, 3.17 mmol)的四氢呋喃溶液(10 mL), 升温至 0 °C 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(150 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 60-6。MS m/z (ESI): = 372.2 [M+Na]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.38-5.28 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.36-2.07 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 2H), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 9H)。

步骤 6: 将化合物 60-6 (710 mg, 2.03 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 在 0 °C 下加入戴斯-马丁氧化剂(1.29 g, 3.05 mmol), 升至室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 4%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 60-7。MS m/z (ESI): = 370.1 [M+Na]⁺。

步骤 7: 将化合物 60-7 (600 mg, 1.73 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入醋酸铵(1.60 g, 20.72 mmol)和氨基硼氢化钠(434 mg, 6.91 mmol), 在 60 °C 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.1 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 60-8。MS m/z (ESI): = 349.1 [M+H]⁺。

步骤 8: 将化合物 1-6 (333 mg, 1.09 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 在冰浴下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(622 mg, 1.64 mmol), 滴加 *N,N*-二异丙基乙胺(0.57 mL, 3.27 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液, 升至室温搅拌 15 分钟, 滴加化合物 60-8 (380 mg, 1.09 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液, 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通

过硅胶色谱柱: 2%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 60-9。MS m/z (ESI): = 636.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 9: 将化合物 60-9 (930 mg, 1.46 mmol) 溶于四氢呋喃(4 mL)、甲醇(4 mL)和水(4 mL)中, 加入氢氧化锂(307 mg, 7.33 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 18 小时后, 加入盐酸(2 mL, 6 M), 继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.1 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 60。MS m/z (ESI): = 422.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 10: 化合物 60 (57 mg, 0.14 mmol) 经过手性分离(色谱柱: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨水-乙醇]; 梯度: B%: 40%), 得到化合物 60-P1, 化合物 60-P2, 化合物 60-P3 和化合物 60-P4。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D., 10 μ m, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.1%氨水), 梯度: B%: 40%梯度流动 6 分钟, 流速: 150 mL/min, 拆分波长 220 nm。

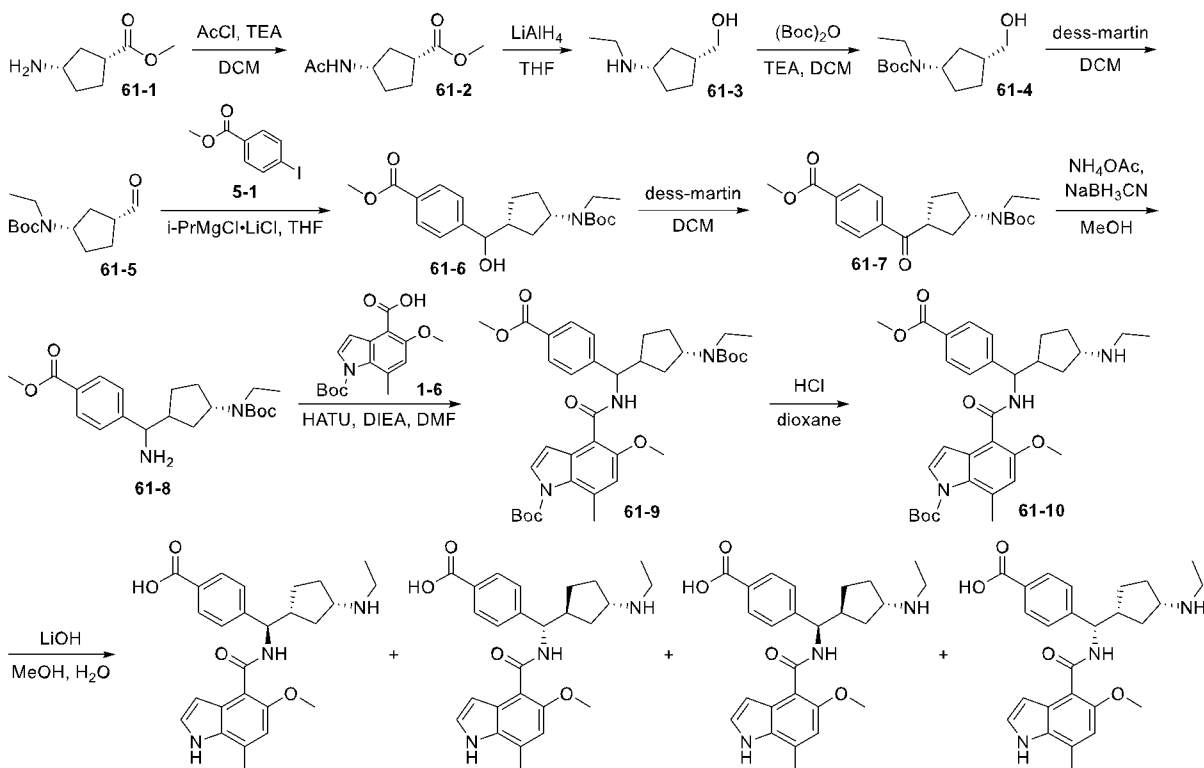
化合物 60-P1: 保留时间: 2.965 分钟, MS m/z (ESI): = 422.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 3H), 1.36-1.28 (m, 1H)。

化合物 60-P2: 保留时间: 4.590 分钟, MS m/z (ESI): = 422.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 2H), 1.43-1.32 (m, 2H)。

化合物 60-P3: 保留时间: 3.367 分钟, MS m/z (ESI): = 422.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.59 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.64 (dt, J = 15.6, 8.1 Hz, 1H), 1.58-1.41 (m, 3H)。

化合物 60-P4: 保留时间: 3.573 分钟, MS m/z (ESI): = 422.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.54 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 4H), 1.45 (s, 1H)。

实施例 61: 化合物 61-P1、61-P2、61-P3、61-P4 的制备



步骤 1: 将化合物 61-1 (4.00 g, 27.93 mmol) 溶于二氯甲烷(100 mL)中, 加入三乙胺(11.43 mL, 83.81 mmol), 0 °C 下滴加乙酰氯(2.63 mL, 30.73 mmol), 升至 20 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。

加入水(100 mL)淬灭,用二氯甲烷(2×100 mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:15%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 61-2。MS m/z (ESI): = 186.0 [M+H]⁺。

5 步骤 2: 将化合物 61-2 (4.26 g, 23.00 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中,0 °C 下加入四氢铝锂的四氢呋喃溶液(36.80 mL, 92.00 mmol, 2.5 M),升至 70 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。0 °C 下分批加入过量的十水合硫酸钠淬灭,过滤浓缩,粗品通过硅胶色谱柱:15%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 61-3。MS m/z (ESI): = 144.0 [M+H]⁺。

10 步骤 3: 将化合物 61-3 (3.00 g, 20.95 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中,加入三乙胺(5.82 mL, 41.89 mmol),0 °C 下滴加二碳酸二叔丁酯(5.49 g, 25.13 mmol),升至 20 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩,粗品通过硅胶色谱柱:10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 61-4。MS m/z (ESI): = 266.1 [M+Na]⁺。

15 步骤 4: 将化合物 61-4 (3.80 g, 15.62 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中,0 °C 下分批加入戴斯-马丁氧化剂(9.93 g, 23.42 mmol),升至 20 °C 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤,干燥并浓缩,粗品通过硅胶色谱柱:10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 61-5。MS m/z (ESI): = 264.2 [M+Na]⁺。

20 步骤 5: 将化合物 5-1 (2.63 g, 10.04 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)中,在-40 °C、氮气氛围下滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(8.41 mL, 10.93 mmol, 1.3 M),搅拌 1 小时后加入化合物 61-5 (2.20 g, 9.12 mmol)的四氢呋喃溶液(50 mL),继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。滴加甲醇(10 mL)淬灭,浓缩,粗品通过硅胶色谱柱:10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 61-6。MS m/z (ESI): = 400.2 [M+Na]⁺。

25 步骤 6: 将化合物 61-6 (1.50 g, 3.97 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中,0 °C 下分批加入戴斯-马丁氧化剂(2.53 g, 5.96 mmol),升至 20 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤,干燥并浓缩,粗品通过硅胶色谱柱:10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 61-7。MS m/z (ESI): = 376.2 [M+H]⁺。

30 步骤 7: 将化合物 61-7 (1.40 g, 3.73 mmol)和乙酸铵(1.44 g, 18.64 mmol)溶于甲醇(50 mL)中,加入氰基硼氢化钠(1.17 g, 18.64 mmol),80 °C 回流搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩,粗品通过硅胶色谱柱:10%-20%甲醇/二氯甲烷梯度纯化,得到化合物 61-8。MS m/z (ESI): = 377.3 [M+H]⁺。

35 步骤 8: 20 °C 下,将化合物 1-6 (730 mg, 2.39 mmol),2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(1.51 g, 3.98 mmol),*N,N*-二异丙基乙胺(1.39 mL, 7.97 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中,加入化合物 61-8 (1.00 g, 2.66 mmol),搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加水(60 mL)淬灭,用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:5%-15%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 61-9。MS m/z (ESI): = 664.3 [M+H]⁺。

40 步骤 9: 20 °C 下,将化合物 61-9 (1.10 g, 1.66 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中,加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(10 mL, 4 M),搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩,得到化合物 61-10。MS m/z (ESI): = 564.4 [M+H]⁺。

45 步骤 10: 将化合物 61-10 (900 mg, 1.60 mmol)溶于甲醇(20 mL)和水(4 mL)中,加入氢氧化锂(268 mg, 6.39 mmol),60 °C 下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性,浓缩,粗品通过反相色谱柱:2%-95%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化,得到化合物 61-P1。MS m/z (ESI): = 450.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件四)保留时间:2.111 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 4.90 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.87-2.63 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

50 得到化合物 61-P2。MS m/z (ESI): = 450.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件四)保留时间:2.220 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 3H), 2.77-2.63 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

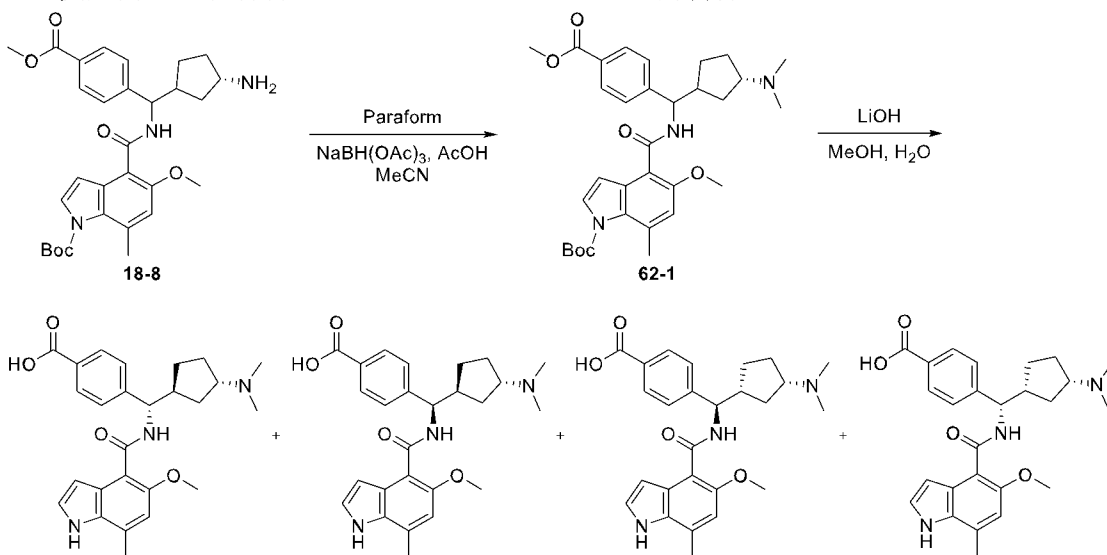
得到化合物 61-P3。MS m/z (ESI): = 450.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件四)保留时间:2.217 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.61-6.55 (m, 1H), 4.94 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.69-1.43 (m,

4H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

得到化合物 61-P4。MS m/z (ESI): = 450.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件四) 保留时间: 2.308 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.54 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 62: 化合物 62-P1、62-P2、62-P3、62-P4 的制备



步骤 1: 将化合物 18-8 (300 mg, 0.56 mmol)、多聚甲醛(168 mg, 5.6 mmol)和醋酸(3 mL)溶于乙腈 (6 mL)中, 加热至 60 °C 搅拌 2 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(594 mg, 2.8 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 62-1。MS m/z (ESI): = 564.7 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 62-1 (200 mg, 0.35 mmol)溶于甲醇(1.5 mL)和水(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(45 mg, 1.06 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 62-P1。MS m/z (ESI): = 450.5 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间: 2.952 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.53 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 6H), 1.84-1.66 (m, 4H), 1.41-1.20 (m, 4H)。得到化合物 62-P2。MS m/z (ESI): = 450.5 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间: 3.208 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.54 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.55-1.21 (m, 5H)。

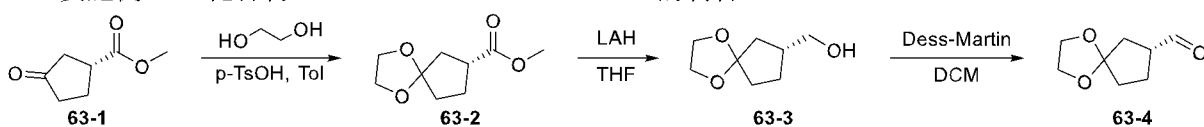
得到化合物 62-P3。MS m/z (ESI): = 450.5 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间: 3.115 min。

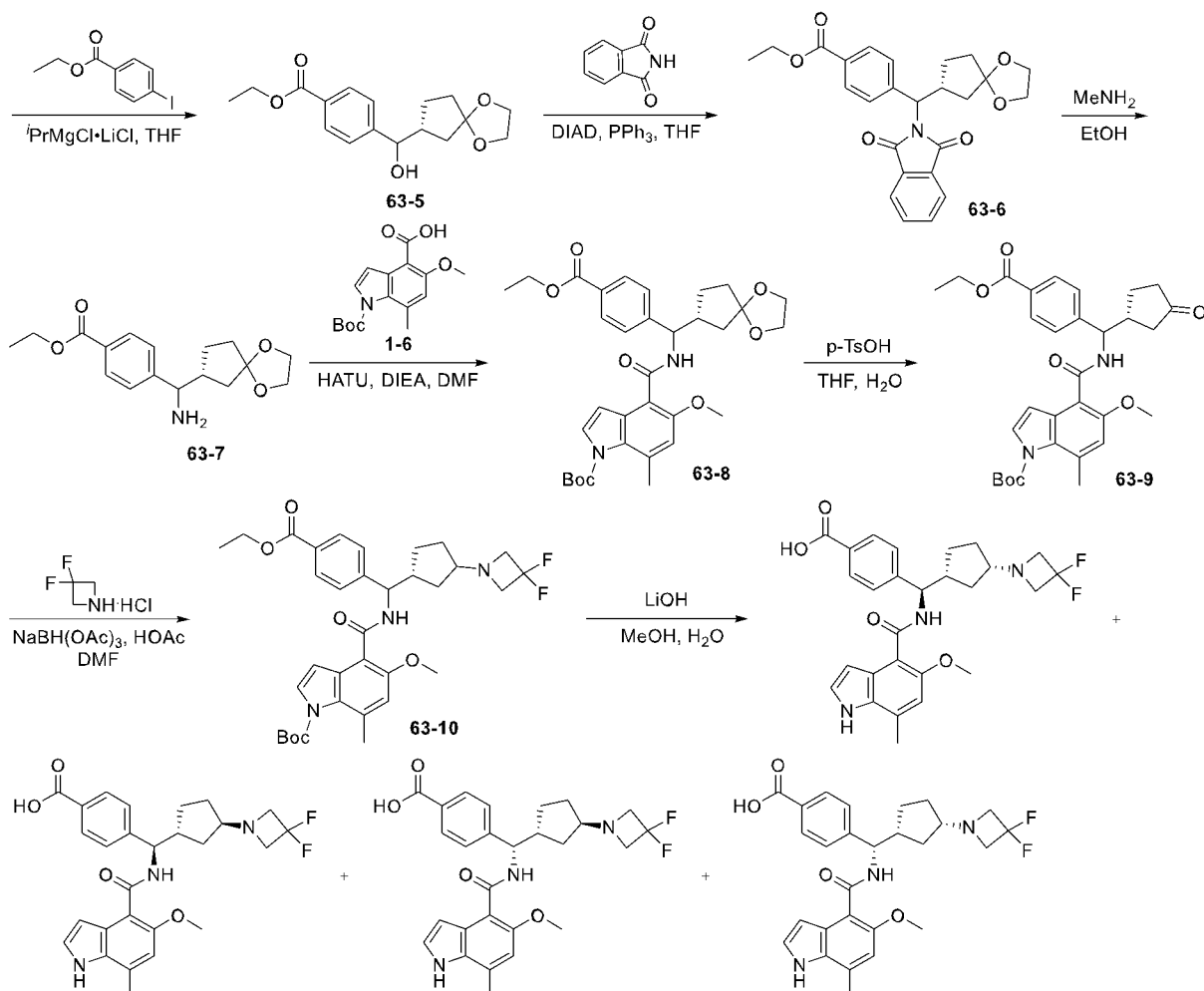
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61-6.55 (m, 1H), 4.95 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.52-1.31 (m, 5H)。

得到化合物 62-P4。MS m/z (ESI): = 450.5 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间: 3.369 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.18 (q, $J = 10.9$ Hz, 1H)。

实施例 63: 化合物 63-P1、63-P2、63-P3、63-P4 的制备





步骤 1: 将化合物 63-1 (9.00 g, 63.31 mmol)、乙二醇(7.06 mL, 126.62 mmol)和对甲苯磺酸(1.09 g, 6.33 mmol)溶于甲苯(100 mL)中, 在 130 °C 下搅拌 3 小时。通过 TLC 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 63-2。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.92-3.77 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H)。

步骤 2: 将化合物 63-2 (5.53 g, 29.70 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下缓慢加入氢化锂铝的四氢呋喃溶液(8.32 mL, 20.80 mmol, 2.5 M), 升至 25 °C 搅拌 1 小时。通过 TLC 监测反应。加入十水硫酸钠(20 g)淬灭, 过滤, 浓缩, 得到化合物 63-3。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.91 (t, *J* = 2.8 Hz, 4H), 3.58 (dd, *J* = 6.4, 2.7 Hz, 2H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 3H), 1.62-1.40 (m, 2H)。

步骤 3: 25 °C 下, 将化合物 63-3 (4.50 g, 28.45 mmol)溶于二氯甲烷(90 mL)中, 分批加入戴斯-马丁氧化剂(14.48 g, 34.13 mmol), 搅拌 3 小时。通过 TLC 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-40% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 63-4。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 4H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.87-1.81 (m, 2H)。

步骤 4: 将 4-碘苯甲酸乙酯(3.34 mL, 19.85 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中, 在 -40 °C、氮气氛围下, 滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(18.32 mL, 23.82 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 滴加化合物 63-4 (3.10 g, 19.85 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵溶液(150 mL)中, 用乙酸乙酯(2 × 150 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-33% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 63-5。MS *m/z* (ESI): = 329.2 [M+Na]⁺。

步骤 5: 将化合物 63-5 (5.00 g, 16.32 mmol)、邻苯二甲酰亚胺(4.08 g, 27.73 mmol)和三苯基膦(7.28 g, 27.75 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下, 加入偶氮二甲酸二异丙酯(5.50 mL, 27.75 mmol), 升至 25 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:

0%-33%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 63-6。MS m/z (ESI): = 436.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 将化合物 63-6 (5.00 g, 11.48 mmol)溶于甲胺的乙醇溶液(35 mL, 30%)和乙醇(35 mL)中, 在 50 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 63-7。MS m/z (ESI): = 306.2 $[M+H]^+$ 。

5 步骤 7: 25 °C 下, 将化合物 63-7 (1.34 g, 4.39 mmol)、化合物 1-6 (1.34 g, 4.39 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(1.53 mL, 8.78 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基胍六氟磷酸酯(1.67 g, 4.39 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入冰水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机相用水(2×150 mL)和饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 63-8。MS m/z (ESI): = 593.4 $[M+H]^+$ 。

10 步骤 8: 25 °C 下, 将化合物 63-8 (1.50 g, 2.53 mmol)和对甲苯磺酸(218 mg, 1.27 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)和水(6 mL)中, 搅拌 48 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和碳酸钠溶液(100 mL)中, 用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 63-9。MS m/z (ESI): = 549.4 $[M+H]^+$ 。

15 步骤 9: 25 °C 下, 将化合物 63-9 (300 mg, 0.55 mmol)、3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐(212 mg, 1.64 mmol)和乙酸(0.1 mL, 1.67 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 搅拌 0.5 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(347 mg, 1.64 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机相用水(2×150 mL)和饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 63-10。MS m/z (ESI): = 626.5 $[M+H]^+$ 。

20 步骤 10: 将化合物 63-10 (350 mg, 0.56 mmol)溶于甲醇(10 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(118 mg, 2.80 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过手性分离(色谱柱: ChiralPak IE, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨-乙醇]; 梯度: B%: 40%), 得到化合物 63-P1、63-P2、63-P3 和 63-P4。

25 SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak IE, 100×4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 40%, 梯度流动 10 分钟, 流速: 2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

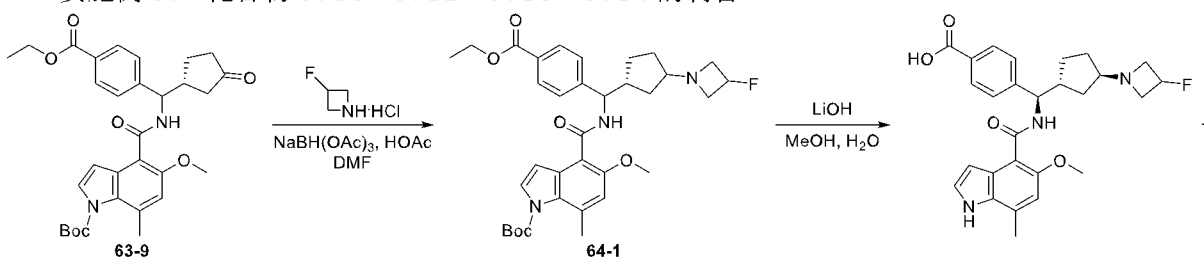
30 化合物 63-P1: 保留时间: 2.432 分钟。MS m/z (ESI): = 498.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (dd, *J* = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 12.1 Hz, 4H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.65 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.39-1.35 (m, 2H)。

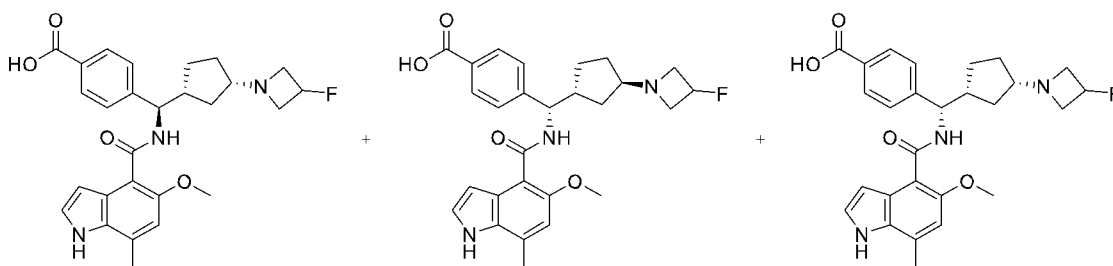
35 得到化合物 63-P2: 保留时间: 3.879 分钟。MS m/z (ESI): = 498.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60-3.44 (m, 4H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.41-1.29 (m, 2H)。

40 得到化合物 63-P3: 保留时间: 5.976 分钟。MS m/z (ESI): = 498.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (dd, *J* = 3.1, 1.4 Hz, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 12.1 Hz, 4H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.61-1.30 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 1H)。

45 得到化合物 63-P4: 保留时间: 7.916 分钟。MS m/z (ESI): = 498.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.58-3.38 (m, 4H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.83-1.62 (m, 4H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H)。

实施例 64: 化合物 64-P1、64-P2、64-P3、64-P4 的制备





步骤 1: 25 °C下, 将化合物 63-9 (300 mg, 0.55 mmol)、3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(183 mg, 1.65 mmol)和乙酸(0.1 ml, 1.67 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 搅拌 0.5 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(348 mg, 1.64 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(2x100 mL)萃取, 合并的有机相用水(2x150 mL)和饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 64-1。MS *m/z* (ESI): = 608.6 [M+H]⁺。

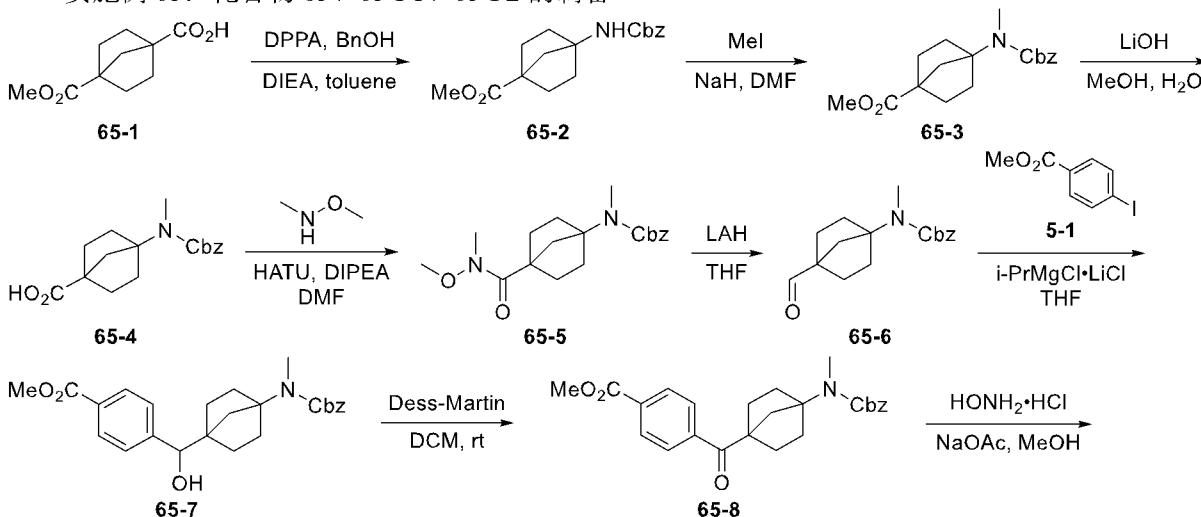
步骤 2: 将化合物 64-1 (290 mg, 0.48 mmol)溶于甲醇(20 mL)和水(4 mL)中, 加入氢氧化锂(80 mg, 1.91 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 5%-95%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 64-P1。MS *m/z* (ESI): = 480.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件二) 保留时间: 2.350 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.62-4.37 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (dt, *J* = 15.4, 7.5 Hz, 1H), 3.63-3.48 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.64 (dt, *J* = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.77-1.55 (m, 4H), 1.38-1.26 (m, 2H)。

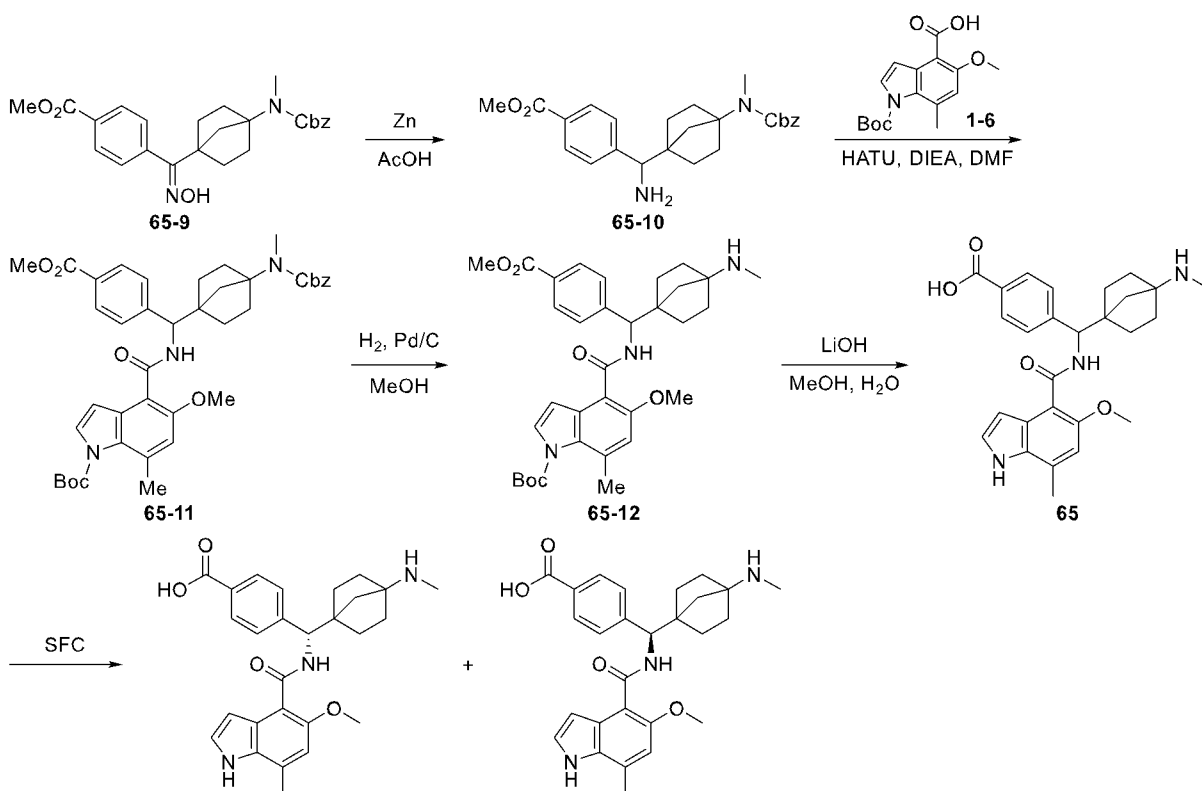
得到化合物 64-P2。MS *m/z* (ESI): = 480.3 [M+H]⁺。HPLC (测定条件二) 保留时间: 2.307 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.30-5.06 (m, 1H), 4.99 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.49-1.22 (m, 3H)。

得到化合物 64-P3。MS *m/z* (ESI): = 480.3 [M+H]⁺。HPLC (测定条件二) 保留时间: 2.346 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.79-6.67 (m, 2H), 5.28-5.06 (m, 1H), 5.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.99-3.79 (m, 5H), 3.66-3.51 (m, 2H), 2.81-2.62 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.67-1.27 (m, 5H)。

得到化合物 64-P4。MS *m/z* (ESI): = 480.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件二) 保留时间: 2.351 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.06-7.97 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (dd, *J* = 3.3, 1.4 Hz, 1H), 5.11-4.92 (m, 2H), 4.23-4.00 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.81-1.63 (m, 2H), 1.27 (q, *J* = 9.8 Hz, 2H)。

实施例 65: 化合物 65、65-P1、65-P2 的制备





步骤 1: 将化合物 65-1 (5.00 g, 25.22 mmol), 叠氮磷酸二苯酯(9.61 mL, 50.45 mmol)和二异丙基乙胺(5.27 mL, 30.27 mmol)溶于甲苯(50 mL)中, 氮气氛围、60 °C下搅拌 0.5 小时后, 升至 110 °C 搅拌 2 小时。随后冷却至 50 °C, 加入苄醇(5.22 mL, 50.54 mmol), 升至 110 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入乙酸乙酯(150 mL)稀释, 用水(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 65-2。MS m/z (ESI): = 304.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 65-2 (3.80 g, 12.53 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(85 mL)中, 0 °C 下分批加入氢化钠(3.76 g, 62.63 mmol, 40%), 搅拌 1 小时后, 滴加碘甲烷(3.90 mL, 62.63 mmol), 升至室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。将含有化合物 65-3 的反应液直接用于下一步。

步骤 3: 室温下, 将含有化合物 65-3 的反应液溶于甲醇(80 mL)和水(20 mL)中, 加入氢氧化锂(1.69 g, 40.17 mmol), 搅拌 24 小时。通过 LCMS 监测反应。加入乙酸乙酯(200 mL)和水(150 mL), 分液, 水相用盐酸(1 N)调节 pH 至 2~3, 再用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(450 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 65-4。MS m/z (ESI): = 304.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 常温下, 将化合物 65-4 (2.40 g, 7.91 mmol)和二异丙基乙胺(1.38 mL, 7.91 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(6.02 g, 15.82 mmol), 搅拌 0.5 小时后, 加入二甲胍胺盐酸盐(1.16 g, 11.87 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL), 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(350 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-80%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 65-5。MS m/z (ESI): = 347.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 将化合物 65-5 (1.60 g, 4.62 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 0 °C 下缓慢滴加四氢铝锂的四氢呋喃溶液(1.85 mL, 4.62 mmol, 2.5 M), 升至室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入十水合硫酸钠淬灭, 搅拌 30 分钟, 过滤, 用乙酸乙酯(4×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 65-6。MS m/z (ESI): = 288.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 将化合物 5-1 (692 mg, 2.64 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 氮气氛围、-40 °C 下滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(2.49 mL, 3.23 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 滴加化合物 65-6 (844 mg, 2.94 mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL), 继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(15 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-60%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 65-7。MS m/z (ESI):

= 446.1 [M+Na]⁺。

步骤 7: 将化合物 65-7 (710 mg, 1.68 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 0 °C 下加入戴斯-马丁试剂 (1.42 g, 3.35 mmol), 升至室温搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-45%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 65-8。MS m/z (ESI): = 422.0 [M+H]⁺。

5 步骤 8: 将化合物 65-8 (610 mg, 1.45 mmol)、盐酸羟胺(151 mg, 2.17 mmol)和醋酸钠(237 mg, 2.89 mmol)溶于甲醇(12 mL)中, 70 °C 下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 65-9。MS m/z (ESI): = 459.1 [M+Na]⁺。

10 步骤 9: 将化合物 65-9 (610 mg, 1.40 mmol)溶于醋酸(10 mL)中, 加入锌粉(914 mg, 13.97 mmol), 70 °C 下搅拌 6 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 加入水(50 mL), 加入饱和碳酸钠溶液调节 pH 至约 12, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 65-10。MS m/z (ESI): = 423.6 [M+H]⁺。

15 步骤 10: 常温下, 将化合物 1-6 (378 mg, 1.24 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(830 mg, 2.18 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.51 mL, 2.91 mmol), 搅拌 1 小时后, 加入化合物 65-10 (613 mg, 1.45 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加水(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-60%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 65-11。MS m/z (ESI): = 355.2 [M/2+H]⁺。

20 步骤 11: 室温下, 将化合物 65-11 (800 mg, 1.13 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入钯碳(240 mg, 10%), 在氢气氛围下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 65-12。MS m/z (ESI): = 576.4 [M+H]⁺。

步骤 12: 将化合物 65-12 (550 mg, 0.96 mmol)溶于甲醇(6 mL)和水(1.5 mL)中, 加入氢氧化锂(80 mg, 1.91 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 加水(10 mL), 加入盐酸(1 N)调节 pH 至 4~5, 过滤, 收集滤饼, 得到化合物 65。MS m/z (ESI): = 462.3 [M+H]⁺。

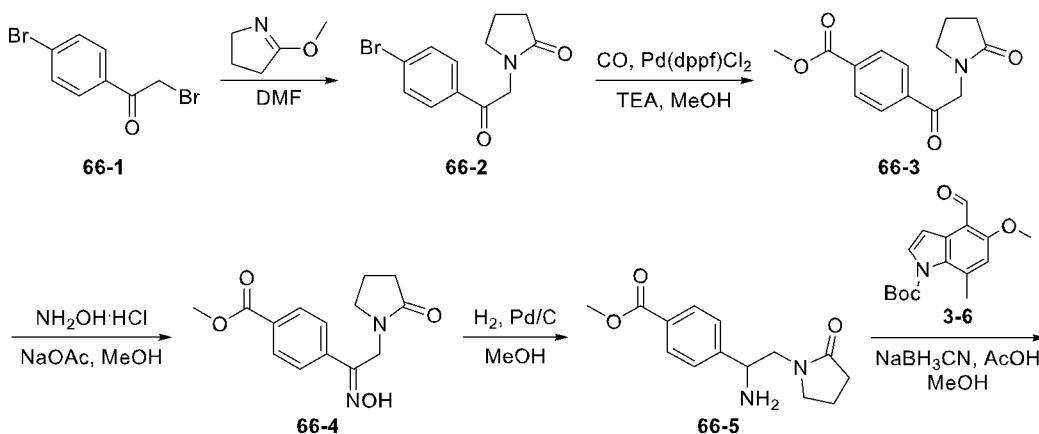
25 步骤 13: 化合物 65 (400 mg, 0.87 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨水-异丙醇]; 梯度: B%: 40%), 得到化合物 65-P1 和化合物 65-P2。

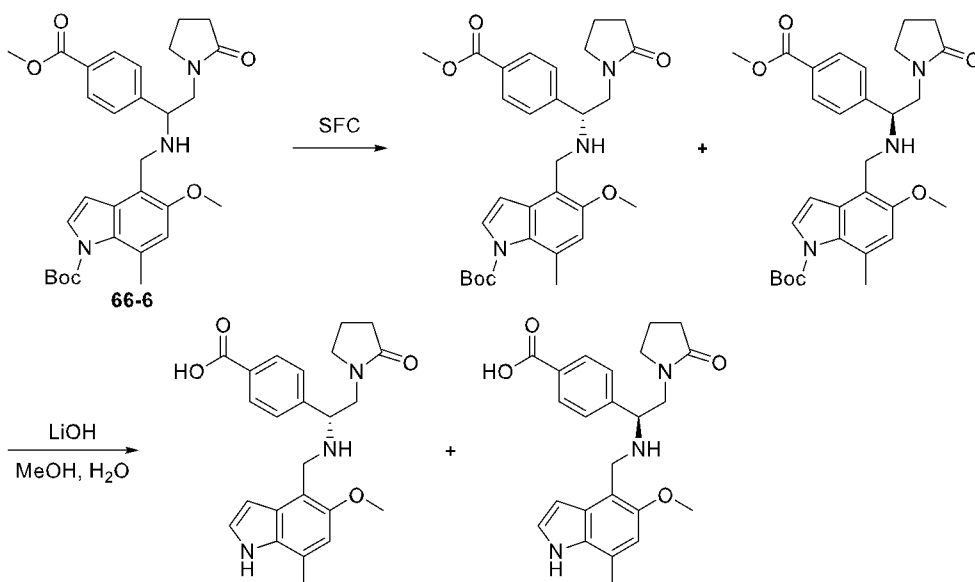
SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 异丙醇(0.1%氨水), 梯度: B%: 5%-40%梯度流动 5 分钟, 流速: 150 mL/min, 拆分波长 220 nm。

30 化合物 65-P1: 保留时间: 2.591 分钟。MS m/z (ESI): = 462.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.48-7.09 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.52-2.27 (m, 6H), 1.98-1.20 (m, 10H)。

35 化合物 65-P2: 保留时间: 3.248 分钟。MS m/z (ESI): = 462.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.49-2.40 (m, 6H), 1.89-1.59 (m, 7H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H)。

实施例 66: 化合物 66-P1、66-P2 的制备





步骤 1: 将化合物 66-1 (1.00 g, 3.60 mmol)、2-甲氧基-1-吡咯烷(428 mg, 4.32 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 在 50 °C 下搅拌 24 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(40 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(5 × 40 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 66-2。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90-7.79 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.21-2.08 (m, 2H)。

步骤 2: 将化合物 66-2 (900 mg, 3.19 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入三乙胺(1.33 mL, 10.63 mmol)和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨(233 mg, 0.32 mmol), 在一氧化碳气氛下、70 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 66-3。MS *m/z* (ESI): = 262.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.07 (s, 2H)。

步骤 3: 将化合物 66-3 (700 mg, 2.68 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入盐酸羟胺(279 mg, 4.02 mmol)和醋酸钠(440 mg, 5.36 mmol), 在 70 °C 下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。将含有化合物 66-4 的反应液直接用于下一步。

步骤 4: 在含有化合物 66-4 的反应液中, 加入钨碳(150 mg, 10%), 在氢气氛围下室温搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 66-5。MS *m/z* (ESI): = 263.4 [M+H]⁺。

步骤 5: 室温下, 将化合物 66-5 (700 mg, 2.67 mmol)和 3-6 (927 mg, 3.20 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入醋酸(80 mg, 1.33 mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入氰基硼氢化钠(335 mg, 5.34 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 66-6。MS *m/z* (ESI): = 536.6 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 66-6 (300 mg, 0.56 mmol)经过手性分离(色谱柱: ChiralPak AD, 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05% DEA-异丙醇]; 梯度: B%: 30%), 得到化合物 66-6-P1 和化合物 66-6-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 异丙醇(0.05% DEA), 梯度: B%: 30%梯度流动 9 分钟, 流速: 3 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 66-6-P1: 保留时间: 1.062 分钟, MS *m/z* (ESI): = 536.6 [M+H]⁺。

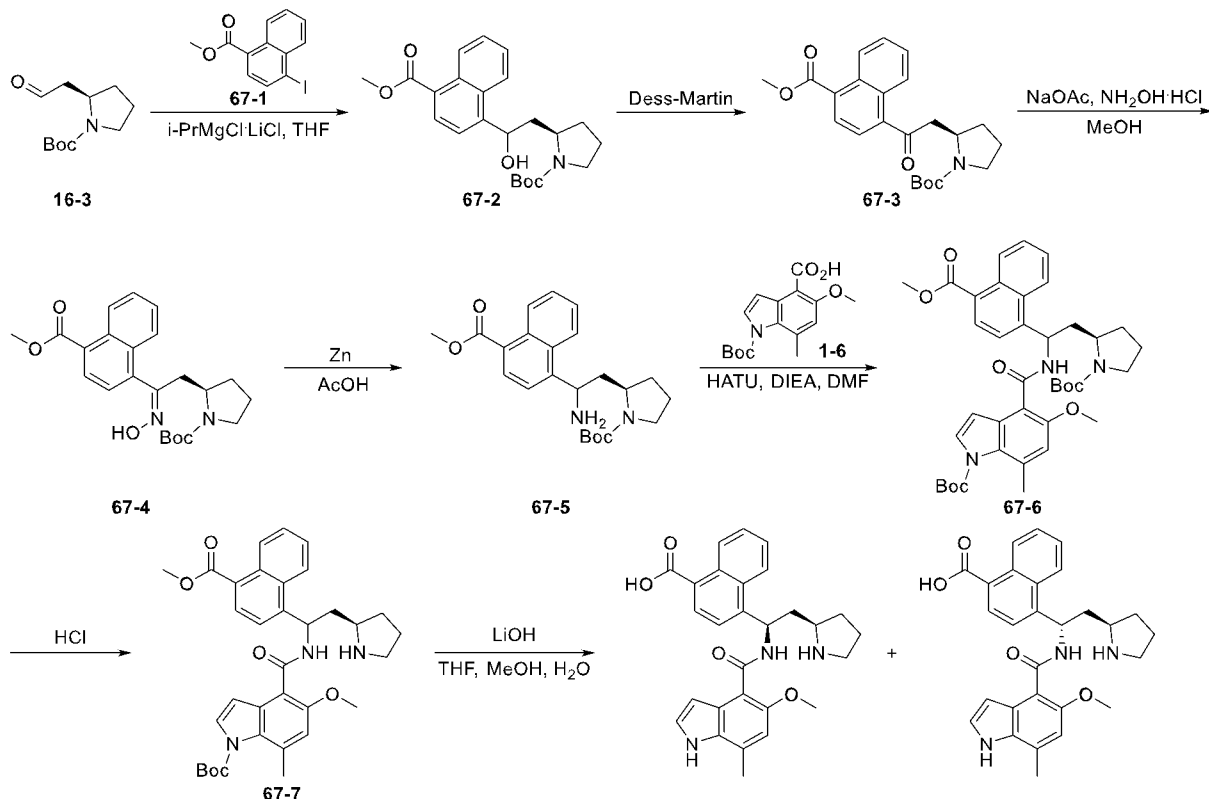
化合物 66-6-P2: 保留时间: 1.439 分钟, MS *m/z* (ESI): = 536.6 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 66-6-P1 (121 mg, 0.23 mmol)溶于甲醇(2 mL)和水(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(28 mg, 0.68 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 5%-95%乙腈/缓冲液(0.1%甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 66-P1。MS *m/z* (ESI): = 422.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.16 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.62 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.08 (td, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 2.72 (td, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 1H)。

按照由 66-6-P1 制得 66-P1 的方法, 由化合物 66-6-P2 得到化合物 66-P2。MS m/z (ESI): = 422.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.98-3.82 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 5H), 3.61-3.42 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.73 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.65-1.48 (m, 1H)。

5

实施例 67: 化合物 67-P1、67-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 67-1 (2.46 g, 7.88 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL), 氮气氛围、-78 °C 下滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(7.3 mL, 9.49 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 加入化合物 16-3 (1.15 g, 5.39 mmol), 继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 67-2。MS m/z (ESI): = 400.2 $[M+H]^+$ 。

10

步骤 2: 25 °C 下, 将化合物 67-2 (700 mg, 1.75 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL), 加入戴斯-马丁试剂(891.83 mg, 2.10 mmol), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(50 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 67-3。MS m/z (ESI): = 398.2 $[M+H]^+$ 。

15

步骤 3: 将化合物 67-3 (540 mg, 1.36 mmol)溶于甲醇(6 mL), 加入盐酸羟胺(188.8 mg, 2.72 mmol)和醋酸钠(222.9 mg, 2.72 mmol), 80 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(15 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×15 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(18 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 67-4。MS m/z (ESI): = 413.2 $[M+H]^+$ 。

20

步骤 4: 将化合物 67-4 (400 mg, 0.97 mmol)溶于醋酸(5 mL), 加入锌粉(380.4 mg, 5.82 mmol), 80 °C 搅拌 3 小时。通过 TLC 监测反应。加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 67-5。MS m/z (ESI): = 399.2 $[M+H]^+$ 。

25

步骤 5: 将化合物 67-5 (235 mg, 0.59 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL), 加入化合物 1-6 (200 mg, 0.66 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(0.34 mL, 1.97 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(250 mg, 0.65 mmol), 室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 67-6。MS m/z (ESI): = 686.4 $[M+H]^+$ 。

30

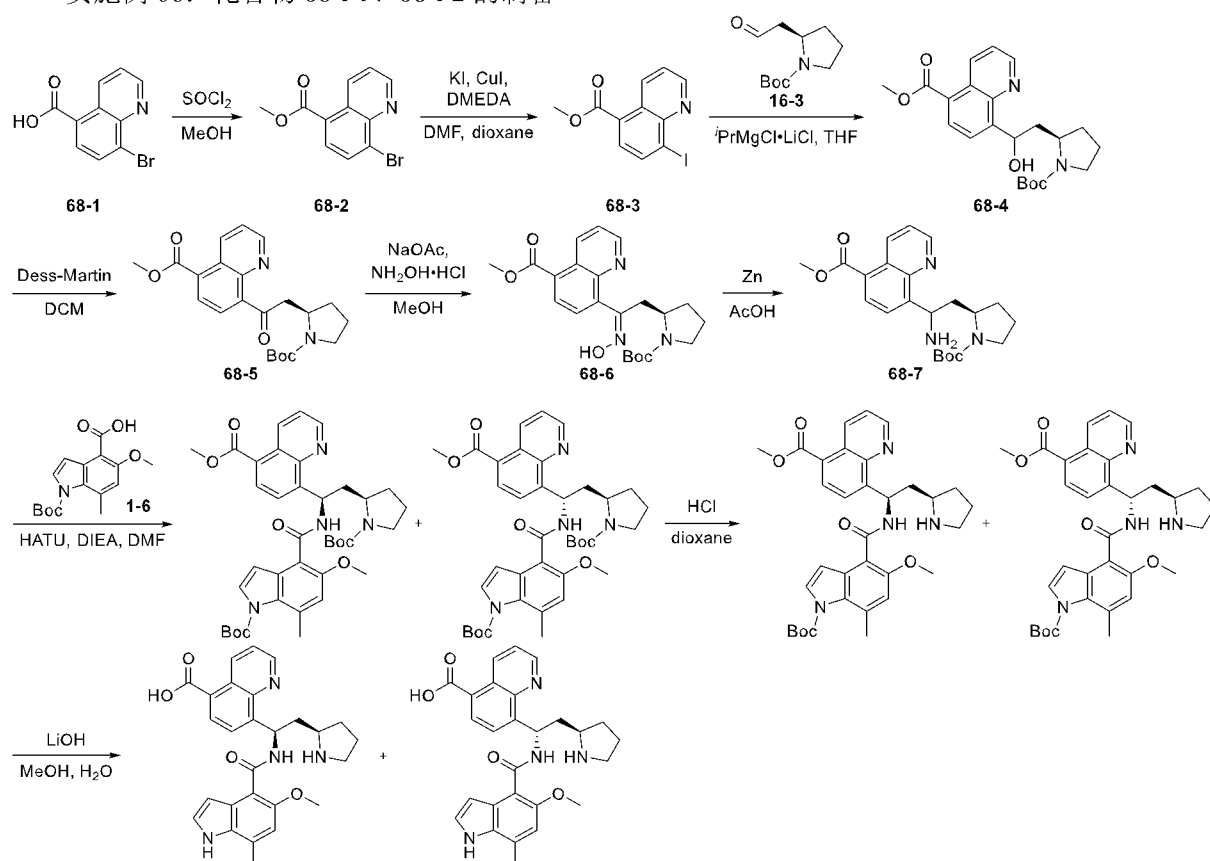
步骤 6: 25 °C 下, 将化合物 67-6 (300 mg, 0.44 mmol)溶于氯化氢的 1,4-二氧六环(5 mL, 4 M)溶

液, 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 67-7。MS m/z (ESI): = 586.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 将化合物 67-7 (60 mg, 0.10 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (12.9 mg, 0.31 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 67-P1。MS m/z (ESI): = 472.3 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件四) 保留时间: 2.204 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.57-8.50 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66-7.50 (m, 4H), 7.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.81-3.65 (m, 4H), 3.30-3.18 (m, 3H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.50 (s, 4H), 2.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.15-1.96 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 1H)。

得到化合物 67-P2。MS m/z (ESI): = 472.3 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件四) 保留时间: 2.275 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.55 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.41-3.33 (m, 3H), 2.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H)。

实施例 68: 化合物 68-P1、68-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 68-1 (4.50 g, 17.85 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 中, 在 0 °C 下缓慢滴加氯化亚砷 (2.59 mL, 35.70 mmol), 升温至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 加入乙酸乙酯 (50 mL), 用饱和碳酸氢钠溶液 (2 × 50 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-1% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 68-2。MS m/z (ESI): = 266.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 68-2 (3.80 g, 14.28 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 和 1,4-二氧六环 (80 mL) 中, 加入碘化钾 (4.74 g, 28.56 mmol), 碘化亚铜 (544 mg, 2.86 mmol) 和 *N,N*-二甲基乙二胺 (0.31 mL, 2.86 mmol), 加热至 100 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (100 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3 × 100 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 68-3。MS m/z (ESI): = 314.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 将化合物 68-3 (700 mg, 2.24 mmol) 溶于四氢呋喃 (60 mL) 中, 在 -78 °C、氮气氛围下滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液 (2.58 mL, 3.35 mmol, 1.3 M), 升温至 -30 °C 搅拌 1 小时后, 加入化合物 16-3 (477 mg, 2.24 mmol), 继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-25% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 68-4。MS m/z (ESI): = 401.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 室温下, 将化合物 68-4 (850 mg, 2.12 mmol) 溶于二氯甲烷(100 mL)中, 加入戴斯-马丁氧化剂(1.35 g, 3.18 mmol), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 68-5。MS m/z (ESI): = 399.2 $[M+H]^+$ 。

5 步骤 5: 将化合物 68-5 (800 mg, 2.01 mmol) 溶于甲醇(5 mL)中, 加入乙酸钠(198 mg, 2.41 mmol) 和盐酸羟胺(181 mg, 2.61 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 68-6。MS m/z (ESI): = 414.2 $[M+H]^+$ 。

10 步骤 6: 将化合物 68-6 (370 mg, 0.89 mmol) 溶于乙酸(3 mL)中, 加入锌粉(351 mg, 5.37 mmol), 加热至 80 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-5% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 68-7。MS m/z (ESI): = 400.2 $[M+H]^+$ 。

15 步骤 7: 室温下, 将化合物 1-6 (268 mg, 0.88 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(366 mg, 0.96 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.31 mL, 1.75 mmol), 搅拌 10 分钟后, 滴加化合物 68-7 (350 mg, 0.88 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(2 mL), 继续搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(5 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-25% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 68-8-P1 (MS m/z (ESI): = 687.2 $[M+H]^+$, 保留时间: 3.905 min); 得到化合物 68-8-P2 (MS m/z (ESI): = 687.2 $[M+H]^+$, 保留时间: 3.831 min)。

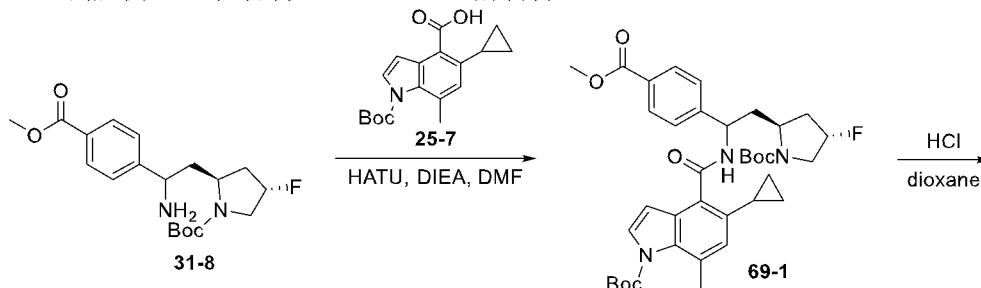
20 步骤 8: 室温下, 将化合物 68-8-P1 (100 mg, 0.15 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(1 mL)中, 滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1 mL, 4 M), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 得到化合物 68-9-P1。MS m/z (ESI): = 587.2 $[M+H]^+$ 。

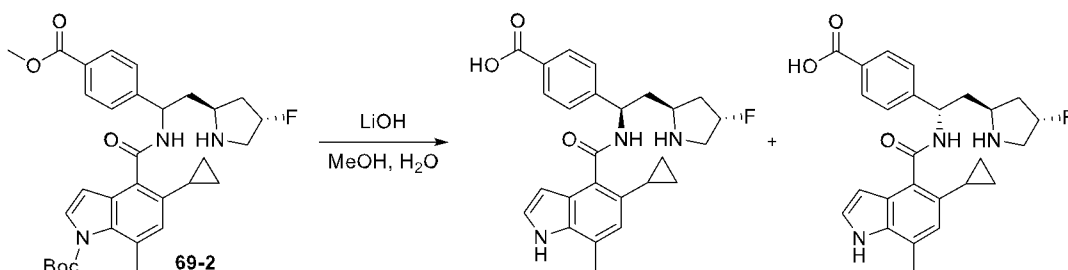
按照由 68-8-P1 制得 68-9-P1 的方法, 由化合物 68-8-P2 得到化合物 68-9-P2。MS m/z (ESI): = 587.2 $[M+H]^+$ 。

25 步骤 9: 将化合物 68-9-P1 (85 mg, 0.14 mmol) 溶于甲醇(1.5 mL)和水(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(30 mg, 0.72 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 8%-95% 乙腈/缓冲液(0.1 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 68-P1。MS m/z (ESI): = 473.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.73 (dt, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H)。

30 按照由 68-9-P1 制得 68-P1 的方法, 由化合物 68-9-P2 得到化合物 68-P2。MS m/z (ESI): = 473.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.20 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.1, 4.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.74 (ddd, *J* = 14.8, 10.1, 5.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 1H)。

实施例 69: 化合物 69-P1、69-P2 的制备





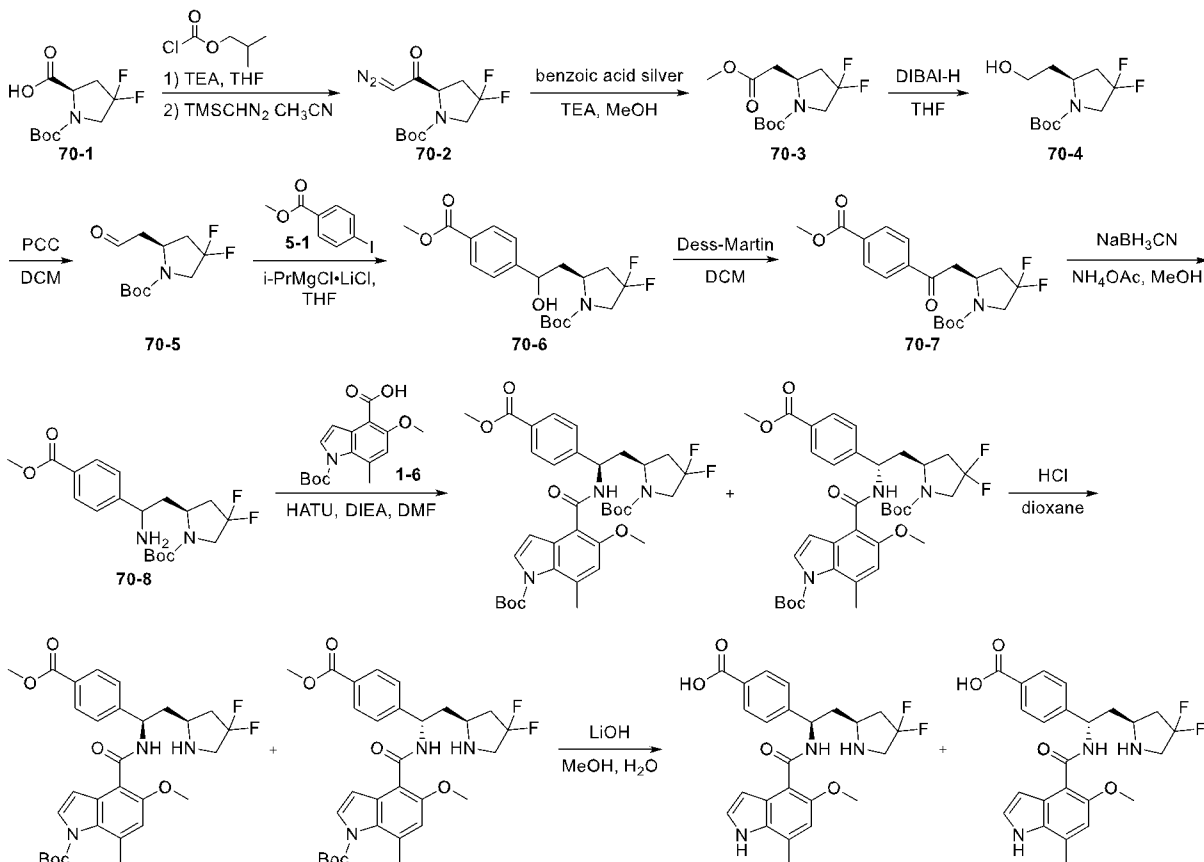
步骤 1: 室温下, 将化合物 31-8 (50 mg, 0.14 mmol) 和 25-7 (31 mg, 0.10 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(104 mg, 0.27 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(0.07 mL, 0.41 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 69-1。MS m/z (ESI): = 664.8 [M+H]⁺。

步骤 2: 室温下, 将化合物 69-1 (140 mg, 0.21 mmol) 溶于氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(5 mL, 4 M) 中, 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 得到化合物 69-2。MS m/z (ESI): = 564.7 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 69-2 (118 mg, 0.21 mmol) 溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(27 mg, 0.64 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 69-P1。MS m/z (ESI): = 450.3 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间: 2.251 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.34-5.14 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.90 (dd, *J* = 29.0, 13.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20-1.98 (m, 2H), 1.96 (td, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 1.72 (dt, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.65-1.43 (m, 1H), 0.75-0.63 (m, 2H), 0.55 (dd, *J* = 5.2, 1.9 Hz, 2H)。

得到化合物 69-P2。MS m/z (ESI): = 450.3 [M+H]⁺。HPLC (测定条件三) 保留时间: 2.727 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.34-5.11 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.72 (dt, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 25.1 Hz, 1H), 0.78-0.69 (m, 2H), 0.57 (td, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 2H)。

实施例 70: 化合物 70-P1、70-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 70-1 (3.90 g, 15.52 mmol)和三乙胺(2.59 mL, 18.63 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中, 0 °C下加入氯甲酸异丁酯(2.22 mL, 17.08 mmol), 搅拌 1 小时后, 过滤, 浓缩, 粗品溶于乙腈(30 mL), 加入三甲基硅烷化重氮甲烷的正己烷溶液(38.8 mL, 77.64 mmol, 2.0 M), 常温搅拌 17 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 70-2。

步骤 2: 将化合物 70-2 (1.80 g, 6.54 mmol)、苯甲酸银(150 mg, 0.65 mmol)和三乙胺(0.09 mL, 0.65 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加热至 60 °C搅拌 2 小时。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 70-3。MS m/z (ESI): = 280.3 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 70-3 (950 mg, 3.40 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 0 °C 下缓慢滴加二异丁基铝的四氢呋喃溶液(10.20 mL, 10.20 mmol, 1.0 M), 升至室温搅拌 18 小时。0 °C 下加入十水合硫酸钠淬灭, 过滤, 浓缩, 得到化合物 70-4。MS m/z (ESI): = 274.1 [M+Na]⁺。

步骤 4: 室温下, 将化合物 70-4 (850 mg, 3.38 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入氯铬酸吡啶盐(1.82 g, 8.46 mmol), 搅拌 18 小时。通过 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 70-5。

步骤 5: 将化合物 5-1 (280 mg, 1.07 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 氮气氛围下在-40 °C 加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(0.99 mL, 1.29 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 滴加化合物 70-5 (266 mg, 1.07 mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL), 继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入氯化铵水溶液(15 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3x30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-60%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 70-6。MS m/z (ESI): = 408.2 [M+Na]⁺。

步骤 6: 将化合物 70-6 (220 mg, 0.57 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)中, 0 °C 下加入戴斯-马丁试剂(484 mg, 1.14 mmol), 升至室温搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 70-7。MS m/z (ESI): = 406.2 [M+Na]⁺。

步骤 7: 将化合物 70-7 (150 mg, 0.39 mmol)、氰基硼氢化钠(123 mg, 1.96 mmol)和醋酸铵(302 mg, 3.91 mmol)溶于甲醇(4 mL)中, 80 °C 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-80%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 70-8。MS m/z (ESI): = 385.4 [M+H]⁺。

步骤 8: 常温下, 将化合物 1-6 (100 mg, 0.33 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.5 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(187 mg, 0.49 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.12 mL, 0.66 mmol), 搅拌 1 小时后, 加入化合物 70-8 (138 mg, 0.36 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 70-9-P1 (MS m/z (ESI): = 672.4 [M+H]⁺, 保留时间: 1.942 min); 得到化合物 70-9-P2 (MS m/z (ESI): = 672.4 [M+H]⁺, 保留时间: 1.917 min)。

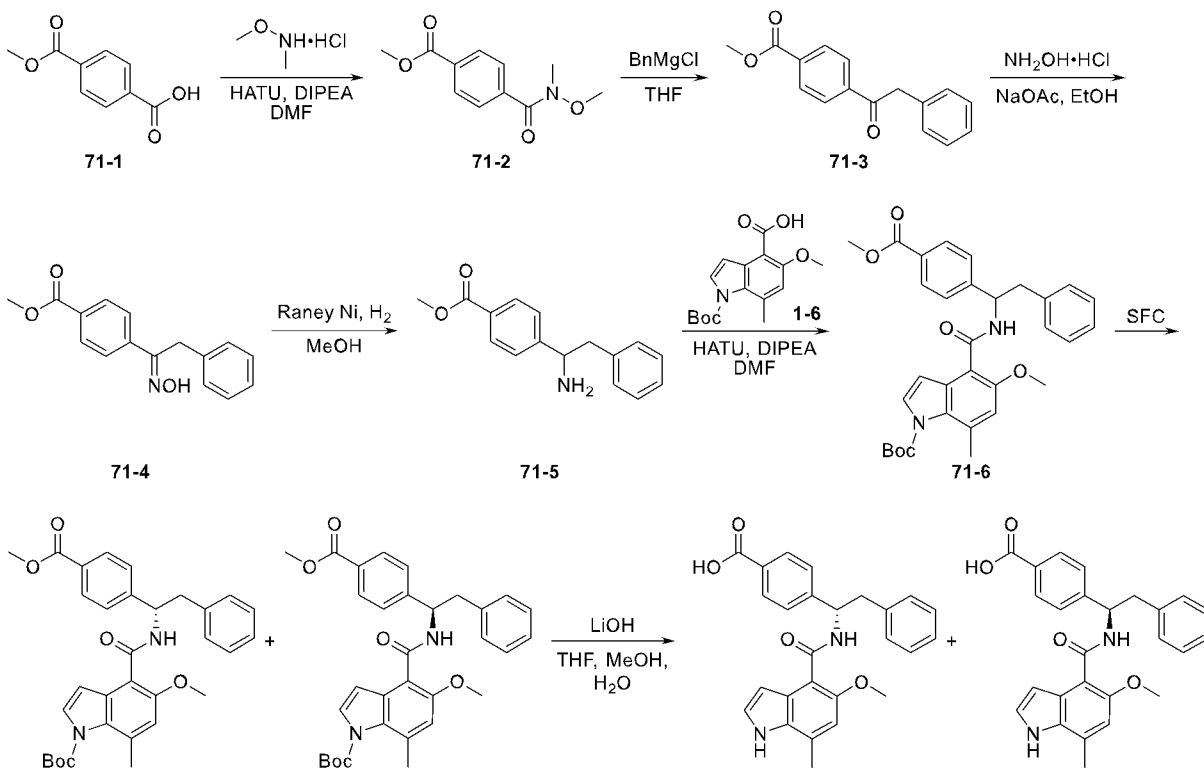
步骤 9: 25 °C 下, 将化合物 70-9-P1 (30 mg, 0.045 mmol)溶于氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1.0 mL, 4 M)中, 搅拌 0.5 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 得到化合物 70-10-P1。MS m/z (ESI): = 572.6 [M+H]⁺。

按照由 70-9-P1 制得 70-10-P1 的方法, 由化合物 70-9-P2 得到化合物 70-10-P2。MS m/z (ESI): = 572.6 [M+H]⁺。

步骤 10: 将化合物 70-10-P1 (25 mg, 0.04 mmol)溶于甲醇(2 mL)和水(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(5.5 mg, 0.13 mmol), 50 °C下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 70-P1。MS m/z (ESI): = 458.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.97 (td, *J* = 15.3, 12.7 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.99-1.81 (m, 2H)。

按照由 70-10-P1 制得 70-P1 的方法, 由化合物 70-10-P2 得到化合物 70-P2。MS m/z (ESI): = 458.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.23 (dd, *J* = 14.5, 9.9 Hz, 2H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 3H)。

实施例 71: 化合物 71-P1、71-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 71-1 (5.00 g, 27.75 mmol) 和二甲羟胺盐酸盐 (3.52 g, 36.08 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (37 mL) 中, 在冰浴下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (15.83 g, 41.63 mmol), 滴加 *N,N*-二异丙基乙胺 (14.5 mL, 83.26 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (15 mL), 升至室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (150 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3×120 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (3×130 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30%-40% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 71-2。MS *m/z* (ESI): = 224.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.18-8.05 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (s, 3H)。

步骤 2: 将化合物 71-2 (2.75 g, 12.32 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 在 0 °C 下加入苯基氯化镁的四氢呋喃溶液 (18.5 mL, 18.5 mmol, 1 M), 5 分钟后升至室温搅拌 2.5 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 40%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 71-3。MS *m/z* (ESI): = 255.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.13-8.06 (m, 2H), 7.36-7.23 (m, 5H), 4.46 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。

步骤 3: 将化合物 71-3 (990 mg, 3.89 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入醋酸钠 (798 mg, 9.73 mmol) 和盐酸羟胺 (406 mg, 5.84 mmol), 在 85 °C 下搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 71-4。MS *m/z* (ESI): = 270.0 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 71-4 (880 mg, 3.27 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 在氮气氛围下加入雷尼镍 (88 mg), 用氢气置换后, 在室温氢气氛围下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 71-5。MS *m/z* (ESI): = 256.0 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 1-6 (132 mg, 0.43 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 0 °C 下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (223 mg, 0.59 mmol), 滴加 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.2 mL, 1.18 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL), 升至室温, 搅拌 15 分钟后滴加化合物 71-5 (100 mg, 0.39 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液, 继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 2%-4% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 71-6。MS *m/z* (ESI): = 543.2 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 71-6 (200 mg, 0.37 mmol) 再经过手性分离 (色谱柱: AD 20×250 mm, 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.2% 氨-甲醇]; 梯度: B%: 45%), 得到化合物 71-6-P1 和化合物 71-6-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: AD-H 4.6×100 mm, 5 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 甲醇(0.2% 氨), 梯度: B%: 30%梯度流动 9 分钟, 流速: 3.0 mL/min, 拆分波长 214 nm。

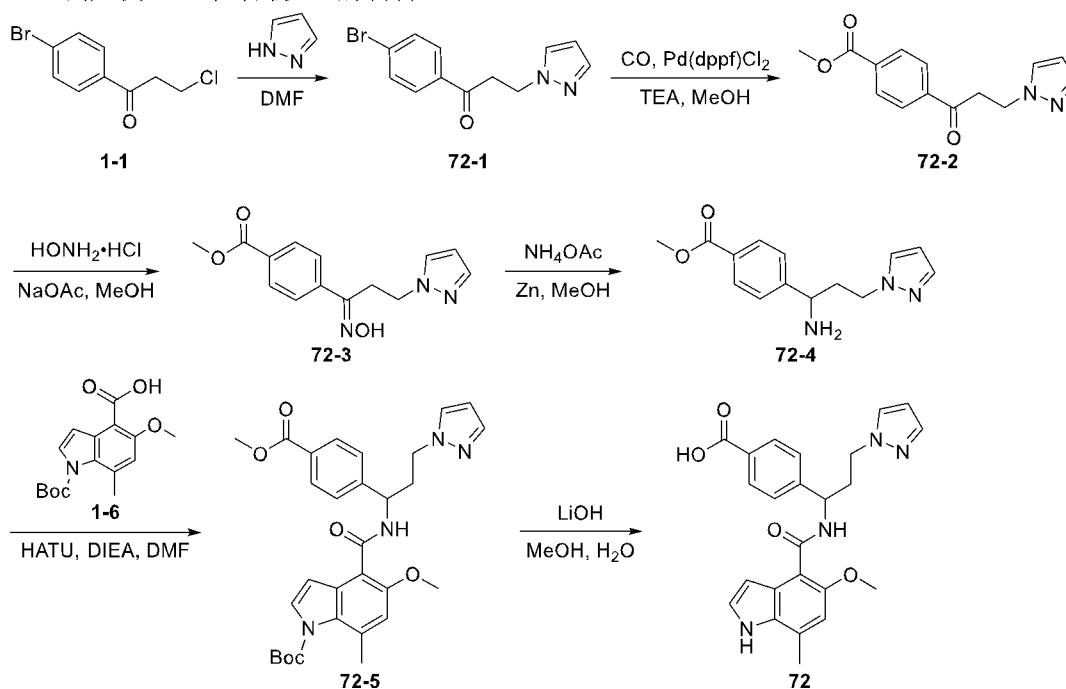
化合物 71-6-P1 保留时间: 1.392 分钟。MS m/z (ESI): = 543.2 [M+H]⁺。

化合物 71-6-P2 保留时间: 2.503 分钟。MS m/z (ESI): = 543.2 [M+H]⁺。

5 步骤 7: 将化合物 71-6-P1 (100 mg, 0.18 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(39 mg, 0.92 mmol), 加热至 50 °C搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N) 调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸 10 氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 71-P1。MS m/z (ESI): = 429.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.47 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.40 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H)。

按照由 71-6-P1 制得 71-P1 的方法, 由化合物 71-6-P2 得到化合物 71-P2。MS m/z (ESI): = 429.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H), 11.02 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01-7.83 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 5H), 7.21 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 15 6.47 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 5.40 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H)。

实施例 72: 化合物 72 的制备



20 步骤 1: 将化合物 1-1 (5.00 g, 20.20 mmol)和吡唑(5.50g, 80.79 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(50 mL)中, 加热至 150 °C搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 72-1。MS m/z (ESI): = 280.1 [M+H]⁺。

25 步骤 2: 将化合物 72-1 (2.00 g, 7.16 mmol)溶于甲醇(3 mL)和三乙胺(9 mL)中, 加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(1.05 g, 1.4 mmol), 一氧化碳气体氛围下加热至 70 °C搅拌 18 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 72-2。MS m/z (ESI): = 259.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 72-2 (680 mg, 2.63 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入盐酸羟胺(366 mg, 5.27 mmol)和醋酸钠(432 mg, 5.27 mmol), 氮气氛围下加热至 80 °C搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 72-3。MS m/z (ESI): = 274.2 [M+H]⁺。

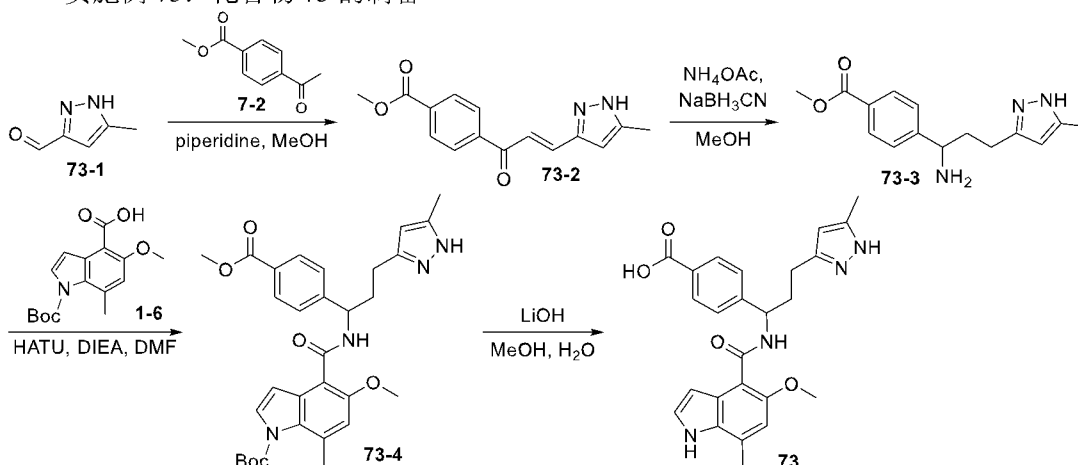
30 步骤 4: 将化合物 72-3 (680 mg, 2.49 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入醋酸铵(211 mg, 2.74 mmol)和锌粉(488 mg, 7.46 mmol), 氮气氛围下加热至 70 °C搅拌 18 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 72-4。MS m/z (ESI): = 260.3 [M+H]⁺。

步骤 5: 25 °C下, 将化合物 72-4 (80 mg, 0.31 mmol)和 1-6 (104 mg, 0.34 mmol)溶于 *N,N*-二甲基

甲酰胺(2 mL)中, 滴加 *N,N*-二异丙基乙胺(0.16 mL, 0.93 mmol), 搅拌 5 分钟后, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(235 mg, 0.62 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 72-5。MS m/z (ESI): = 547.6 [M+H]⁺。

- 5 步骤 6: 将化合物 72-5 (90 mg, 0.16 mmol)溶于甲醇(3 mL)中, 加入水(0.5 mL)和氢氧化锂(34.5 mg, 0.82 mmol), 在氮气氛围下加热至 70 °C, 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液通过反相色谱柱: 12%-100%乙腈/缓冲液 (0.225 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 72。MS m/z (ESI): = 433.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.48 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 6.25 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.03 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H)。

实施例 73: 化合物 73 的制备



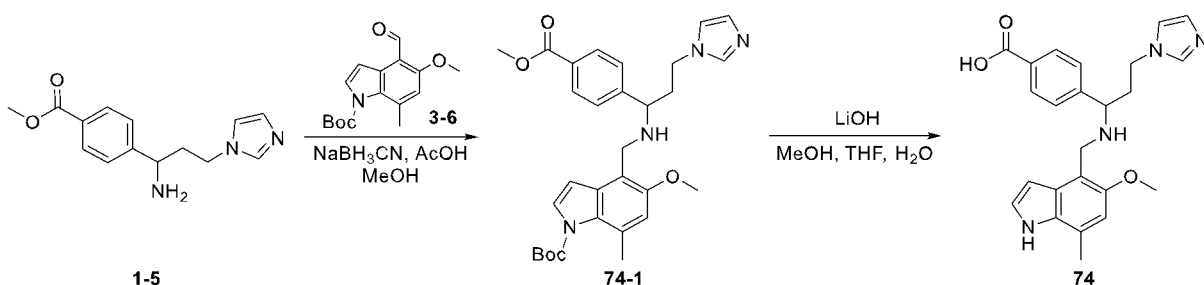
- 15 步骤 1: 将化合物 73-1 (1.00 g, 9.08 mmol)和化合物 7-2 (1.78 g, 9.99 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入哌啶(2.69 mL, 27.24 mmol), 加热至 70 °C搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 73-2。MS m/z (ESI): = 271.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 73-2 (900 mg, 3.33 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入乙酸铵(1.28 g, 16.65 mmol)和氰基硼氢化钠(1.05 g, 16.65 mmol), 加热至 75 °C搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 73-3。MS m/z (ESI): = 274.2 [M+H]⁺。

- 20 步骤 3: 室温下, 将化合物 73-3 (160 mg, 0.59 mmol)和化合物 1-6 (179 mg, 0.59 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(245 mg, 0.64 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.2 mL, 1.17 mmol), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(5 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 73-4。MS m/z (ESI): = 561.2 [M+H]⁺。

- 25 步骤 4: 将化合物 73-4 (140 mg, 0.25 mmol)溶于甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(52 mg, 1.25 mmol), 加热至 60 °C搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 23%-95%乙腈/缓冲液 (0.1 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 73。MS m/z (ESI): = 447.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05-7.85 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.63-6.49 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.20-5.08 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 2H)。

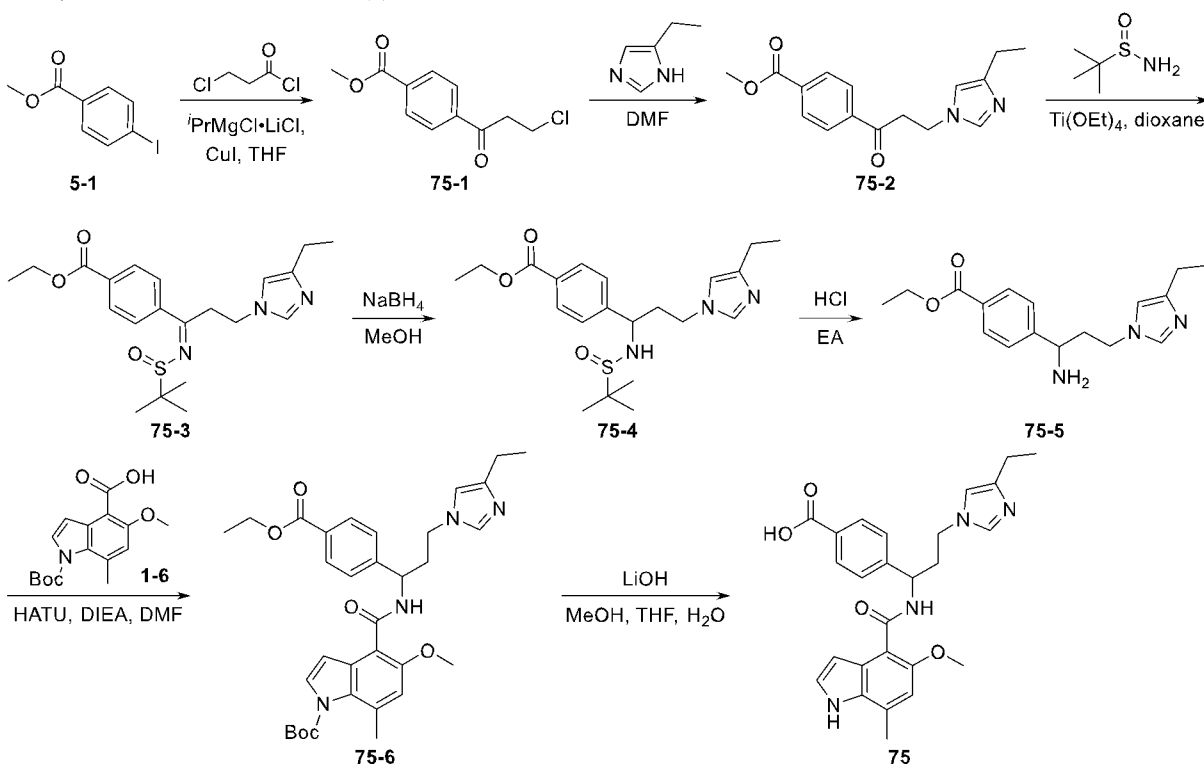
实施例 74: 化合物 74 的制备



步骤 1: 将化合物 1-5 (60 mg, 0.23 mmol), 3-6 (67 mg, 0.23 mmol), 乙酸(5 mg, 0.05 mmol)和氰基硼氢化钠(44 mg, 0.69 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 在 40 °C、氮气氛围下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 20%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 74-1。MS m/z (ESI): = 533.2 $[M+H]^+$ 。

5 步骤 2: 将化合物 74-1 (50 mg, 0.094 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(31.5 mg, 0.75 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 28%-38%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 74。MS m/z (ESI): = 419.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.87 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.34 (m, 3H), 7.27 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.24 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.55 (dd, J = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12-1.86 (m, 2H)。

实施例 75: 化合物 75 的制备



15 步骤 1: 将化合物 5-1 (5.00 g, 19.08 mmol)溶于四氢呋喃(60 mL)中, 在 -40 °C、氮气氛围下滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(14.7 mL, 19.1 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 加入碘化亚铜(1.09 g, 5.72 mmol), 升至 0 °C 搅拌 10 分钟, 缓慢滴加 3-氯丙酰氯的四氢呋喃溶液(20.0 mL, 28.0 mmol, 1.4 M), 继续搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵水溶液(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 75-1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (d, J = 3.0 Hz, 4H), 3.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。

20 步骤 2: 将化合物 75-1 (2.30 g, 10.15 mmol)和 5-乙基-1H-咪唑(976 mg, 10.15 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 加热至 150 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加水(70 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 × 70 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 75-2。MS m/z (ESI): = 287.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 4H), 6.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46-2.36 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

30 步骤 3: 将化合物 75-2 (80 mg, 0.28 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)中, 加入叔丁基亚磺酰胺(51 mg, 0.42 mmol)和钛酸四乙酯(319 mg, 1.40 mmol), 在 80 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加水(10 mL)淬灭, 过滤, 用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 75-3。MS m/z (ESI): = 404.3 $[M+H]^+$ 。

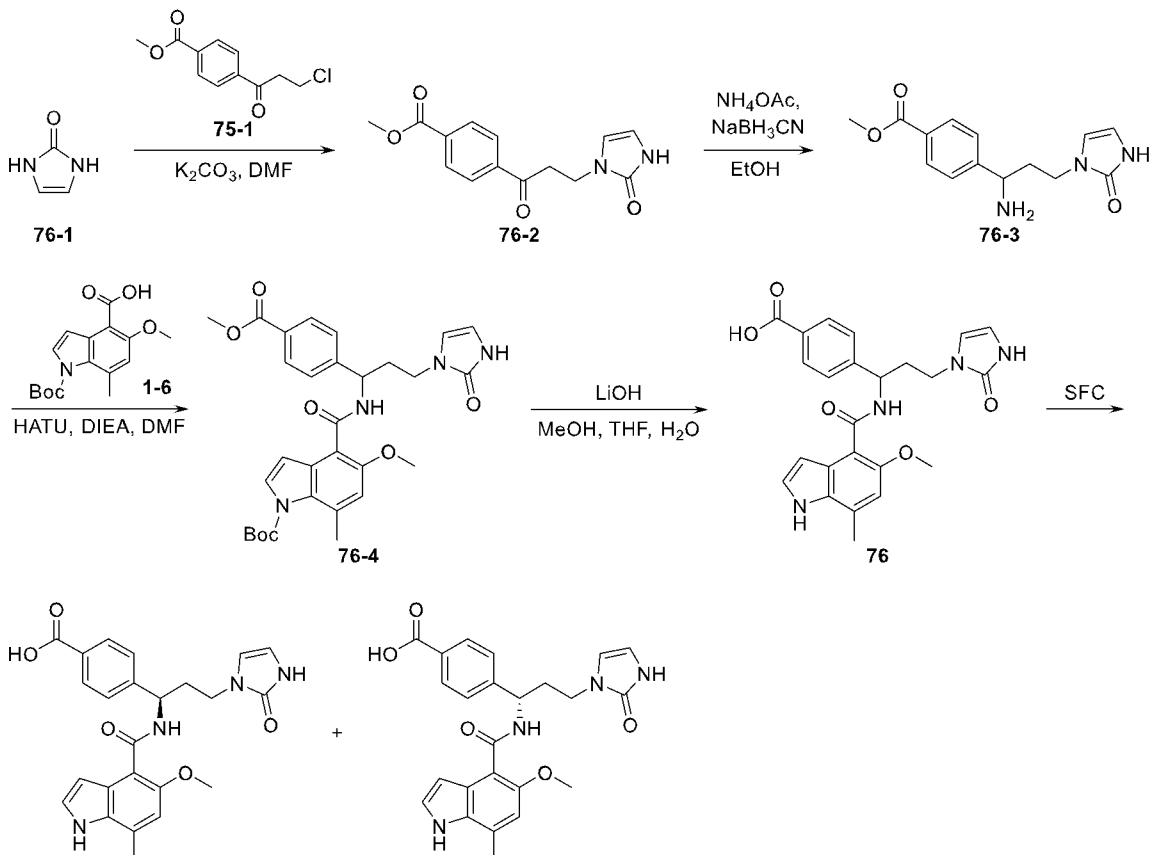
步骤 4: 将化合物 75-3 (100 mg, 0.25 mmol)溶于甲醇(3 mL)中, 在冰浴下加入硼氢化钠(28 mg, 0.74 mmol), 升至室温搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 75-4。MS m/z (ESI): = 406.5 [M+H]⁺。

5 步骤 5: 室温下, 将化合物 75-4 (100 mg, 0.25 mmol)溶于氯化氢的乙酸乙酯溶液(3 mL, 4 N), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 得到化合物 75-5。MS m/z (ESI): = 302.2 [M+H]⁺。

步骤 6: 室温下, 将化合物 75-5 (60 mg, 0.20 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入化合物 1-6 (91 mg, 0.30 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(114 mg, 0.30 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(77 mg, 0.60 mmol), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 75-6。MS m/z (ESI): = 589.5 [M+H]⁺。

15 步骤 7: 将化合物 75-6 (100 mg, 0.17 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(36 mg, 0.85 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.1%甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 75。MS m/z (ESI): = 461.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.33 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.46 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.03 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

实施例 76: 化合物 76、76-P1、76-P2 的制备



20 步骤 1: 室温下, 将化合物 76-1 (4.71 g, 56.02 mmol)和 75-1 (2.54 g, 11.21 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(100 mL)中, 加入碳酸钾(7.74 g, 56.09 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/水梯度纯化, 得到化合物 76-2。MS m/z (ESI): = 275.1 [M+H]⁺。

25 步骤 2: 将化合物 76-2 (221 mg, 0.81 mmol)溶于乙醇(10 mL)中, 加入醋酸铵(1.24 g, 16.12 mmol)和氰基硼氢化钠(203 mg, 3.22 mmol), 加热至 80 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/水梯度纯化, 得到化合物 76-3。MS m/z (ESI): = 276.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 室温下, 将化合物 1-6 (110 mg, 0.36 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 加入 *N,N*-

二异丙基乙胺(117 mg, 0.90 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(172 mg, 0.45 mmol)和 76-3 (83 mg, 0.30 mmol), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/水梯度纯化, 得到化合物 76-4。MS m/z (ESI): = 563.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 将化合物 76-4 (75 mg, 0.13 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(56 mg, 1.33 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 76。MS m/z (ESI): = 449.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.89 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.53 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.33 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.13 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H)。

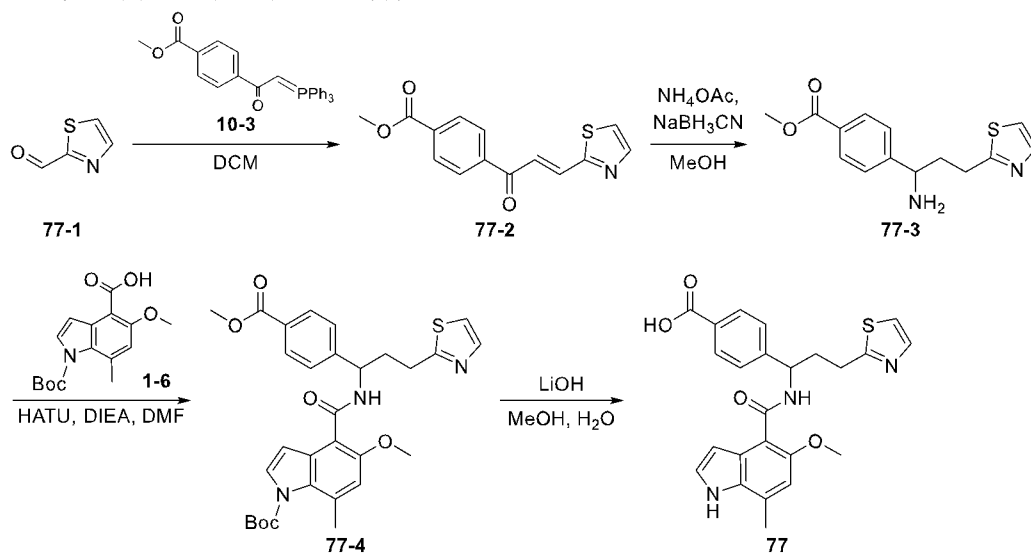
步骤 5: 化合物 76 (150 mg, 0.33 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralPak AD, 50×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05%氨-乙醇]; 梯度: B%: 40%), 得到化合物 76-P1 和化合物 76-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 40%, 梯度流动 8 分钟, 流速: 150 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 76-P1 保留时间: 0.758 分钟, MS m/z (ESI): = 449.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.33 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.12 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.07 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H)。

化合物 76-P2 保留时间: 1.374 分钟, MS m/z (ESI): = 449.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.88 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 6.33 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.0, 6.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H)。

实施例 77: 化合物 77 的制备



步骤 1: 室温下, 将化合物 77-1 (1.00 g, 8.84 mmol)和化合物 10-3 (3.88 g, 8.84 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 5%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 77-2。MS m/z (ESI): = 274.2 $[M+H]^+$ 。

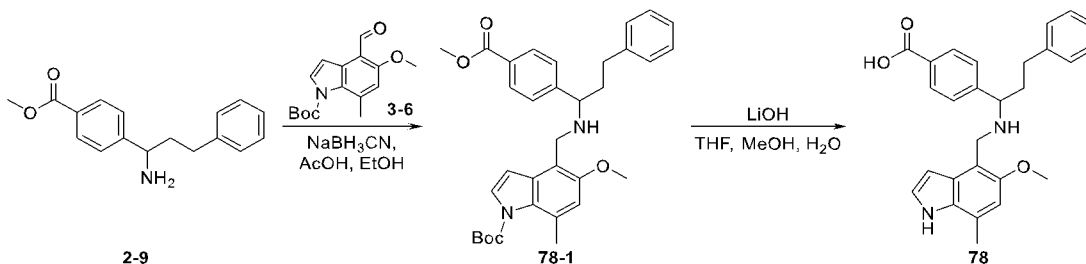
步骤 2: 将化合物 77-2 (500 mg, 1.83 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入乙酸铵(686 mg, 9.15 mmol)和氰基硼氢化钠(575 mg, 9.15 mmol), 加热至 80 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 77-3。MS m/z (ESI): = 277.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 室温下, 将化合物 1-6 (152 mg, 0.50 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(209 mg, 0.55 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.17 mL, 1.00 mmol), 搅拌 10 分钟后, 滴加化合物 77-3 (138 mg, 0.50 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(2 mL), 继续搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(5 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3x5 mL)萃取, 合

并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化,得到化合物 77-4。MS m/z (ESI): = 564.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 将化合物 77-4 (180 mg, 0.32 mmol)溶于甲醇(2 mL)和水(2 mL)中,加入氢氧化锂(67 mg, 1.60 mmol),加热至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性,浓缩。粗品通过反相色谱柱:35%-95%乙腈/缓冲液(0.1 mol/甲酸水溶液)梯度纯化,得到化合物 77。MS m/z (ESI): = 450.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99-7.89 (m, 2H), 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.22-3.02 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.24 (q, J = 7.6 Hz, 2H)。

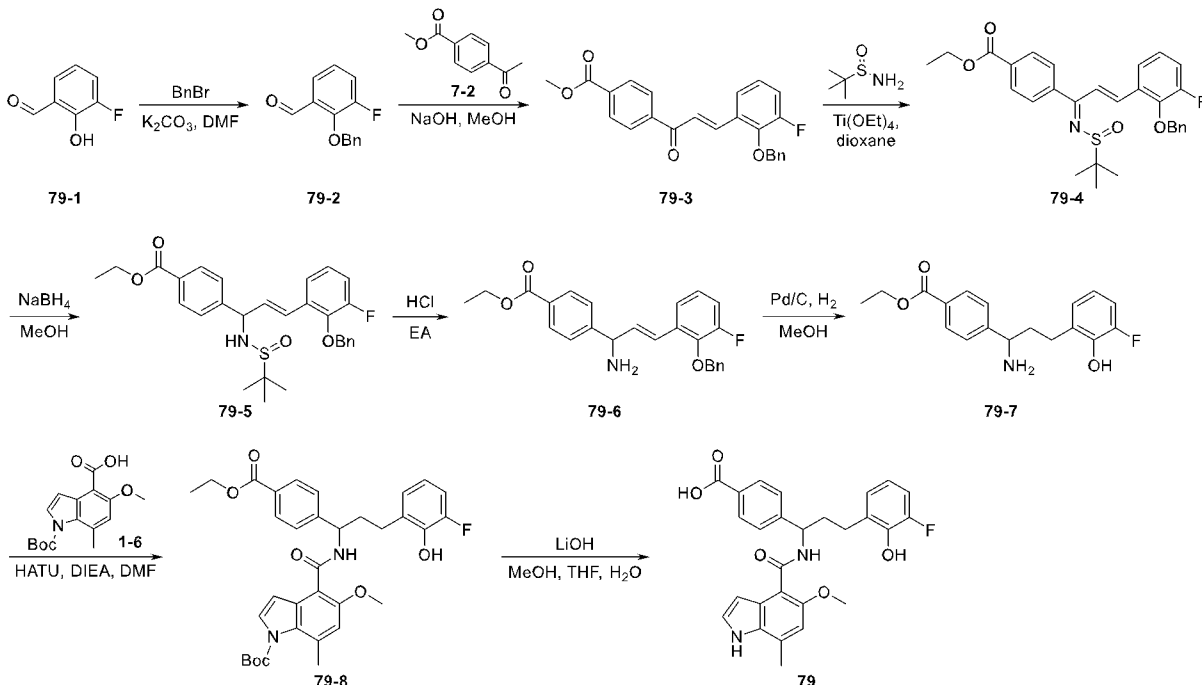
实施例 78: 化合物 78 的制备



步骤 1: 0 °C 下,将化合物 2-9 (237 mg, 0.88 mmol)溶于甲醇(5 mL)中,加入化合物 3-6 (255 mg, 0.88 mmol),氰基硼氢化钠(111 mg, 176 mmol)和醋酸(2 滴),升至室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭,用乙酸乙酯(3 \times 20 mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:2%-4%甲醇/二氯甲烷梯度纯化,得到化合物 78-1。MS m/z (ESI): = 543.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 78-1 (21 mg, 0.039 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中,加入氢氧化锂(12 mg, 0.29 mmol),加热至 50 °C 搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性,过滤,浓缩。粗品通过反相色谱柱:0%-95%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化,得到化合物 78。MS m/z (ESI): = 429.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.22 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71-3.63 (m, 3H), 2.47-2.43 (m, 4H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H)。

实施例 79: 化合物 79 的制备



步骤 1: 将化合物 79-1 (7.00 g, 49.96 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(100 mL)中,加入苄溴(9.40 g,

54.96 mmol)和碳酸钾(20.70 g, 150 mmol), 常温搅拌 16 小时。加入水(200 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(2×250 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 79-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 11.8, 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 5H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H)。

步骤 2: 将化合物 79-2 (230 mg, 1.00 mmol)溶于甲醇(4 mL)中, 加入氢氧化钠(20 mg, 0.50 mmol), 搅拌半小时后加入化合物 7-2 (1.78 g, 9.99 mmol), 常温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 79-3。MS *m/z* (ESI): = 391.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 79-3 (300 mg, 0.77 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)中, 加入叔丁基亚磺酰胺(279 mg, 2.31 mmol)和钛酸四乙酯(1.05 g, 4.61 mmol), 在 80 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 79-4。MS *m/z* (ESI): = 508.6 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 79-4 (140 mg, 0.28 mmol)溶于甲醇(3 mL)中, 在 0 °C 下加入硼氢化钠(31.3 mg, 0.83 mmol), 升至室温搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 79-5。MS *m/z* (ESI): = 510.1 [M+H]⁺。

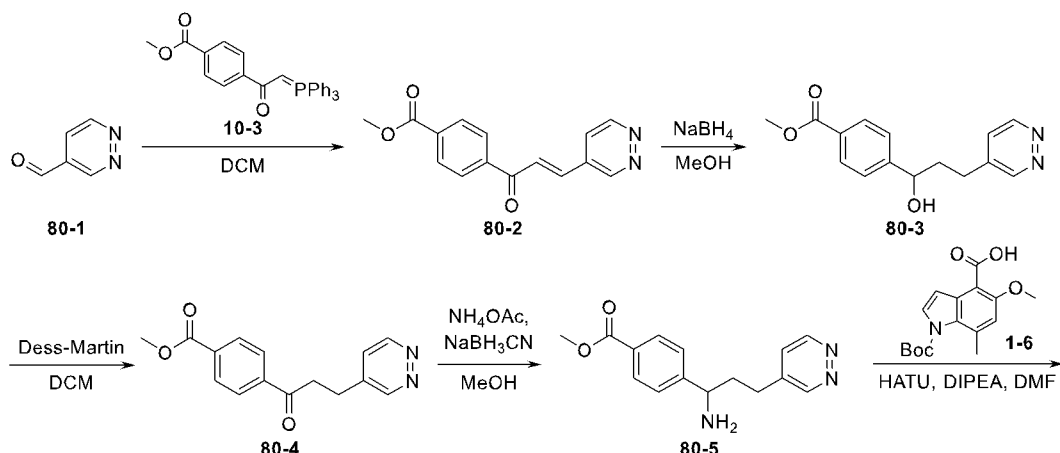
步骤 5: 室温下, 将化合物 79-5 (100 mg, 0.20 mmol)溶于氯化氢的乙酸乙酯溶液(3 mL, 4 N), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 得到化合物 79-6。MS *m/z* (ESI): = 406.4 [M+H]⁺。

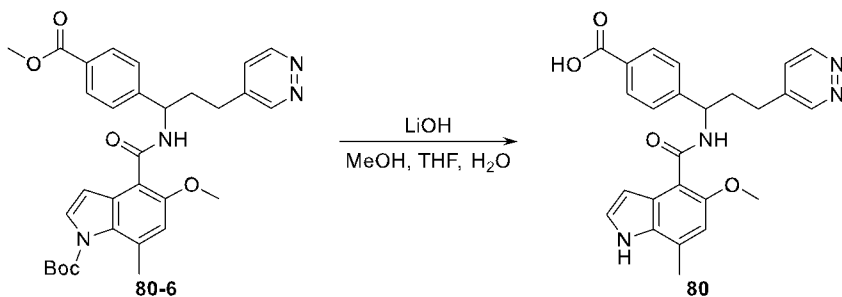
步骤 6: 室温下, 将化合物 79-6 (150 mg, 0.37 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入钯碳(15 mg), 在氢气氛围下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 79-7。MS *m/z* (ESI): = 318.2 [M+H]⁺。

步骤 7: 室温下, 将化合物 79-7 (100 mg, 0.32 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入化合物 1-6 (96 mg, 0.31 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(180 mg, 0.47 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(122 mg, 0.95 mmol), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 79-8。MS *m/z* (ESI): = 603.3 [M-H]⁻。

步骤 8: 将化合物 79-8 (120 mg, 0.20 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(83 mg, 2.0 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 79。MS *m/z* (ESI): = 477.6 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.80 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 9.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.03-6.88 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.77-6.67 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.03 (q, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 2H)。

实施例 80: 化合物 80 的制备





步骤 1: 室温下, 将化合物 80-1 (63 mg, 0.58 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入化合物 10-3 (128 mg, 0.29 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 30%-40% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 80-2。MS m/z (ESI): = 269.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.17 (s, 1H), 9.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36-8.30 (m, 3H), 8.16-8.13 (m, 3H), 7.75 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

步骤 2: 将化合物 80-2 (640 mg, 2.39 mmol) 溶于甲醇(5 mL)中, 在 0 °C 下加入硼氢化钠(361 mg, 9.54 mmol), 升至室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 \times 10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 4%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 80-3。MS m/z (ESI): = 273.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (dd, J = 2.5, 1.3 Hz, 1H), 9.06 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 3H), 5.56 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.63 (dt, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.79-2.61 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H)。

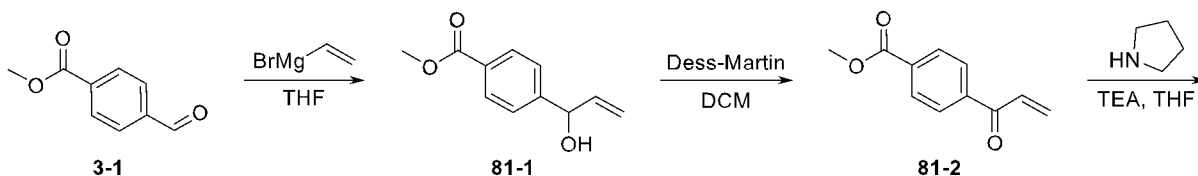
步骤 3: 将化合物 80-3 (100 mg, 0.37 mmol) 溶于二氯甲烷(2 mL)中, 在 0 °C 下加入戴斯-马丁氧化剂(202 mg, 0.48 mmol), 升至室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 4%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 80-4。MS m/z (ESI): = 271.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26-9.21 (m, 1H), 9.10 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 8.10 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

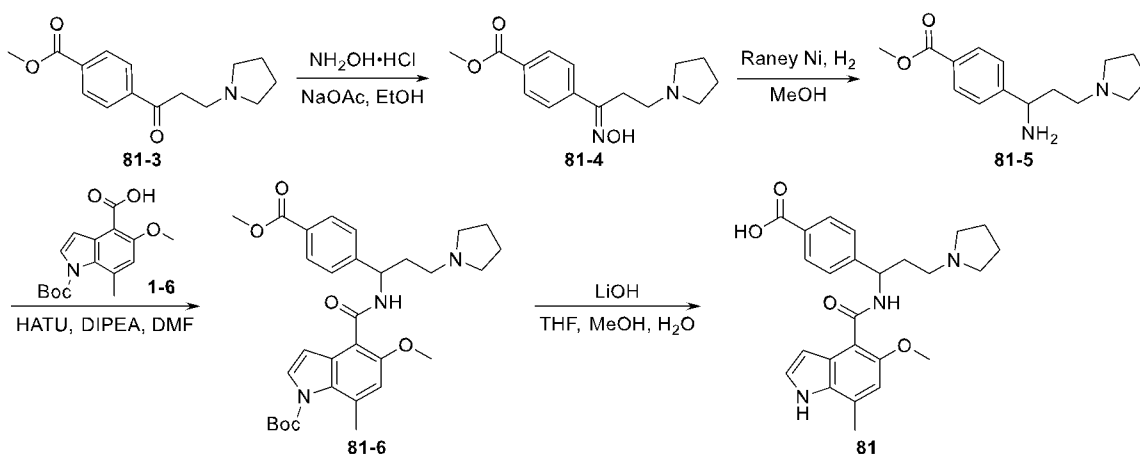
步骤 4: 将化合物 80-4 (369 mg, 1.37 mmol) 溶于甲醇(5 mL)中, 加入醋酸铵(1.26 g, 16.38 mmol) 和氰基硼氢化钠(343 mg, 5.46 mmol), 在 60 °C、氮气氛围下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 4%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 80-5。MS m/z (ESI): = 272.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 将化合物 1-6 (176 mg, 0.58 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺(4 mL)中, 在 0 °C 下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脒六氟磷酸酯(412 mg, 1.08 mmol), 滴加 N,N -二异丙基乙胺(0.38 mL, 2.17 mmol)的 N,N -二甲基甲酰胺溶液(1 mL), 升至室温搅拌 15 分钟, 滴加化合物 80-5 (196 mg, 0.72 mmol)的 N,N -二甲基甲酰胺溶液(2 mL), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 \times 10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 2%-4% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 80-6。MS m/z (ESI): = 559.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 将化合物 80-6 (25 mg, 0.045 mmol) 溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(15 mg, 0.36 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 80。MS m/z (ESI): = 445.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.24-9.05 (m, 2H), 8.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99-7.86 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.88-2.64 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 13.3, 6.9 Hz, 2H)。

实施例 81: 化合物 81 的制备





步骤 1: 将化合物 3-1(5.00 g, 30.46 mmol)溶于无水四氢呋喃(100 mL)中, 在-78 °C下加入乙烯基溴化镁的四氢呋喃溶液(33.5 mL, 33.5 mmol, 1.0 M), 升至室温搅拌 1 小时。通过 TLC 监测反应。在 0 °C下加入饱和氯化铵溶液(150 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 3%-5%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 81-1。

步骤 2: 将化合物 81-1 (3.00 g, 15.61 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中, 在 0 °C 下加入戴斯-马丁氧化剂(8.61 g, 20.29 mmol), 升至室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 20%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 81-2。MS m/z (ESI): = 191.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 室温下, 将化合物 81-2 (480 mg, 2.52 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 加入四氢吡咯(0.32 mL, 3.79 mmol)和三乙胺(0.98 mL, 7.57 mmol), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 3%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 81-3。MS m/z (ESI): =262.1 $[M+H]^+$ 。

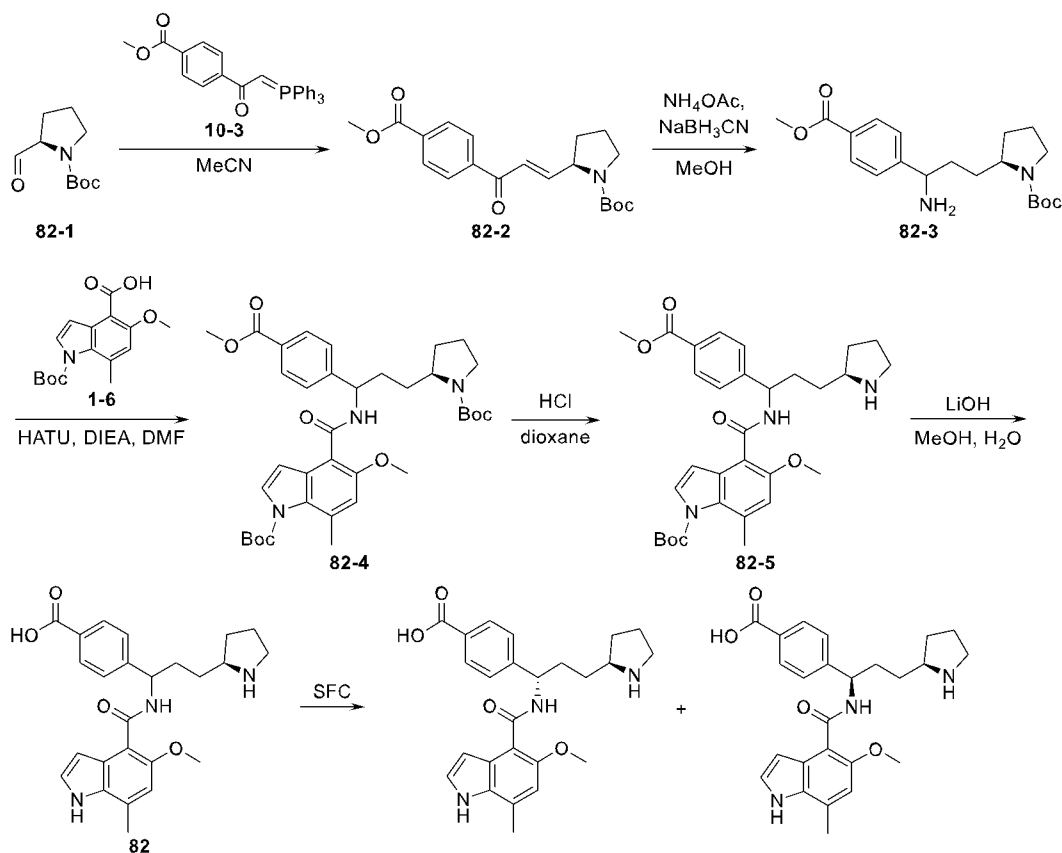
步骤 4: 将化合物 81-3 (300 mg, 1.15 mmol)溶于乙醇(5 mL)中, 加入盐酸羟胺(120 mg, 1.72 mmol)和醋酸钠(283 mg, 3.44 mmol), 在 80 °C、氮气氛围下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 15%-20%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 81-4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84-7.79 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 1.77 (h, J = 3.4 Hz, 4H)。

步骤 5: 室温下, 将化合物 81-4 (35 mg, 0.13 mmol)溶于甲醇(3 mL)中, 在氮气氛围下加入雷尼镍(5 mg), 置换氢气后搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 81-5。MS m/z (ESI): = 263.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 将化合物 1-6 (28 mg, 0.092 mmol)和 81-5 (30 mg, 0.11 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 在 0 °C 下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(65 mg, 0.17 mmol), 滴加 *N,N*-二异丙基乙胺(0.06 mL, 0.34 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(1 mL), 升至室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 3%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 81-6。MS m/z (ESI): = 550.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 将化合物 81-6 (25 mg, 0.045 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(15 mg, 0.36 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 5 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 81。MS m/z (ESI): = 436.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.64-6.49 (m, 1H), 5.21 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 1.95 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 6.0 Hz, 4H)。

实施例 82: 化合物 82、82-P1、82-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 82-1 (1.00 g, 5.02 mmol)和化合物 10-3 (2.20 g, 5.02 mmol)溶于乙腈(30 mL)中, 在 80 °C下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 82-2。MS m/z (ESI): = 360.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 82-2 (1.00 g, 2.78 mmol)、醋酸铵(1.07 g, 13.91 mmol)和氰基硼氢化钠(0.87 g, 13.91 mmol)溶于甲醇(15 mL)中, 在 80 °C下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 82-3。MS m/z (ESI): = 363.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 室温下, 将化合物 1-6 (421 mg, 1.38 mmol)和 82-3 (500 mg, 1.38 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(524 mg, 1.38 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.72 mL, 4.14 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 82-4。MS m/z (ESI): = 650.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 室温下, 将 82-4 (700 mg, 1.08 mmol)溶于氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(15 mL, 4 M)中, 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 得到化合物 82-5。MS m/z (ESI): = 550.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 82-5 (580 mg, 1.06 mmol)溶于甲醇(15 mL)和水(3 mL)中, 加入氢氧化锂(133 mg, 3.17 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 5%-95%乙腈/缓冲液(0.1%甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 82。MS m/z (ESI): = 436.1 [M+H]⁺。

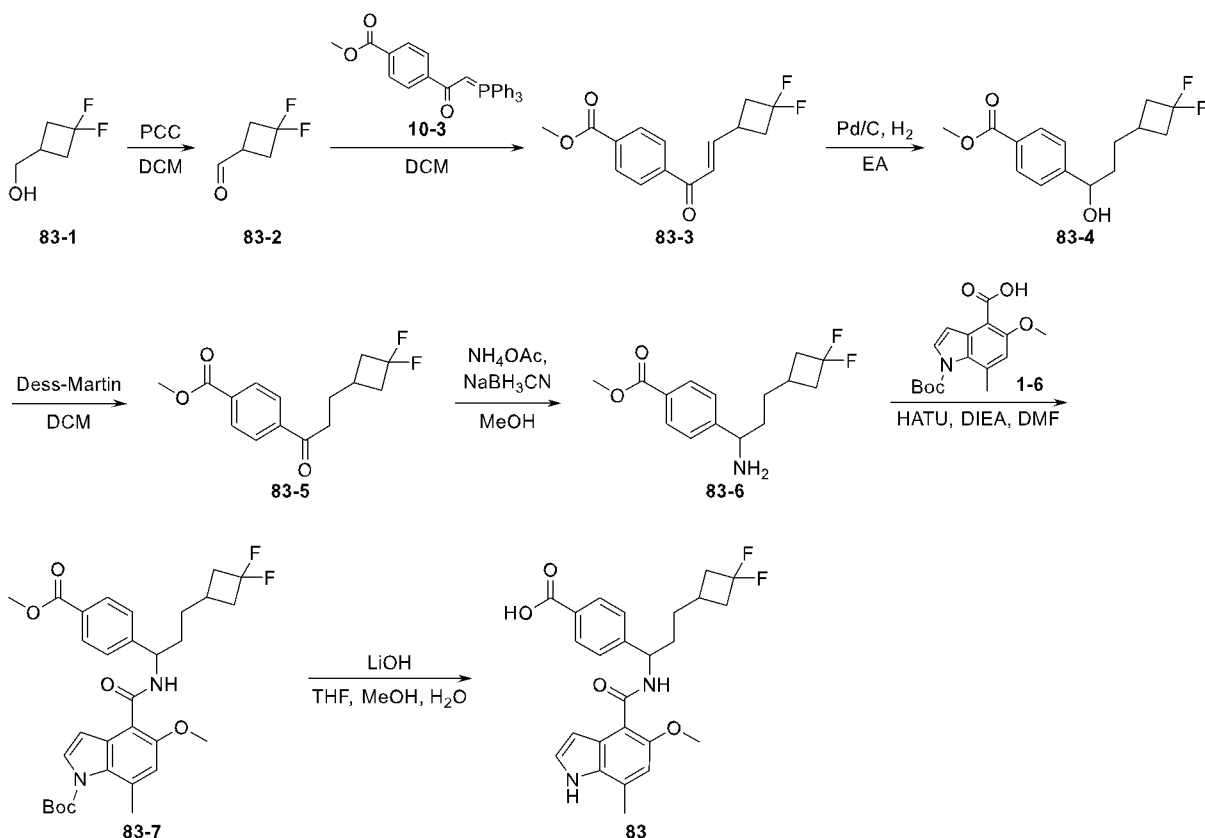
步骤 6: 化合物 82 (150 mg, 0.34 mmol)通过手性分离(色谱柱: ChiralPak IC, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨-乙醇]; 梯度: B%: 40%), 得到化合物 82-P1 和 82-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak IC, 100×4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 30%, 梯度流动 10 分钟, 流速: 2 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 82-P1: 保留时间: 3.281 分钟, MS m/z (ESI): = 436.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 4H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H)。

化合物 82-P2: 保留时间: 4.877 分钟, MS m/z (ESI): = 436.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.94 -1.76 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 1H)。

实施例 83: 化合物 83 的制备



步骤 1: 将化合物 83-1 (5.00 g, 40.95 mmol)溶于二氯甲烷(200 mL)中, 在 0 °C 下分批加入氯铬酸吡啶盐 (14.12 g, 65.51 mmol), 升至室温搅拌 3 小时。通过 TLC 监测反应。过滤, 将含有化合物 83-2 的滤液直接用于下一步。

步骤 2: 在含有化合物 83-2 的滤液中加入化合物 10-3 (3.00 g, 6.84 mmol), 室温下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 10%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 83-3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12-8.08 (m, 4H), 7.23-7.06 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.14-3.12 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 2H)。

步骤 3: 室温下, 将化合物 83-3 (468 mg, 1.67 mmol)溶于乙酸乙酯(5 mL)中, 加入钯碳(40 mg, 10%), 在氢气氛围下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 83-4。

步骤 4: 将化合物 83-4 (220 mg, 0.77 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 在 0 °C 下加入戴斯-马丁氧化剂(492 mg, 1.16 mmol), 升至室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 4%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 83-5。MS *m/z* (ESI): = 283.1 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 83-5 (200 mg, 0.71 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入醋酸铵(655 mg, 8.50 mmol)和氰基硼氢化钠(178 mg, 2.83 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 24 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 83-6。MS *m/z* (ESI): =267.4 [M+H-17]⁺。

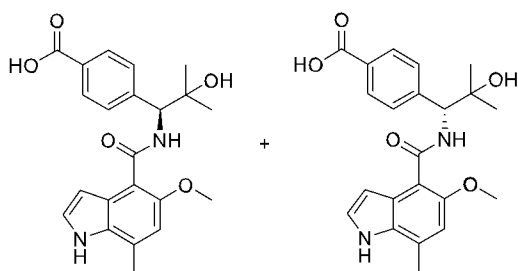
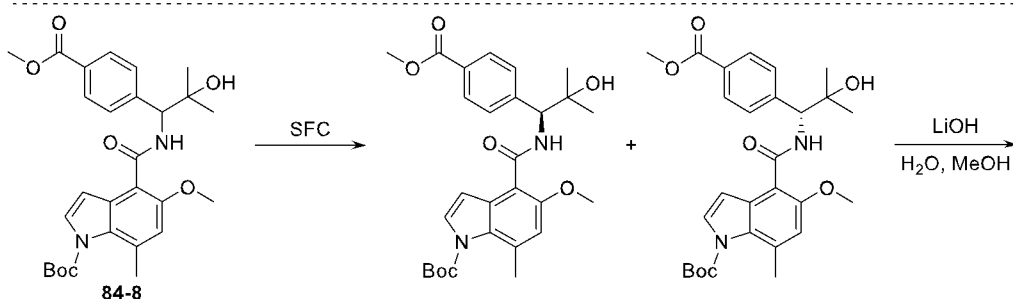
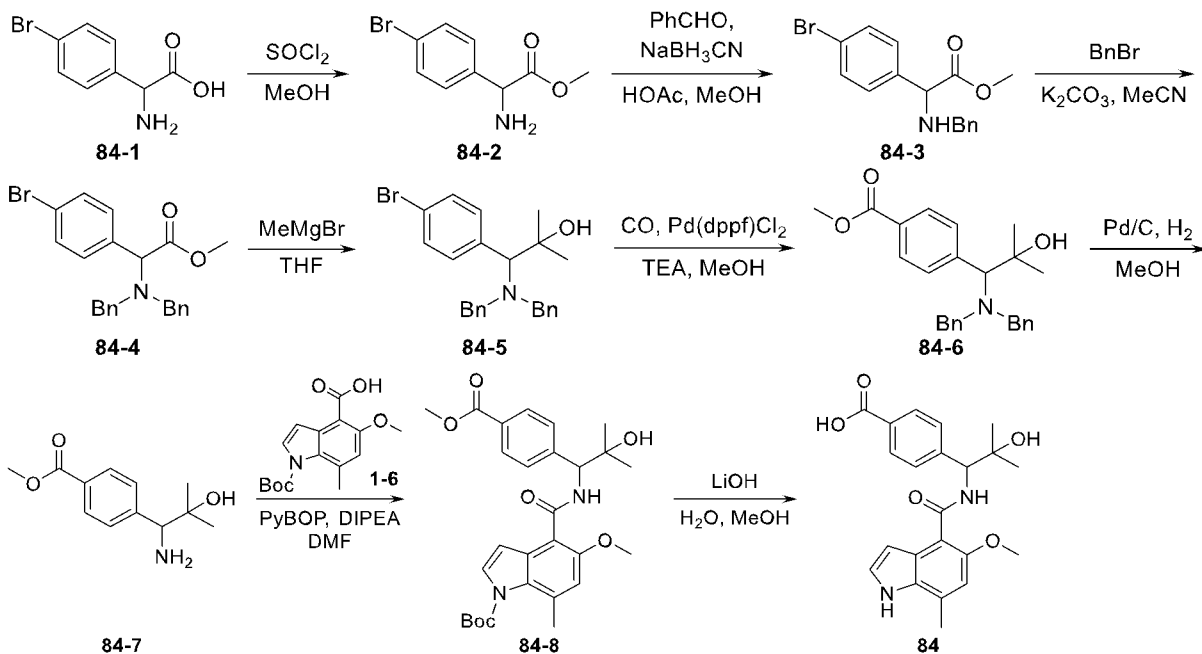
步骤 6: 室温下, 将化合物 83-6 (28 mg, 0.099 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 加入化合物 1-6 (36 mg, 0.12 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(38 mg, 0.30 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(56 mg, 0.15 mmol), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 83-7。MS *m/z* (ESI): = 571.3 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 83-7 (34 mg, 0.060 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(20 mg, 0.48 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1N)调节体系 pH 至中性, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并

浓缩。粗品通过反相色谱柱：15%-100%乙腈/缓冲液（0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液）梯度纯化，得到化合物 83。MS m/z (ESI): = 457.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.53 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.24-2.11 (m, 3H), 1.76-1.54 (m, 4H)。

5

实施例 84：化合物 84、84-P1、84-P2 的制备



10 步骤 1：将化合物 84-1 (9.00 g, 39.12 mmol)溶于甲醇(50 mL)中，0 °C、氮气氛围下滴加二氯亚砷 (6.05 g, 50.86 mmol)，升至 25 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩，加入饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL)淬灭，用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 84-2。MS m/z (ESI): = 245.4 $[M+H]^+$ 。

15 步骤 2：25 °C 下，将化合物 84-2 (7.30 g, 29.91 mmol)溶于甲醇(70 mL)中，加入苯甲醛(3.49 g, 32.90 mmol)、乙酸(0.17 mL, 2.99 mmol)，搅拌半小时后，加入氰基硼氢化钠(2.82 g, 44.86 mmol)，继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵水溶液(70 mL)淬灭，用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(60 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 84-3。MS m/z (ESI): = 334.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 将化合物 84-3 (4.17 g, 12.48 mmol)溶于乙腈(40 mL)中, 加入碳酸钾(3.31 g, 23.94 mmol)、溴化苄(2.66 g, 15.56 mmol), 50 °C 搅拌 36 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 84-4。MS m/z (ESI): = 426.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 84-4 (1.60 g, 3.77 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中, -10 °C 缓慢滴加甲基溴化镁的二甲基四氢呋喃溶液(6.28 mL, 18.85 mmol, 3 M), 升至 25 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵水溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(60 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 84-5。MS m/z (ESI): = 425.8 [M+H]⁺。

步骤 5: 25 °C 下, 将化合物 84-5 (1.20 g, 2.83 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨(205 mg, 0.28 mmol)和三乙胺(5 mL), 在 70 °C、一氧化碳氛围下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 84-6。MS m/z (ESI): = 404.5 [M+H]⁺。

步骤 6: 25 °C 下, 将化合物 84-6 (780 mg, 1.93 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 滴加氨水(2 滴)并加入湿钨碳(78 mg, 30%), 在氢气气球氛围下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 84-7。MS m/z (ESI): = 224.1 [M+H]⁺。

步骤 7: 25 °C 下, 将化合物 1-6 (43 mg, 0.14 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 加入 1*H*-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐(74 mg, 0.14 mmol)和二异丙基乙胺(0.05 mL, 0.26 mmol), 搅拌半小时后, 滴加化合物 84-7 (31 mg, 0.14 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(0.5 mL)溶液, 继续搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(5 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 84-8。MS m/z (ESI): = 511.4 [M+H]⁺。

步骤 8: 将化合物 84-8 (60 mg, 0.12 mmol)溶于甲醇(3 mL)和水(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(25 mg, 0.59 mmol), 40 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 84。MS m/z (ESI): = 397.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.68 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 4.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

步骤 9: 化合物 84-8 (200 mg, 0.39 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralCel OJ, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇; 梯度: B%: 40%), 得到化合物 84-8-P1 和化合物 84-8-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralCel OJ, 150×4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 5%-40%, 梯度流动 7 分钟, 流速: 80 mL/min, 拆分波长 220 nm。

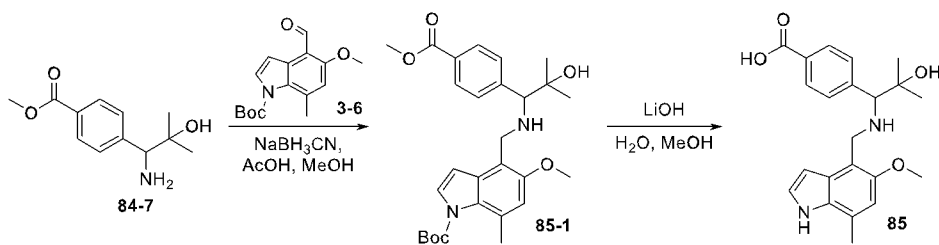
化合物 84-8-P1 保留时间: 5.283 分钟。MS m/z (ESI): = 511.4 [M+H]⁺。

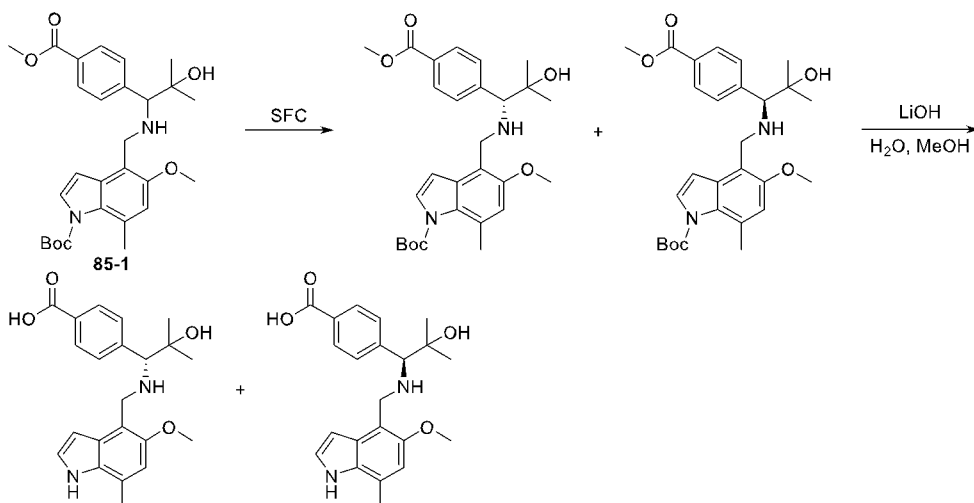
化合物 84-8-P2 保留时间: 6.926 分钟。MS m/z (ESI): = 511.4 [M+H]⁺。

步骤 10: 将化合物 84-8-P1 (74 mg, 0.14 mmol)溶于甲醇(3 mL)和水(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(30 mg, 0.72 mmol), 40 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 84-P1。MS m/z (ESI): = 397.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

按照由 84-8-P1 制得 84-P1 的方法, 由化合物 84-8-P2 得到化合物 84-P2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.79 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 4.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.50-2.47 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

实施例 85: 化合物 85、85-P1、85-P2 的制备





步骤 1: 25 °C 下, 将化合物 84-7 (275 mg, 1.23 mmol) 溶于甲醇(4 mL)中, 加入化合物 3-6 (302 mg, 1.04 mmol)、乙酸(0.01 mL, 0.12 mmol), 搅拌半小时后, 加入氰基硼氢化钠(116 mg, 1.85 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵水溶液(5 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 85-1。MS m/z (ESI): = 497.6 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 85-1 (90 mg, 0.18 mmol) 溶于甲醇(3 mL)和水(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(46 mg, 0.91 mmol), 40 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 85。MS m/z (ESI): = 383.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.12 (dd, *J* = 2.8, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 85-1 (290 mg, 0.58 mmol) 再经过手性分离(色谱柱: ChiralCel OJ, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇; 梯度: B%: 20%), 得到化合物 85-1-P1 和化合物 85-1-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.05% 二乙胺-乙醇], 梯度: B%: 5%-40% 梯度流动 5 分钟, 流速: 140 mL/min, 拆分波长 220 nm。

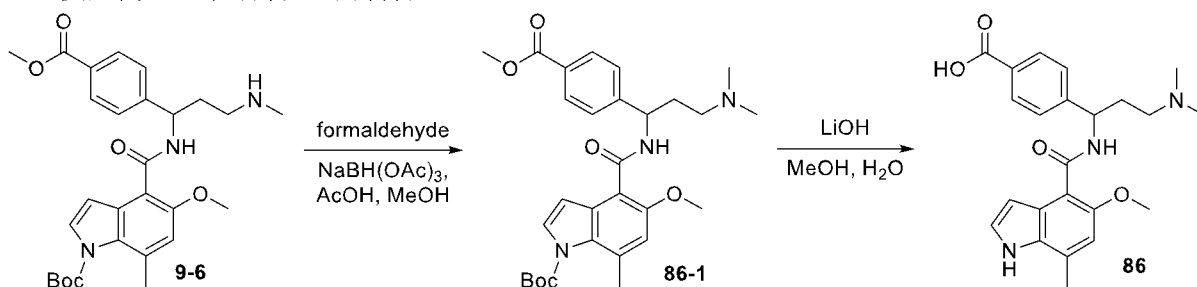
化合物 85-1-P1 保留时间: 3.398 分钟。MS m/z (ESI): = 497.6 [M+H]⁺。

化合物 85-1-P2 保留时间: 3.832 分钟。MS m/z (ESI): = 497.6 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 85-1-P1 (98 mg, 0.20 mmol) 溶于甲醇(3 mL)和水(0.5 mL)中, 加入氢氧化锂(50 mg, 1.18 mmol), 在 40 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 85-P1。MS m/z (ESI): = 383.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.73-6.64 (m, 1H), 6.17-6.08 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

按照由 85-1-P1 制得 85-P1 的方法, 由化合物 85-1-P2 得到化合物 85-P2。MS m/z (ESI): = 383.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

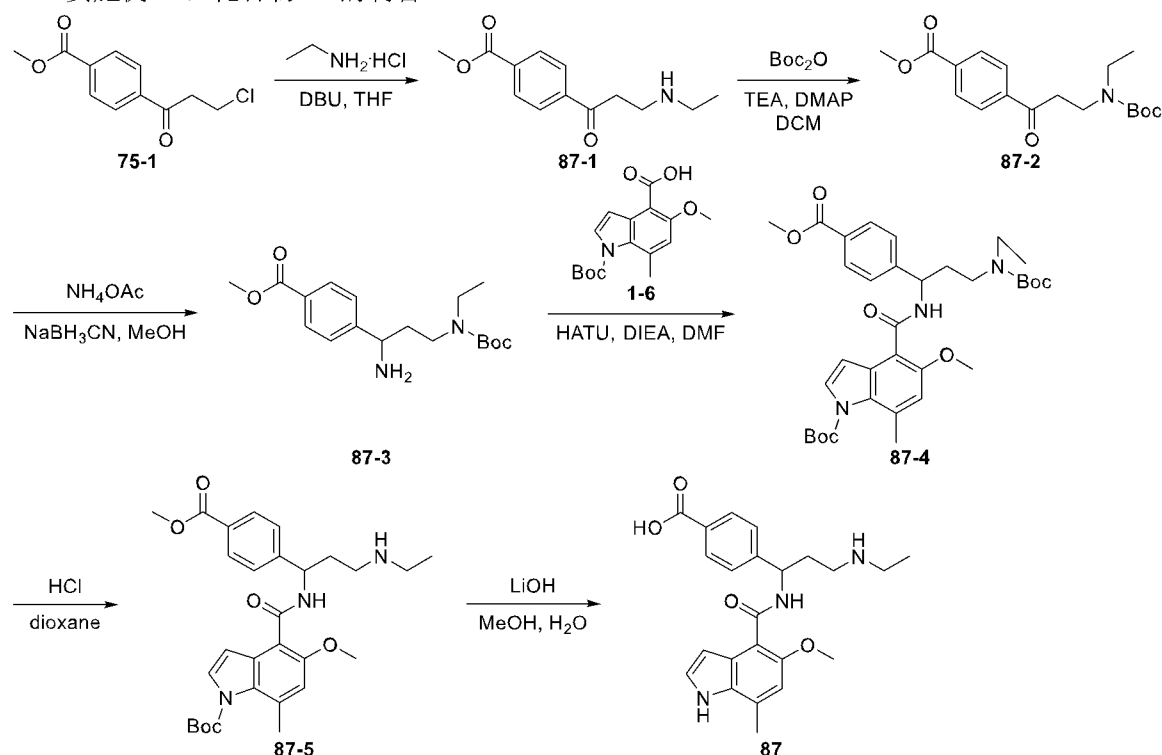
实施例 86: 化合物 86 的制备



步骤 1: 20 °C、氮气氛围下, 将化合物 9-6 (175 mg, 0.34 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入多聚甲醛(15.5 mg, 0.52 mmol)和乙酸(0.04 mL, 0.69 mmol), 搅拌半小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(218 mg, 1.03 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 合并有机相, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 86-1。MS m/z (ESI): = 524.27 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 86-1 (160 mg, 0.31 mmol)溶于甲醇(10 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(51 mg, 1.2 mmol), 60 °C 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 10%-95%乙腈/缓冲液 (0.225%甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 86。MS m/z (ESI): = 410.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.02 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H), 5.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 2H)。

实施例 87: 化合物 87 的制备



步骤 1: 将化合物 75-1 (2.00 g, 8.82 mmol)和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(10.7g, 70.59 mmol)溶于四氢呋喃(25 mL)中, 在一氧化碳气体氛围、0 °C下, 缓慢滴加乙胺盐酸盐(3.6 g, 44.12 mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 87-1。MS m/z (ESI): = 236.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 室温下, 将化合物 87-1 (1.00 g, 4.25 mmol), 三乙胺(2 mL)和 4-二甲氨基吡啶(52 mg, 0.43 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 氮气氛围下滴加二碳酸二叔丁酯(1.86 g, 8.5 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 87-2。MS m/z (ESI): = 336.4 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 87-2 (800 mg, 2.39 mmol), 乙酸铵(920 mg, 11.93 mmol)和氰基硼氢化钠(750 mg, 11.93 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 氮气氛围下加热至 80 °C搅拌 5 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 87-3。MS m/z (ESI): = 337.4 [M+H]⁺。

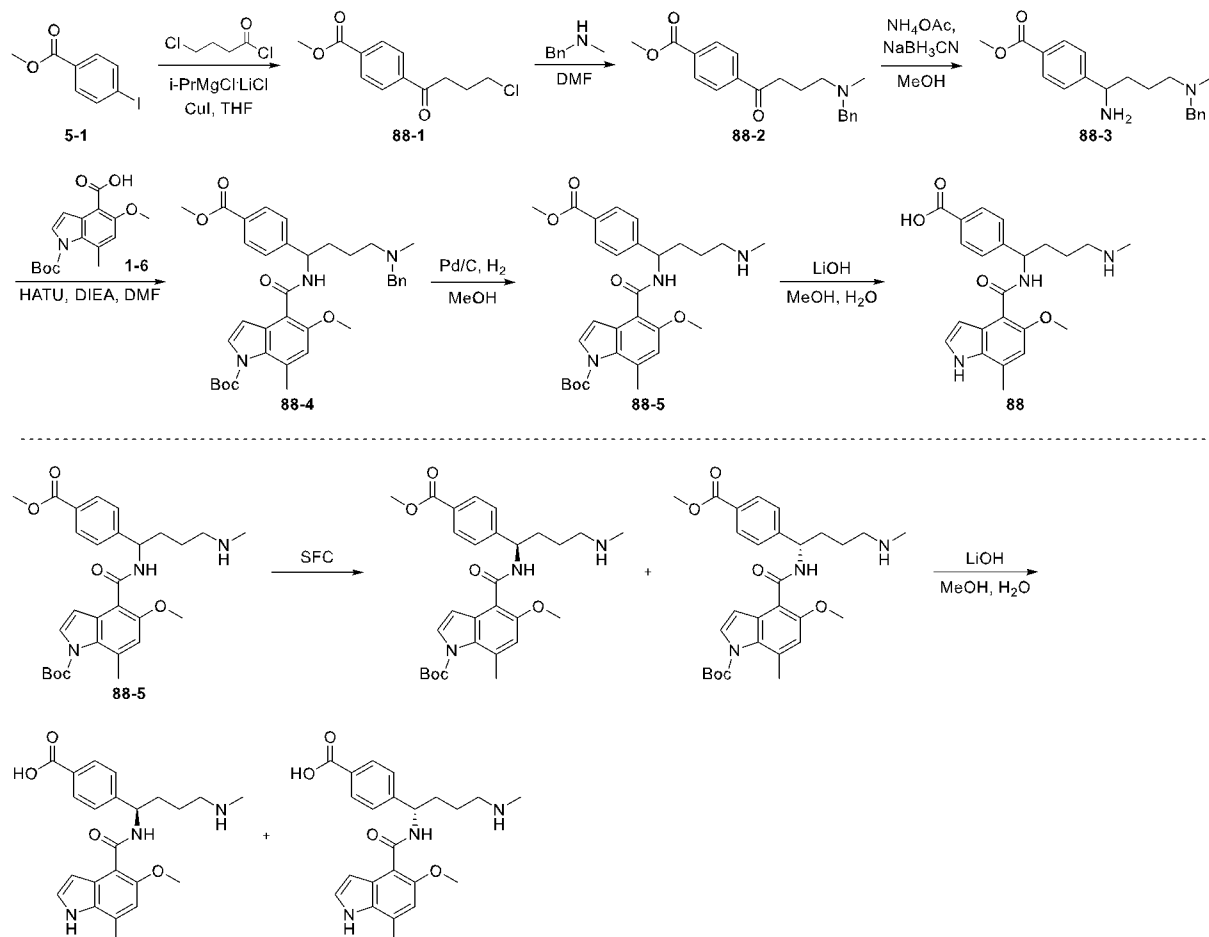
步骤 4: 常温下, 将化合物 87-3 (50 mg, 0.15 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(113 mg, 0.30 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.08 mL, 0.45 mmol), 搅拌 5 分钟后, 加入化合物 1-6 (54 mg, 0.18 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 87-4。

MS m/z (ESI): = 624.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 将化合物 87-4 (50 mg, 0.080 mmol) 溶于氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(2 mL, 4 M)中, 室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 87-5。MS m/z (ESI): = 524.6 $[M+H]^+$ 。

5 步骤 6: 将化合物 87-5 (10 mg, 0.019 mmol) 溶于甲醇(2 mL)中, 加入水(0.4 mL)和氢氧化锂(2.4 mg, 0.06 mmol), 在氮气氛围下加热至 70 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。将反应液通过反相色谱柱: 12%-100%乙腈/缓冲液(0.225 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 87。MS m/z (ESI): = 410.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 5.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18-3.04 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

实施例 88: 化合物 88、88-P1、88-P2 的制备



15 步骤 1: 将化合物 5-1 (5.00 g, 19.08 mmol) 溶于四氢呋喃(60 mL)中, 在 -40 °C、氮气氛围下滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(16.14 mL, 20.99 mmol, 1.3 M), 搅拌 50 分钟后, 加入碘化亚铜(1.09 g, 5.72 mmol), 升至 -15 °C 搅拌 10 分钟, 滴加 4-氯丁酰氯(3.20 mL, 28.62 mmol), 升至 0 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 88-1。MS m/z (ESI): = 241.2 $[M+H]^+$ 。

20 步骤 2: 将化合物 88-1 (1.50 g, 6.23 mmol) 和 *N*-甲基苄胺(0.76 g, 6.23 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加热至 70 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 88-2。MS m/z (ESI): = 326.2 $[M+H]^+$ 。

25 步骤 3: 将化合物 88-2 (900 mg, 2.77 mmol) 溶于甲醇(15 mL)中, 加入乙酸铵(1.07 g, 13.83 mmol) 和氰基硼氢化钠(869 mg, 13.83 mmol), 加热至 80 °C 搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 88-3。MS m/z (ESI): = 327.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 室温下, 将化合物 1-6 (152 mg, 0.50 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(282 mg, 0.74 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.26 mL, 1.48 mmol), 搅拌 10 分钟后, 滴加化合物 88-3 (164 mg, 0.50 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(2 mL), 继续搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(5 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 88-4。MS *m/z*(ESI): = 614.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 室温下, 将化合物 88-4 (40 mg, 0.065 mmol)溶于甲醇(2 mL)中, 加入钨碳(10 mg, 10%), 在氢气氛围下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 88-5。MS *m/z*(ESI): = 524.2 [M+H]⁺。

步骤 6: 将化合物 88-5 (30 mg, 0.057 mmol)溶于甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(12 mg, 0.29 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 23%-95%乙腈/缓冲液(0.1 mol/甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 88。MS *m/z*(ESI): = 410.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.88-6.71 (m, 2H), 5.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.90-1.66 (m, 2H)。

步骤 7: 化合物 88-5 (90 mg, 0.17 mmol)经过手性分离(色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨-乙醇]; 梯度: B%: 25%), 得到化合物 88-5-P1 和化合物 88-5-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak AD, 50×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05%二乙氨), 梯度: B%: 5%-40%, 梯度流动 6.0 分钟, 流速: 3.0 mL/min, 拆分波长 220 nm。

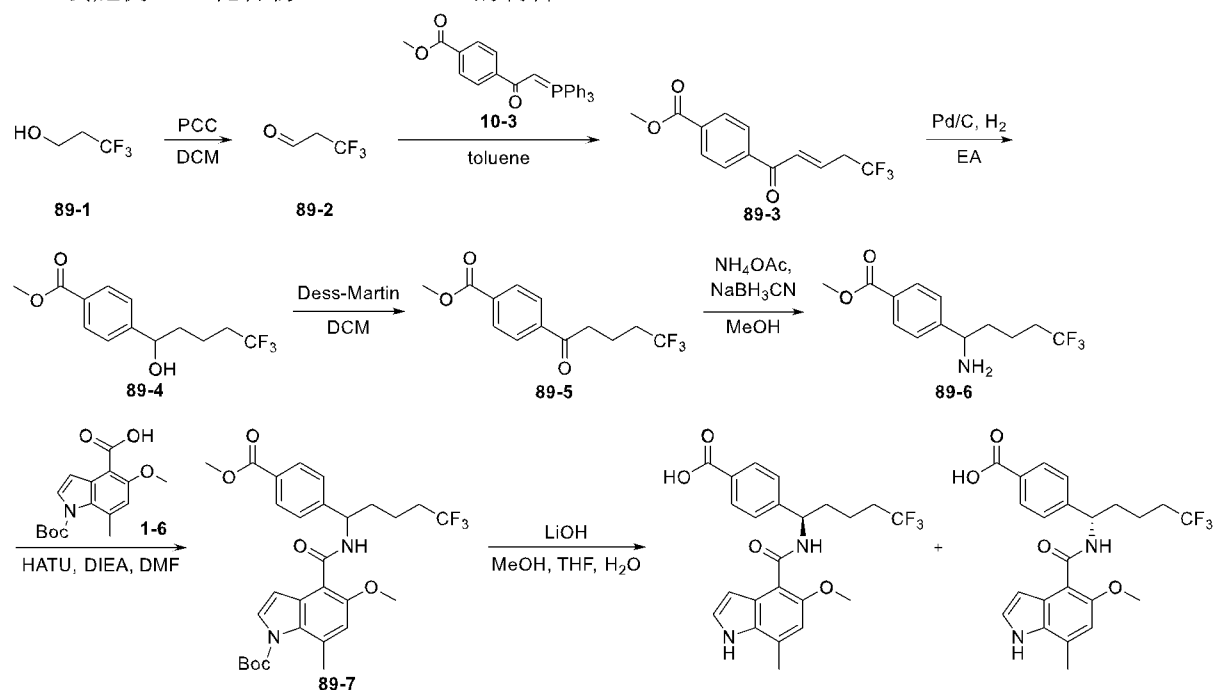
化合物 88-5-P1: 保留时间: 3.103 分钟, MS *m/z* (ESI): = 524.3 [M+H]⁺。

化合物 88-5-P2: 保留时间: 3.588 分钟, MS *m/z* (ESI): = 524.3 [M+H]⁺。

步骤 8: 将化合物 88-5-P1 (35 mg, 0.067 mmol)溶于甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(14 mg, 0.33 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 23%-95%乙腈/缓冲液(0.1 mol/甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 88-P1。MS *m/z*(ESI): = 410.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.88-6.71 (m, 2H), 5.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 2H)。

按照由 88-5-P1 制得 88-P1 的方法, 由化合物 88-5-P2 得到化合物 88-P2。MS *m/z*(ESI): = 410.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.94-6.74 (m, 2H), 5.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 2H)。

实施例 89: 化合物 89-P1、89-P2 的制备



步骤 1: 将化合物 89-1 (5.00 g, 43.83 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 在 0 °C 下分批加入氯铬酸吡啶盐(28.34 g, 131.5 mmol), 升至室温搅拌 3 小时。通过 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 89-2。

步骤 2: 室温下, 将化合物 10-3 (5.87 g, 13.39 mmol)溶于无水甲苯(30 mL)中, 加入化合物 89-2 (3.00 g, 26.77 mmol), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 10%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 89-3。MS m/z (ESI): = 273.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13-8.08 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.51-3.44 (m, 2H)。

步骤 3: 室温下, 将化合物 89-3 (1.30 g, 4.78 mmol)溶于乙酸乙酯(30 mL)中, 加入钨碳(130 mg, 10%), 氢气氛围下搅拌 16 小时。通过 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 89-4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.46-5.43 (m, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.68-1.45 (m, 4H)。

步骤 4: 将化合物 89-4 (940 mg, 3.40 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 在 0 °C 下加入戴斯-马丁氧化剂(2.16 g, 5.10 mmol), 升至室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 89-5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10-8.06 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H)。

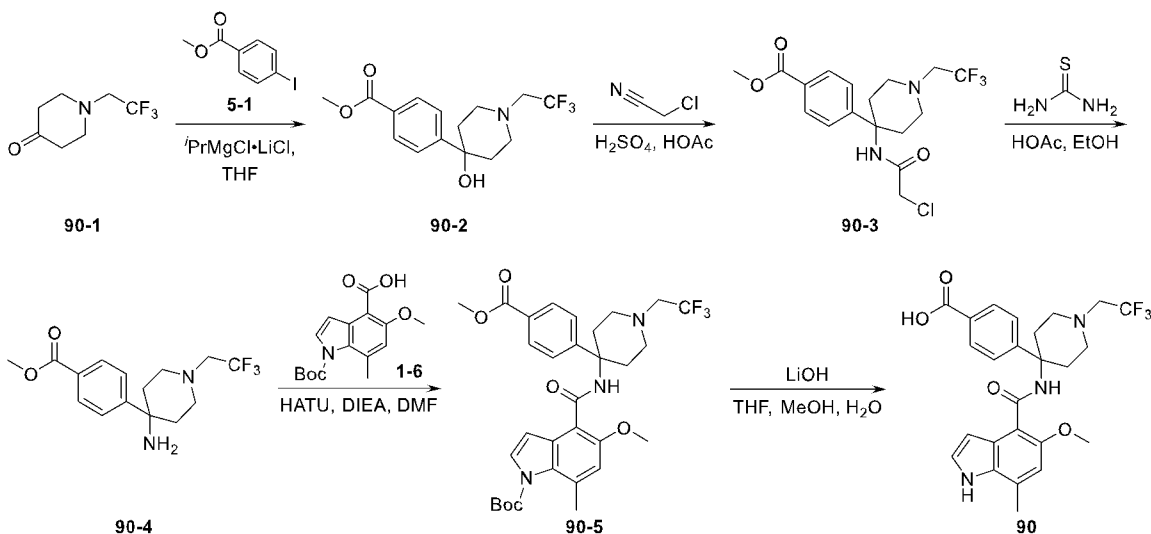
步骤 5: 将化合物 89-5 (660 mg, 2.41 mmol)溶于甲醇(7 mL)中, 加入醋酸铵(1.86 g, 24.07 mmol)和氰基硼氢化钠(605 mg, 9.63 mmol), 在 60 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 89-6。MS m/z (ESI): = 276.1 [M+H]⁺。

步骤 6: 室温下, 将化合物 89-6 (200 mg, 0.73 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入化合物 1-6 (244 mg, 0.80 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(359 mg, 0.94 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(282 mg, 2.18 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 15%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 89-7。MS m/z (ESI): = 563.3 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 89-7 (293 mg, 0.52 mmol)溶于四氢呋喃(1.5 mL), 甲醇(1.5 mL)和水(1.5 mL)中, 加入氢氧化锂(87 mg, 2.08 mmol), 在 50 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 89-P1。MS m/z (ESI): = 449.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 6.437 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.51-6.45 (m, 1H), 5.16 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.90-1.54 (m, 4H)。

得到化合物 89-P2。MS m/z (ESI): = 449.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 6.430 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.48 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 2H)。

实施例 90: 化合物 90 的制备



步骤 1: 将化合物 5-1 (5.64 g, 21.52 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 在-78 °C 下加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(17.83 mL, 23.18 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 加入化合物 90-1 (3.00 g, 16.56 mmol)的四氢呋喃溶液(20 mL), 搅拌 5 分钟后升至 0 °C, 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30%-45%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 90-2。MS m/z (ESI): = 318.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H)。

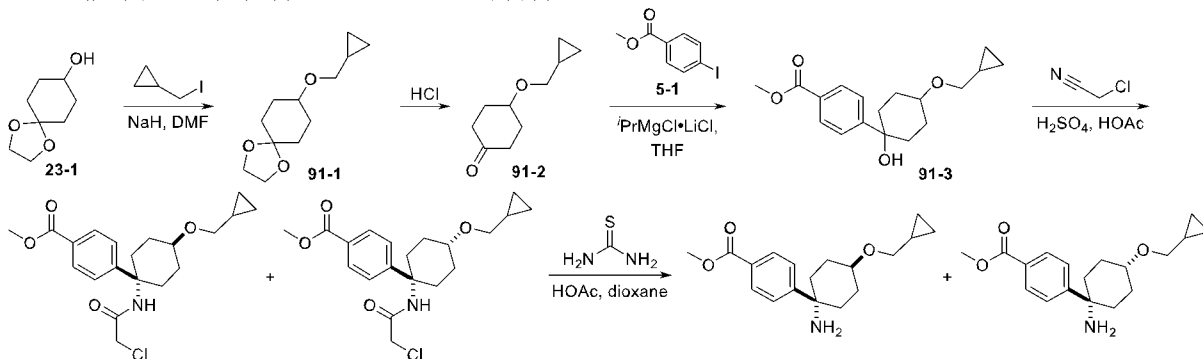
步骤 2: 将化合物 90-2 (1.00 g, 3.15 mmol)溶于氯乙腈(20 mL)中, 在 0 °C 下滴加入醋酸(0.5 mL)和硫酸(0.5 mL), 搅拌 30 分钟后升至室温, 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(80 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 40%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 90-3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (q, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.80 (dt, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.93 (td, *J* = 12.9, 4.1 Hz, 2H)。

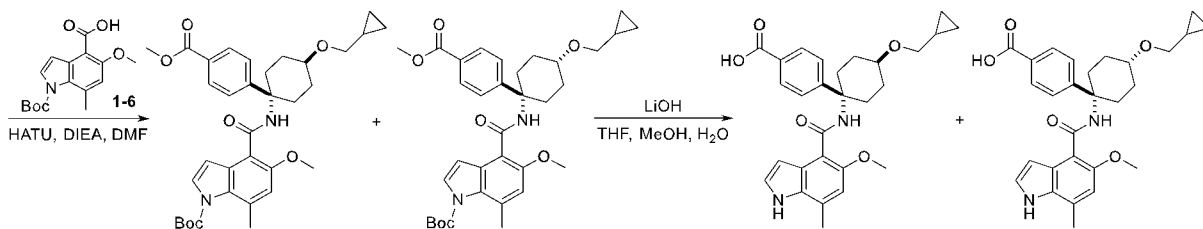
步骤 3: 将化合物 90-3 (220 mg, 0.56 mmol)溶于乙醇(4 mL)中, 加入硫脲(213 mg, 2.80 mmol)和醋酸(1 mL), 在 85 °C 下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×40 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过反相色谱柱: 45%-50%乙腈/水梯度纯化, 得到化合物 90-4。MS m/z (ESI): = 300.1 [M-NH₂]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94-7.87 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.88 (td, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 2H), 2.67 (dt, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 1.97 (td, *J* = 12.5, 4.2 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H)。

步骤 4: 将化合物 1-6 (110 mg, 0.36 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 在冰浴下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(205 mg, 0.54 mmol), 然后滴加 *N,N*-二异丙基乙胺(0.19 mL, 1.08 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(1 mL), 升至室温搅拌, 15 分钟后滴加化合物 90-4 (137 mg, 0.43 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(3 mL), 继续搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 25%-35%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 90-5。MS m/z (ESI): = 604.4 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 90-5 (480 mg, 0.80 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(267 mg, 6.36 mmol), 在 60 °C 下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 90。MS m/z (ESI): = 490.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.35-4.08 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.39-2.95 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.40-2.08 (m, 2H)。

实施例 91: 化合物 91-P1、91-P2 的制备





步骤 1: 将化合物 231 (10.00 g, 63.21 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(200 mL)中, 在 0 °C 下分批加入氢氧化钠(3.79 g, 94.82 mmol), 升至室温搅拌 20 分钟后, 加入碘甲基环丙烷(17.26 g, 94.9 mmol), 继续搅拌 4 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(200 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(400 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 8%-12%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 91-1。

步骤 2: 室温下, 将化合物 91-1 (12.00 g, 56.53 mmol) 溶于盐酸(100 mL, 6 N)中, 搅拌 1 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(200 mL), 用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(400 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 8%-12%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 91-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.71 (tt, *J* = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (ddd, *J* = 14.6, 8.8, 6.0 Hz, 2H), 2.21 (ddd, *J* = 8.8, 7.4, 3.7 Hz, 2H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.07-0.95 (m, 1H), 0.52-0.41 (m, 2H), 0.23-0.13 (m, 2H)。

步骤 3: 将化合物 5-1 (10.80 g, 41.21 mmol) 溶于四氢呋喃(200 mL)中, 在 -78 °C 下滴加异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(39.23 mL, 51.00 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 升至 -50 °C 滴加化合物 91-2 (6.60 g, 39.23 mmol) 的四氢呋喃溶液(50 mL), 搅拌 5 分钟后, 升至 0 °C 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(500 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(400 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 3%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 91-3。MS *m/z* (ESI): = 287.1 [M-17]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79-7.68 (m, 2H), 7.53-7.32 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.65-1.42 (m, 8H), 0.86-0.74 (m, 1H), 0.37-0.25 (m, 2H), 0.07--0.07 (m, 2H)。

步骤 4: 将化合物 91-3 (3.70 g, 12.16 mmol) 溶于氯乙腈(10 mL)中, 在 0 °C 下缓慢滴加醋酸 (1 mL) 和浓硫酸(1 mL), 搅拌 30 分钟。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 45%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 91-4-P1 (MS *m/z* (ESI): = 380.1 [M+H]⁺, 保留时间: 1.142 min); 得到化合物 91-4-P2 (MS *m/z* (ESI): = 380.1 [M+H]⁺, 保留时间: 1.117 min)。

步骤 5: 将化合物 91-4-P1 (300 mg, 0.79 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(5 mL)中, 加入硫脲(300 mg, 3.95 mmol)和醋酸(1 mL), 在 85 °C 下搅拌 6 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 加水(20 mL)淬灭, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节体系 pH 至中性, 用二氯甲烷(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 91-5-P1。MS *m/z* (ESI): = 304.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00-7.84 (m, 2H), 7.70-7.57 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (dp, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (qd, *J* = 12.1, 5.6 Hz, 2H), 1.88 (tt, *J* = 10.9, 3.3 Hz, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.39 (dt, *J* = 13.1, 4.4 Hz, 2H), 1.05-0.92 (m, 1H), 0.50-0.38 (m, 2H), 0.24-0.08 (m, 2H)。

按照由 91-4-P1 制得 91-5-P1 的方法, 由化合物 91-4-P2 得到化合物 91-5-P2。MS *m/z* (ESI): = 304.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.81-1.66 (m, 6H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.48-0.41 (m, 2H), 0.18-0.13 (m, 2H)。

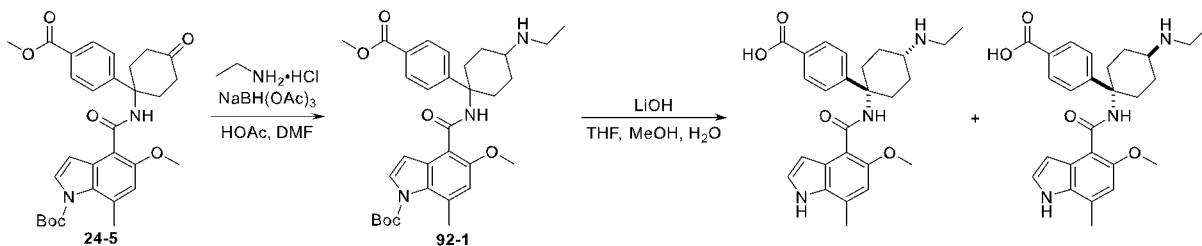
步骤 6: 室温下, 将化合物 91-5-P1 (30 mg, 0.099 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入化合物 1-6 (30 mg, 0.098 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(56 mg, 0.15 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(34 mg, 0.30 mmol), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 91-6-P1。MS *m/z* (ESI): = 589.3 [M-H]⁻。按照由 91-5-P1 制得 91-6-P1 的方法, 由化合物 91-5-P2 得到化合物 91-6-P2。MS *m/z* (ESI): = 589.3 [M-H]⁻。

步骤 7: 将化合物 91-6-P1 (100 mg, 0.17 mmol) 溶于四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(36 mg, 0.86 mmol), 在 50 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调

节体系 pH 至中性, 过滤并浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 91-P1。MS m/z (ESI): = 477.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.51 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.26 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.22 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 2.02 (t, $J=11.1$ Hz, 2H), 1.91-1.72 (m, 4H), 1.09-0.98 (m, 1H), 0.52-0.44 (m, 2H), 0.22-0.16 (m, 2H)。

按照由 91-6-P1 制得 91-P1 的方法, 由化合物 91-6-P2 得到化合物 91-P2。MS m/z (ESI): = 477.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.59-6.51 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.78 (t, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 2H), 0.19-0.13 (m, 2H)。

实施例 92: 化合物 92-P1、92-P2 的制备

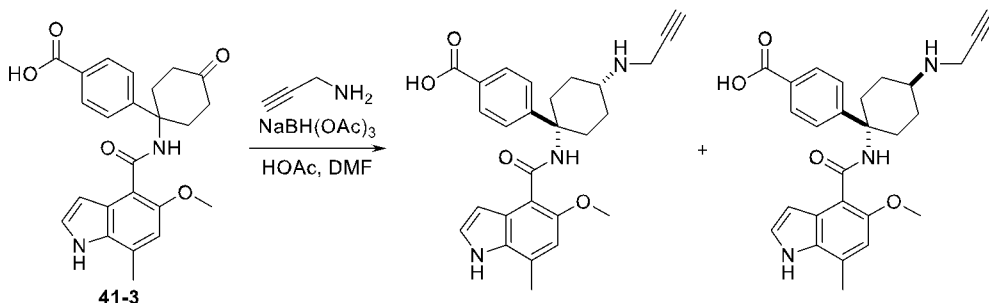


步骤 1: 室温下, 将化合物 24-5 (210 mg, 0.39 mmol) 和乙胺盐酸盐 (96 mg, 1.18 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入醋酸 (2 滴), 搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (250 mg, 1.18 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3 \times 20 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 40%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 92-1。MS m/z (ESI): = 564.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 92-1 (200 mg, 0.35 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL)、甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入氢氧化锂 (149 mg, 3.55 mmol), 在 50 $^{\circ}C$ 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 92-P1。MS m/z (ESI): = 450.5 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.934 min。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.33 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.99 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.03 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 1.88 (t, $J=13.3$ Hz, 2H), 1.72 (q, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

得到化合物 92-P2。MS m/z (ESI): = 450.3 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.138 min。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51-6.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.01 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.23 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 93: 化合物 93-P1、93-P2 的制备



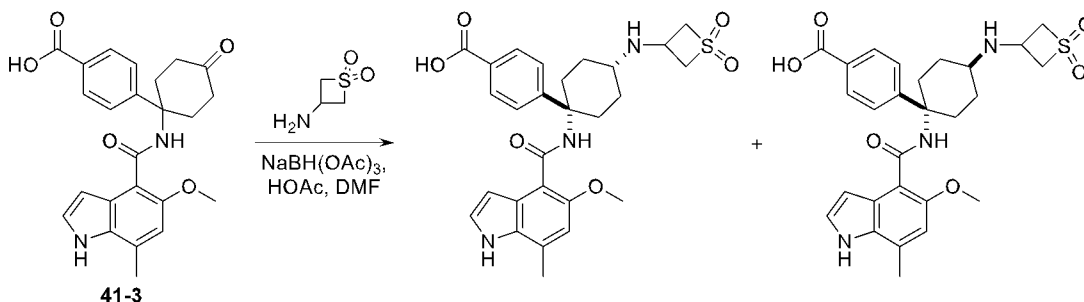
室温下, 将化合物 41-3 (200 mg, 0.48 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入醋酸 (2 滴) 和 3-丙胺 (79 mg, 1.43 mmol), 搅拌 30 分钟后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (302 mg, 1.43 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3 \times 10 mL) 萃取, 干燥并浓缩。粗品通过反相色谱柱: 12%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 93-P1。MS m/z (ESI): = 460.2 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.978 min。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=$

2.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.61-6.56 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.49-2.41 (m, 4H), 1.78 (d, $J = 12.5$ Hz, 4H), 1.50 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H)。

得到化合物 93-P2。MS m/z (ESI): = 460.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.192 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 4H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H)。

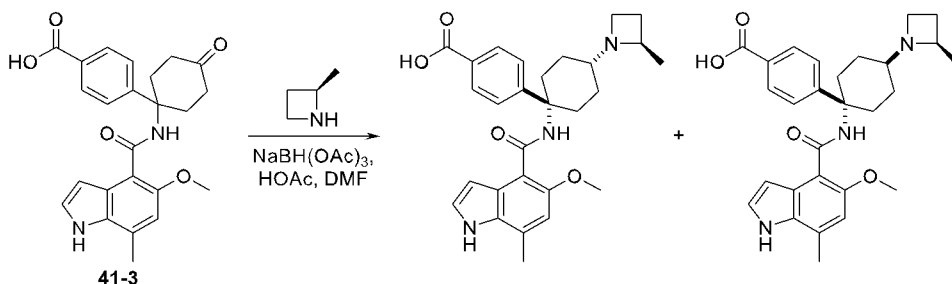
实施例 94: 化合物 94-P1、94-P2 的制备



室温下, 将化合物 41-3 (300 mg, 0.71 mmol) 和 1,1-二氧化物-3-氨基硫杂环丁烷 (259 mg, 2.14 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入醋酸 (2 滴), 搅拌半小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (454 mg, 2.14 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3 \times 20 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 94-P1。MS m/z (ESI): = 526.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.883 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (dd, $J = 3.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.65-4.52 (m, 4H), 4.38-4.26 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 4H)。

得到化合物 94-P2。MS m/z (ESI): = 526.2 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.095 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.31 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.74-4.47 (m, 4H), 4.34 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 3H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.49-1.28 (m, 1H)。

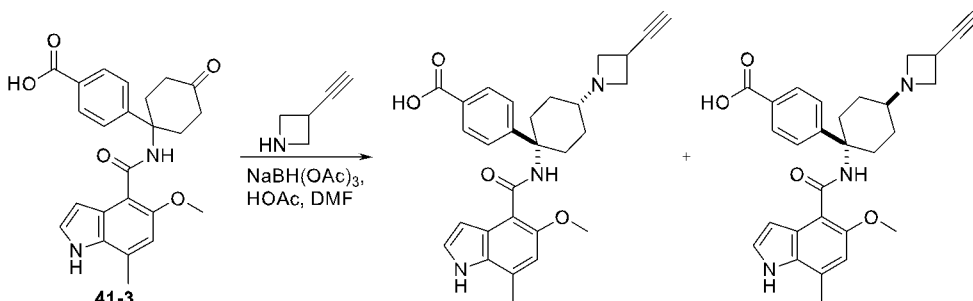
实施例 95: 化合物 95-P1、95-P2 的制备



室温下, 将化合物 41-3 (300 mg, 0.71 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入醋酸 (3 滴) 和 (*R*)-2-甲基吡啶 (152 mg, 2.14 mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (454 mg, 2.14 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 12%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 95-P1。MS m/z (ESI): = 476.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.113 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.84 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.63 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.59-4.48 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.64 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.94-1.70 (m, 3H), 1.63 (q, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

得到化合物 95-P2。MS m/z (ESI): = 476.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.241 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 5H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 2.11-1.93 (m, 3H), 1.70 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.60-1.53 (m, 4H)。

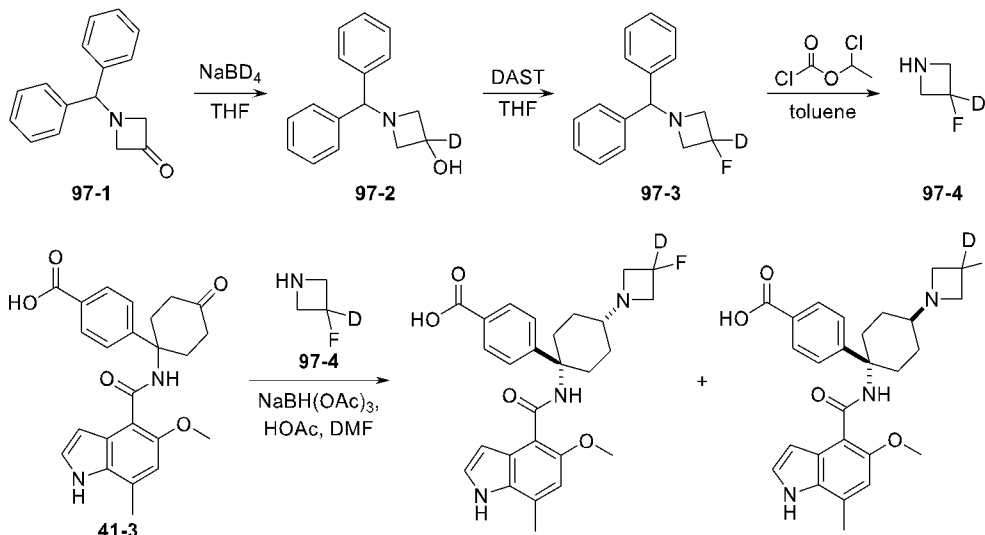
实施例 96: 化合物 96-P1、96-P2 的制备



室温下, 将化合物 41-3 (210 mg, 0.50 mmol)、3-乙炔基氮杂环丁烷(49 mg, 0.60 mmol)和醋酸(0.05 mL, 0.87 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg, 1.50 mmol), 继续搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液通过反相色谱柱: 10%-95%乙腈/缓冲液 (0.1 mol/甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 96-P1。MS m/z (ESI): = 486.2 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.139 min。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.31 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56 (dd, $J=2.9, 2.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.50 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.94 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 4H), 1.47-1.28 (m, 2H)。

得到化合物 96-P2。MS m/z (ESI): = 486.2 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.308 min。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.50 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.15 (td, $J=7.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 2.14-1.88 (m, 4H), 1.74 (t, $J=13.3$ Hz, 2H), 1.47 (d, $J=13.6$ Hz, 2H)。

实施例 97: 化合物 97-P1、97-P2 的制备



步骤 1: 室温下, 将化合物 97-1 (4.14 g, 17.45 mmol)溶于四氢呋喃(42 mL)中, 加入氘代硼氢化钠(876 mg, 20.94 mmol), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入甲醇(5 mL)淬灭, 浓缩, 用乙酸乙酯(3 \times 60 mL)萃取, 浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 97-2。MS m/z (ESI): = 241.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.42-7.38 (m, 5H), 7.26 (t, $J=7.6$ Hz, 5H), 5.28 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H)。

步骤 2: 将化合物 97-2 (2.20 g, 9.15 mmol)溶于超干四氢呋喃(25 mL)中, 在 0 $^\circ$ C、氮气氛围下加入二乙胺基三氟化硫(1.92 g, 11.90 mmol), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加水(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 \times 50 mL)萃取, 浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 97-3。MS m/z (ESI): = 243.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44-7.40 (m, 4H), 7.28 (dd, $J=8.3, 6.8$ Hz, 4H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H)。

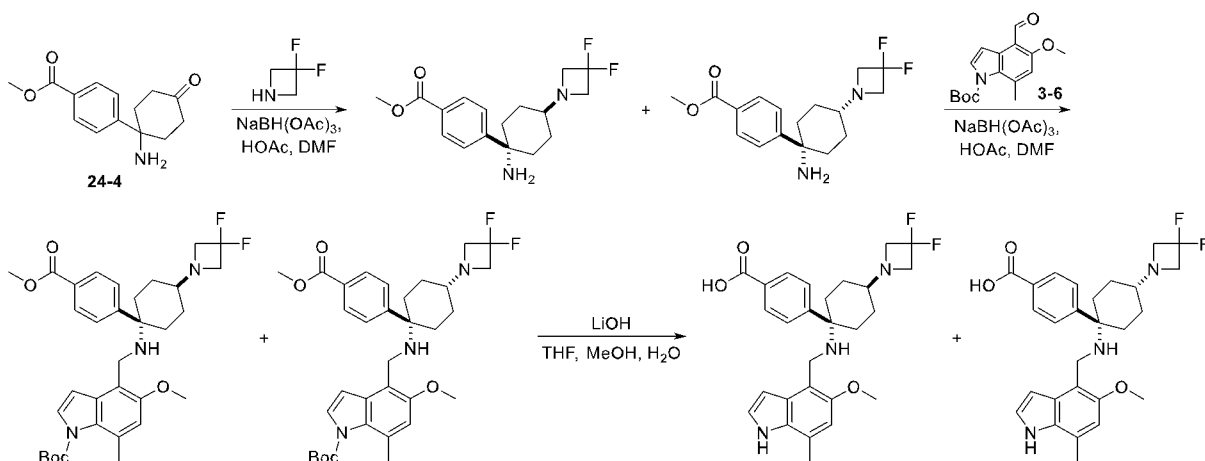
步骤 3: 将化合物 97-3 (682 mg, 2.81 mmol)溶于甲苯(7 mL)中, 加入 1-氯乙基氯甲酸酯(1.21 g, 8.44 mmol), 在 80 $^\circ$ C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 加入甲醇(20 mL), 搅拌过夜。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 得到化合物 97-4。MS m/z (ESI): = 77.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 室温下, 将化合物 97-4 (200 mg, 2.63 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 加入化合

物 41-3 (884 mg, 2.10 mmol), 醋酸 (3 滴) 和三乙酰氧基硼氢化钠(836 mg, 3.94 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.1 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 97-P1。MS m/z (ESI): = 481.2 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.957 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.56 (dd, $J = 14.7, 8.4$ Hz, 2H), 3.04 (dd, $J = 24.0, 8.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.78-1.62 (m, 4H), 1.42 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H)。

得到化合物 97-P2。MS m/z (ESI): = 481.4 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.113 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (dd, $J = 14.5, 8.2$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J = 24.4, 8.4$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.16-1.98 (m, 4H), 1.79 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.49 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H)。

实施例 98: 化合物 98-P1、98-P2 的制备



步骤 1: 室温下, 将化合物 24-4 (4.00 g, 16.18 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(40 mL)中, 滴加醋酸 (2 滴), 分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(10.30 g, 48.53 mmol)和 3,3-二氟三甲叉亚胺(10.50 g, 113.23 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(50 mL)淬灭, 加入饱和碳酸钠溶液调节 pH 至弱碱性, 用乙酸乙酯(3 \times 50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 50%-70%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 98-1-P1 (MS m/z (ESI): = 325.1 $[M+H]^+$, 保留时间: 1.086 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92-7.89 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 3.55-3.45 (m, 4H), 2.10 (ddd, $J = 13.4, 10.3, 3.5$ Hz, 2H), 1.82 (tt, $J = 10.2, 4.2$ Hz, 4H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.41-1.28 (m, 2H)。

得到化合物 98-1-P2 (MS m/z (ESI): = 325.1 $[M+H]^+$, 保留时间: 1.131 min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91-7.87 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 12.4$ Hz, 4H), 2.14 (dt, $J = 14.0, 6.9$ Hz, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.71 (dq, $J = 12.4, 5.1, 4.0$ Hz, 2H), 1.54 (dt, $J = 10.1, 4.9$ Hz, 4H)。

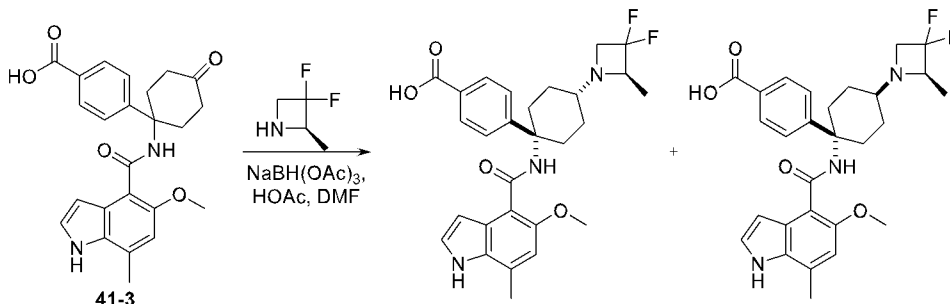
步骤 2: 室温下, 将化合物 98-1-P1 (673 mg, 2.07 mmol)和 3-6 (200 mg, 0.69 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入醋酸(2 滴), 搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(439 mg, 2.07 mmol), 升至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 32 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 \times 20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(40 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 40%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 98-2-P1。MS m/z (ESI): = 598.4 $[M+H]^+$ 。

按照由 98-1-P1 制得 98-2-P1 的方法, 由化合物 98-1-P2 得到化合物 98-2-P2。MS m/z (ESI): = 598.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 将化合物 98-2-P1 (150 mg, 0.25 mmol)溶于甲醇(2 mL)、四氢呋喃(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(53 mg, 1.25 mmol), 加热至 50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 98-P1。MS m/z (ESI): = 484.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 12.2$ Hz, 4H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.28-2.07 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.30-1.12 (m, 2H)。

按照由 98-2-P1 制得 98-P1 的方法, 由化合物 98-2-P2 得到化合物 98-P2。MS m/z (ESI): = 484.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.17-6.10 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (t, J = 12.3 Hz, 4H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.05 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H)。

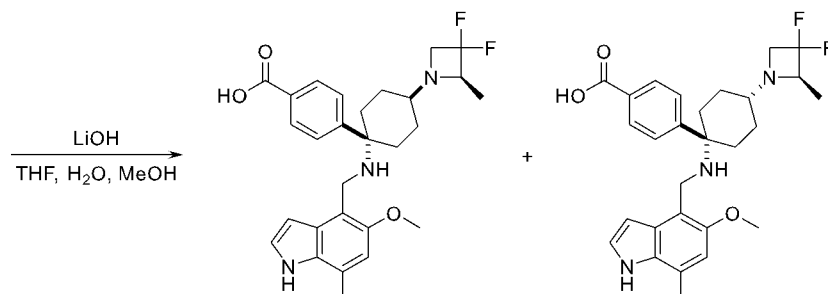
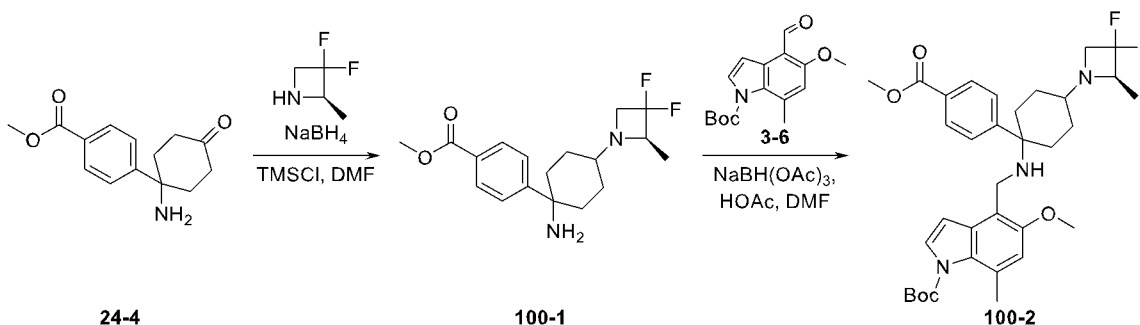
5 实施例 99: 化合物 99-P1、99-P2 的制备



常温下, 将化合物 41-3 (300 mg, 0.71 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 加入醋酸 (3 滴) 和 (*R*)-3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷 (229 mg, 2.14 mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (454 mg, 2.14 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 12%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 99-P1。MS m/z (ESI): = 512.4 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.411 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.83-4.63 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.63-3.50 (m, 1H), 2.82 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.14-1.95 (m, 3H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10 得到化合物 99-P2。MS m/z (ESI): = 512.3 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.710 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.43-2.23 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 5H)。

15 实施例 100: 化合物 100-P1、100-P2 的制备



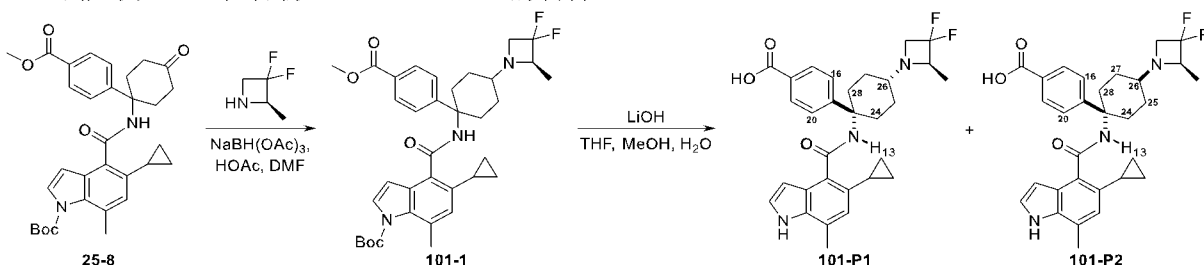
20 步骤 1: 将化合物 24-4 (3.40 g, 13.75 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 加入三甲基氯硅烷 (2.52 g, 34.37 mmol) 和 (*R*)-3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷 (1.77 g, 16.50 mmol), 在 0 °C 搅拌 30 分钟后, 加入硼氢化钠 (468 mg, 12.37 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加水 (50 mL) 淬灭, 加入饱和碳酸钠溶液调节体系 pH 至弱碱性, 用乙酸乙酯 (3 × 30 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 100% 乙酸乙酯纯化, 得到化合物 100-1。MS m/z (ESI): = 339.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 室温下, 将化合物 100-1 (53 mg, 0.16 mmol) 和 3-6 (30 mg, 0.10 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入醋酸 (2 滴), 搅拌半小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(66 mg, 0.31 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 100-2。MS m/z (ESI): = 612.4 [M+H]⁺。

5 步骤 3: 将化合物 100-2 (360 mg, 0.59 mmol) 溶于甲醇(2 mL), 四氢呋喃(2 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(123 mg, 2.94 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.1 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 100-P1。MS m/z (ESI): = 498.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 3.694 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 4H), 2.31-2.14 (m, 2H), 1.91-1.61 (m, 4H), 1.31-1.08 (m, 5H)。

10 得到化合物 100-P2。MS m/z (ESI): = 498.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.583 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.14 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.73-1.46 (m, 6H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

实施例 101: 化合物 101-P1、101-P2 的制备

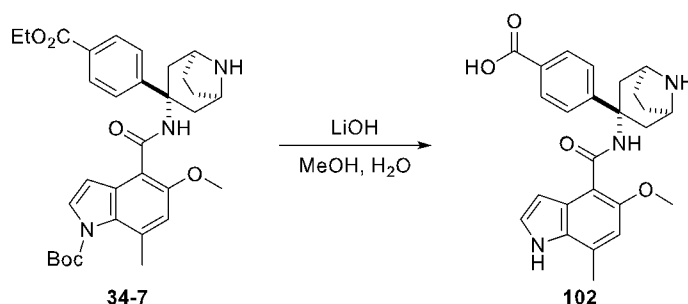


20 步骤 1: 将化合物 25-8 (640 mg, 1.18 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 加入(*R*)-3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷(189 mg, 1.76 mmol), 在 0 °C 搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(747 mg, 3.53 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(50 mL)淬灭, 加入饱和碳酸钠溶液调节体系 pH 至弱碱性, 用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 20%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 101-1。MS m/z (ESI): = 636.6 [M+H]⁺。

25 步骤 2: 将化合物 101-1 (540 mg, 0.85 mmol) 溶于四氢呋喃(5 mL)、甲醇(5 mL)和水(5 mL)中, 加入氢氧化锂(178 mg, 4.25 mmol), 在 50 °C 下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 0%-95%乙腈/缓冲液 (0.1 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 101-P1。MS m/z (ESI): = 522.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.565 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.27 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.32-5.15 (m, 1H), 4.85-4.69 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.00-2.74 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.92-1.52 (m, 8H), 0.82-0.73 (m, 2H), 0.63-0.51 (m, 2H)。化合物 101-P1 的相对立体化学通过二维 NOESY 实验确证: H₁₆/H₂₀ 与 H₂₄/H₂₈、H₂₄/H₂₈ 有相关, 即苯环位于 e 键上, H₁₃ 与 H₂₄/H₂₈ 有强相关, H₂₆ 与 H₂₄/H₂₈ 有相关, 即 H₁₃ 和 H₂₆ 位于 a 键上, 即 H₁₃ 与 H₂₆ 为相对反式。

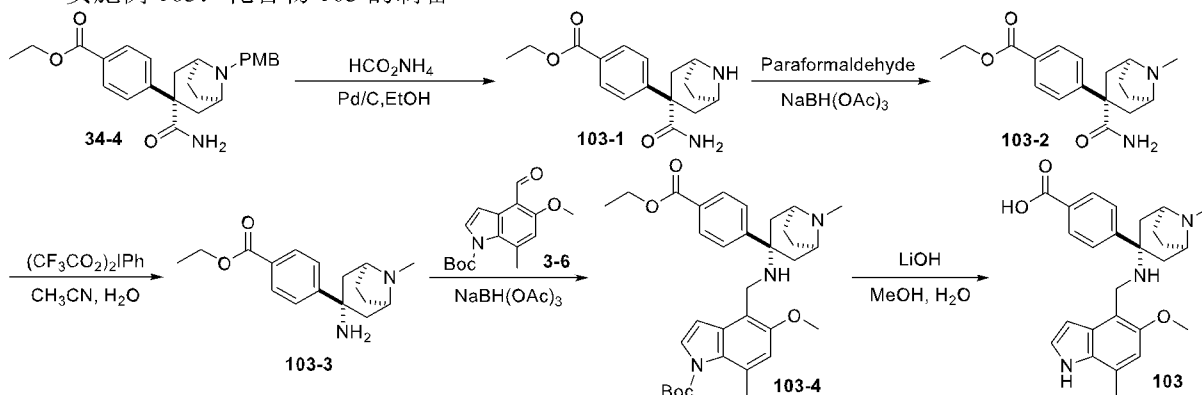
30 得到化合物 101-P2。MS m/z (ESI): = 522.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.891 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.46-3.45 (m, 3H), 2.83-2.57 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 4H), 0.78-0.67 (m, 2H), 0.63-0.54 (m, 2H)。化合物 101-P2 的相对立体化学通过二维 NOESY 和 ROESY 实验确证: H₁₆/H₂₀ 与 H₂₄/H₂₈、H₂₄/H₂₈ 有相关, 即苯环位于 e 键上, H₁₃ 位于 a 键上; H₂₆ 与 H₂₅/H₂₇、H₂₅/H₂₇ 有相关, H₂₆ 位于 e 键上, 即 H₁₃ 与 H₂₆ 为相对顺式。

40 实施例 102: 化合物 102 的制备



5 将化合物 34-7 (320 mg, 0.57 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中,加入氢氧化锂(71.7 mg, 1.71 mmol),加热至 60 °C 搅拌反应 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性,浓缩。粗品通过反相色谱柱: 5%-95%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化,得到化合物 102。MS m/z (ESI): = 434.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 3.1, 1.4 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.06 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 16.1, 3.4 Hz, 2H), 2.23-2.09 (m, 2H)。

实施例 103: 化合物 103 的制备



10 步骤 1: 将化合物 34-4 (2.00 g, 4.73 mmol)溶于乙醇(40 mL),加入钯碳(0.50 g, 10%),甲酸铵(2.98 g, 47.34 mmol),在 80 °C 下搅拌 8 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤,浓缩,得到化合物 103-1。MS m/z (ESI): = 303.4 $[M+H]^+$ 。

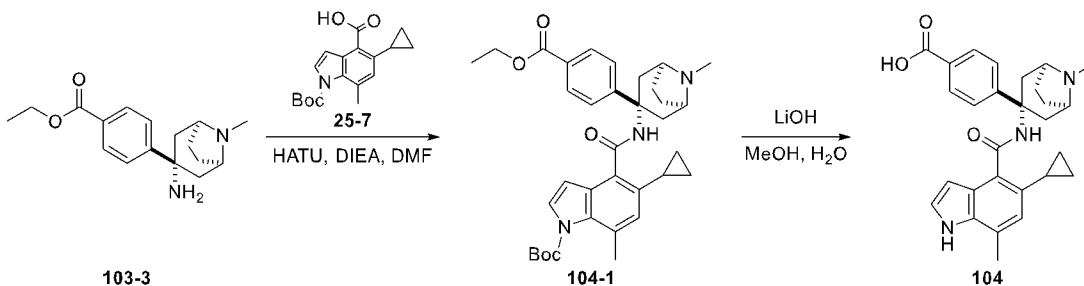
15 步骤 2: 将化合物 103-1 (500 mg, 1.65 mmol)溶于甲醇(10 mL),加入甲醛的水溶液(1.4 mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(710.9 mg, 3.31 mmol),常温搅拌 5 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(15 mL)淬灭,用二氯甲烷(3 \times 15 mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(18 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化,得到化合物 103-2。MS m/z (ESI): = 317.2 $[M+H]^+$ 。

20 步骤 3: 将化合物 103-2 (500 mg, 1.58 mmol)溶于乙腈(7 mL)和水(7 mL),加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(747.5 mg, 1.74 mmol),常温搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(15 mL)淬灭,用二氯甲烷(3 \times 15 mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(18 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化,得到化合物 103-3。MS m/z (ESI): = 289.2 $[M+H]^+$ 。

25 步骤 4: 将化合物 103-3 (415 mg, 1.44 mmol)溶于乙腈(10 mL),加入化合物 3-6 (379.5 mg, 1.31 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(553.3 mg, 2.62 mmol),70 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(15 mL)淬灭,用二氯甲烷(3 \times 15 mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(18 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化,得到化合物 103-4。MS m/z (ESI): = 562.2 $[M+H]^+$ 。

30 步骤 5: 将化合物 103-4 (675 mg, 1.20 mmol)溶于甲醇(10 mL)和水(2 mL),加入一水合氢氧化锂(151.3 mg, 3.60 mmol),加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性,浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化,得到化合物 103。MS m/z (ESI): = 434.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.95-5.86 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H)。

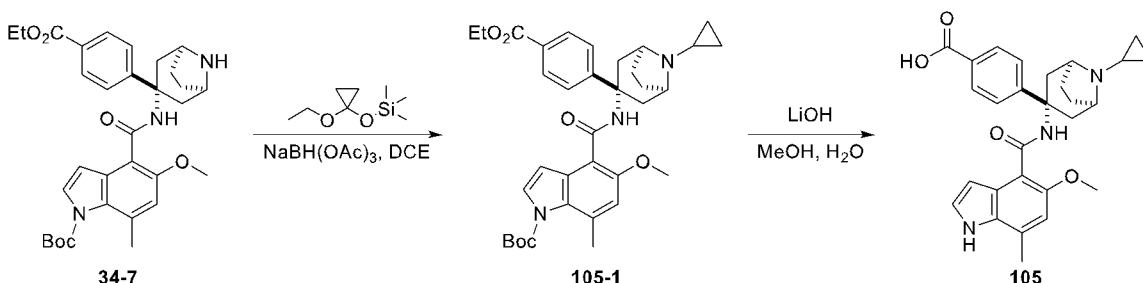
实施例 104: 化合物 104 的制备



步骤 1: 将化合物 103-3 (200 mg, 0.69 mmol)、化合物 25-7 (218.7 mg, 0.69 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.18 mL, 1.04 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脒六氟磷酸酯 (290.1 mg, 0.76 mmol), 在 50 °C 下搅拌 18 小时后。通过 LCMS 监测反应。将体系倒入冰水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (2×80 mL) 萃取, 合并的有机相用水 (2×80 mL) 和饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 104-1。MS *m/z* (ESI): = 586.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 104-1 (320 mg, 0.55 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入氢氧化锂 (68.8 mg, 1.64 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 5%-95% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 104。MS *m/z* (ESI): 458.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.66-3.51 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 2.48-2.33 (m, 5H), 1.71-1.59 (m, 1H), 0.63-0.50 (m, 4H)。

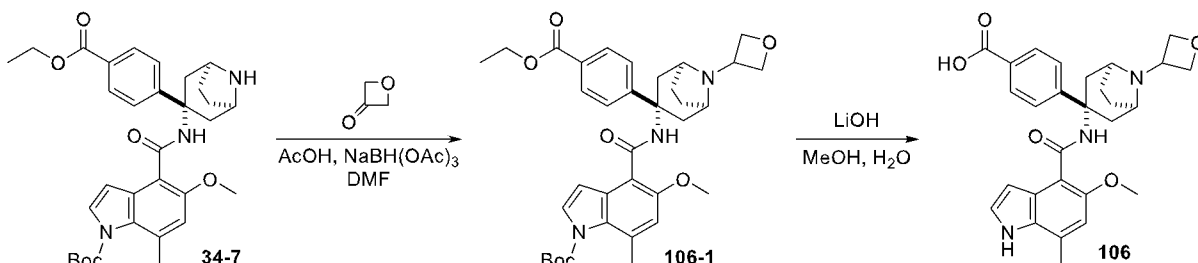
实施例 105: 化合物 105 的制备



步骤 1: 将化合物 34-7 (200 mg, 0.36 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (2 mL), 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (153 mg, 0.71 mmol) 和 1-乙氧基-1-三甲硅氧基环丙烷 (0.18 mL, 0.71 mmol), 70 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3×70 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-5% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 105-1。MS *m/z* (ESI): = 602.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 105-1 (150 mg, 0.25 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和水 (1 mL), 加入氢氧化锂 (31.4 mg, 0.75 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100% 乙腈/缓冲液 (0.05 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 105。MS *m/z* (ESI): = 474.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.92 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (dt, *J* = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.34 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 7H), 1.14 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 1.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H)。

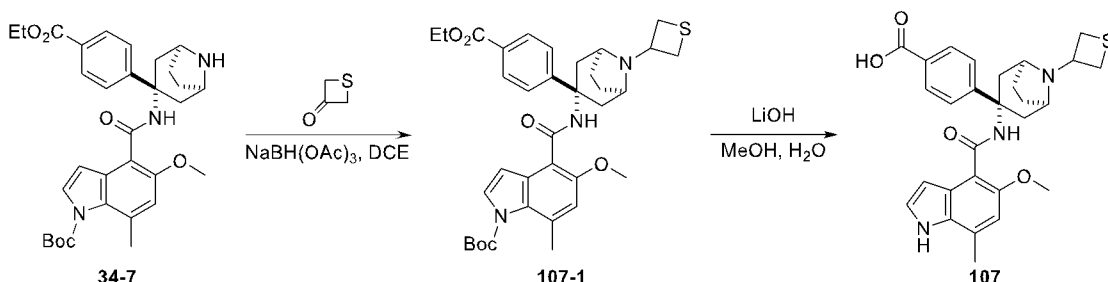
实施例 106: 化合物 106 的制备



步骤 1: 常温下, 将化合物 34-7 (500 mg, 0.89 mmol) 和 3-氧杂环丁酮 (96 mg, 1.34 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入醋酸 (0.05 mL, 0.89 mmol), 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (283 mg, 1.34 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 106-1。MS m/z (ESI): = 618.3 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 106-1 (360 mg, 0.58 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入氢氧化锂 (73 mg, 1.75 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 20%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 106。MS m/z (ESI): = 490.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.51 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.21-2.05 (m, 4H), 1.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H)。

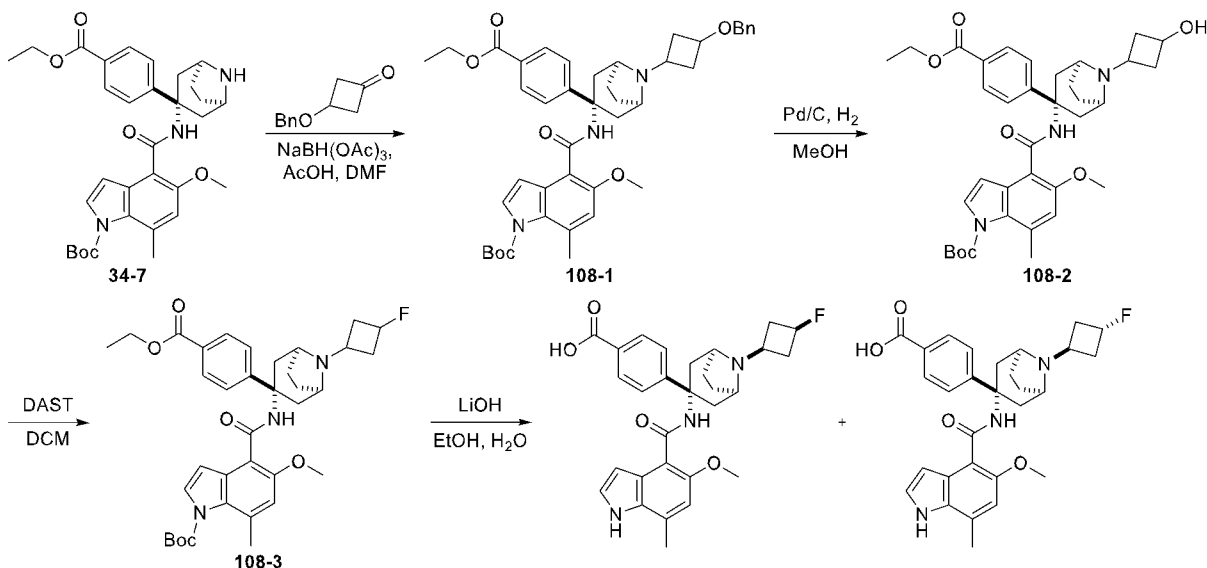
实施例 107: 化合物 107 的制备



步骤 1: 将化合物 34-7 (200 mg, 0.36 mmol) 和硫杂环丁酮 (31 mg, 0.36 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (30 mL) 中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (113 mg, 0.53 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 107-1。MS m/z (ESI): = 634.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 107-1 (50 mg, 0.079 mmol) 溶于甲醇 (1 mL) 和水 (0.2 mL) 中, 加入氢氧化锂 (17 mg, 0.40 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 18%-95% 乙腈/缓冲液 (0.1 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 107。MS m/z (ESI): = 506.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.98-3.79 (m, 4H), 3.29-3.16 (m, 4H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.19-2.03 (m, 4H), 1.91-1.74 (m, 2H)。

实施例 108: 化合物 108-P1、108-P2 的制备



步骤 1: 25 °C 下, 将化合物 34-7 (2.00 g, 3.56 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入 3-(苄氧基)-1-环丁酮 (627 mg, 3.56 mmol)、乙酸 (41 μL, 0.71 mmol), 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.13 g, 5.34 mmol), 升至 50 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (10 mL) 淬灭, 用乙

酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 108-1。MS m/z (ESI): = 722.6 [M+H]⁺。

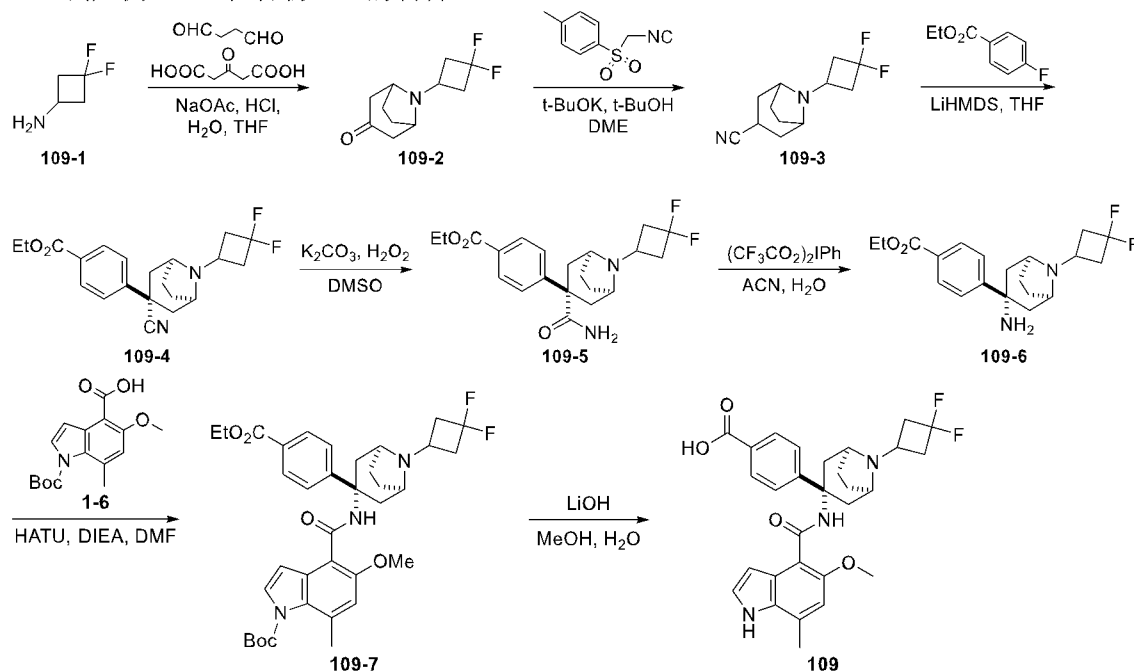
步骤 2: 将化合物 108-1 (2.10 g, 2.91 mmol)溶于甲醇(30 mL)中, 加入湿钨碳(210 mg, 10%), 在 25 °C、氢气氛围下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 108-2。MS m/z (ESI): = 632.4 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 108-2 (1.80 g, 2.85 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 0 °C 下加入二乙胺基三氟化硫(1.15 g, 7.12 mmol), 升至 25 °C 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠水溶液(30 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 108-3。MS m/z (ESI): = 634.4 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 108-3 (480 mg, 0.76 mmol)溶于乙醇(30 mL)和水(7 mL)中, 加入氢氧化锂(318 mg, 7.57 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 108-P1。MS m/z (ESI): = 506.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.341 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.95-4.73 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.18-2.96 (m, 3H), 2.66 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H)。

得到化合物 108-P2。MS m/z (ESI): = 506.4 [M+H]⁺。HPLC (测定条件一) 保留时间: 4.448 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.54-6.44 (m, 1H), 5.35-5.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.65 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.25 (dd, *J* = 12.8, 7.1 Hz, 2H), 2.20 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 4H), 1.86 (s, 2H)。

实施例 109: 化合物 109 的制备



步骤 1: 将化合物 109-1 (6.84 g, 63.87 mmol)和醋酸钠(28.57 g, 348.47 mmol)溶于水(200 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下依次加入 1,3-丙酮二羧酸(8.28 mL, 72.57 mmol)和盐酸(72.57 mL, 1 N), 搅拌 1 小时后, 加入丁二醛水溶液(9.43 mL, 58.08 mmol, 40%)的四氢呋喃(200 mL)溶液, 升至 40 °C 搅拌 18 个小时。通过 LCMS 监测反应。用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(250 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 109-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.44 (tt, *J* = 4.2, 2.2 Hz, 2H), 3.19 (hd, *J* = 7.2, 3.8 Hz, 1H), 2.86-2.71 (m, 2H), 2.60 (dd, *J* = 16.2, 4.4 Hz, 2H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H)。

步骤 2: 将化合物 109-2 (6.30 g, 29.27 mmol)、叔丁醇(6.36 mL, 43.90 mmol)和对甲基苯磺酰甲基异脲(8.57 g, 43.90 mmol)溶于乙二醇二甲醚(70 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下滴加叔丁醇钾的四氢呋

喃溶液(58.54 mL, 58.54 mmol, 1 M), 升至 25 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵溶液(200 mL)中淬灭, 用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(300 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-35%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 109-3。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.18-3.09 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.64-1.46 (m, 2H)。

步骤 3: 将化合物 109-3 (2.85 g, 12.60 mmol) 和对氟苯甲酸乙酯(3.39 g, 20.15 mmol) 溶于四氢呋喃(60 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(25.19 mL, 25.19 mmol, 1 M), 升至 25 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵溶液(100 mL)中淬灭, 用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 109-4。MS *m/z* (ESI): = 375.2 [M+H]⁺。

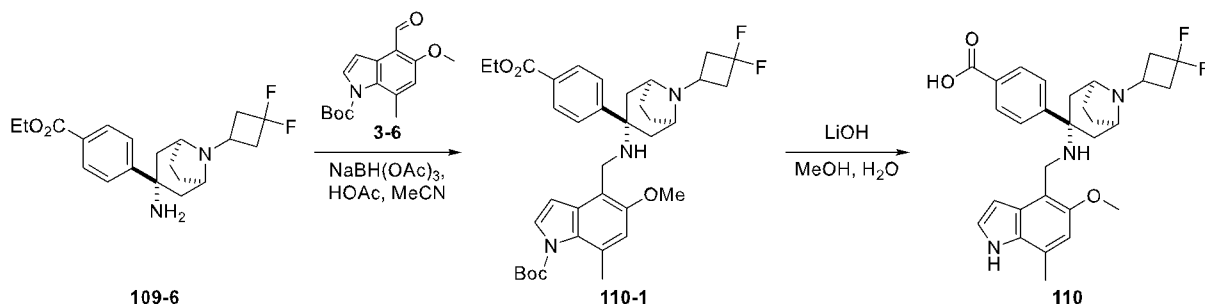
步骤 4: 将化合物 109-4 (1.50 g, 4.01 mmol) 溶于二甲基亚砜(30 mL)中, 加入碳酸钾(1.11 g, 8.01 mmol) 和双氧水(2.67 mL, 16.02 mmol, 30%) 中, 在 30 °C 下搅拌 72 小时。通过 LCMS 监测反应。缓慢加入水(150 mL), 过滤, 固体用乙酸乙酯/石油醚(30 mL, 1/5) 打浆, 搅拌 1 小时后过滤, 得到化合物 109-5。MS *m/z* (ESI): = 393.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 25 °C 下, 将化合物 109-5 (380 mg, 0.97 mmol) 溶于乙腈(4 mL) 和水(4 mL) 中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(833 mg, 1.94 mmol), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液(30 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯(2×40 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(60 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 109-6。MS *m/z* (ESI): = 365.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 4H), 2.05 (dd, *J* = 13.6, 3.8 Hz, 2H), 1.88-1.64 (m, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 6: 25 °C 下, 将化合物 1-6 (110 mg, 0.36 mmol)、109-6 (131 mg, 0.36 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.13 mL, 0.72 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.5 mL) 中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(205 mg, 0.54 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入冰水(30 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯(2×40 mL) 萃取, 合并的有机相用水(2×60 mL) 和饱和食盐水(60 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 109-7。MS *m/z* (ESI): = 652.2 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 109-7 (140 mg, 0.21 mmol) 溶于甲醇(4 mL) 和水(1 mL) 中, 加入氢氧化锂(45 mg, 1.07 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N) 调节 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 5%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 109。MS *m/z* (ESI): = 524.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.75 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.83-2.61 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.46-2.31 (m, 2H), 2.25-2.04 (m, 4H), 2.01-1.83 (m, 2H)。

实施例 110: 化合物 110 的制备

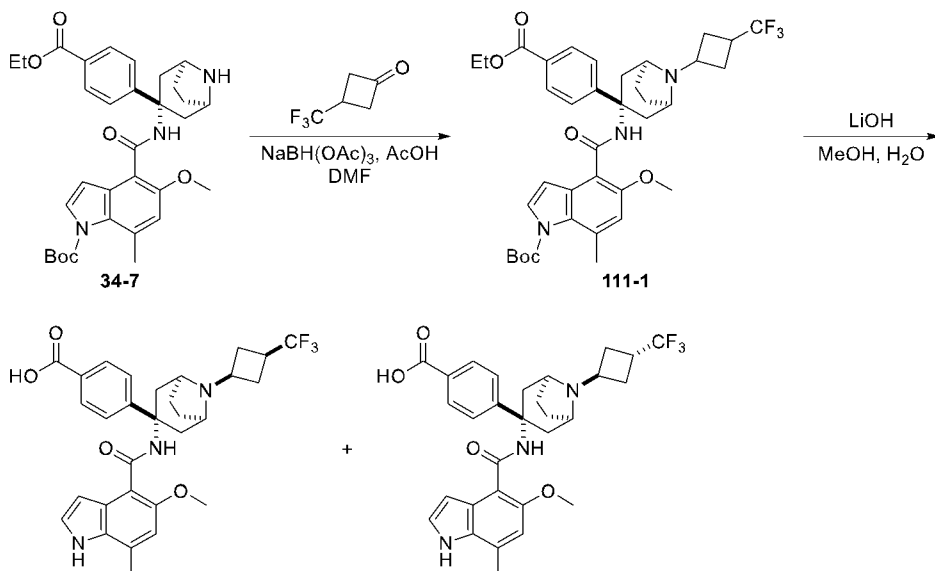


步骤 1: 25 °C 下, 将化合物 109-6 (252 mg, 0.69 mmol)、3-6 (200 mg, 0.69 mmol) 和乙酸(42 mg, 0.69 mmol) 溶于乙腈(4 mL) 中, 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(293 mg, 1.38 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵溶液(50 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯(2×60 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(60 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 110-1。MS *m/z* (ESI): = 638.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 110-1 (410 mg, 0.64 mmol) 溶于甲醇(15 mL) 和水(4 mL) 中, 加入氢氧化锂(135 mg, 3.21 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N) 调节 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 32%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到

化合物 110。MS m/z (ESI): = 510.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.92 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35-2.17 (m, 6H), 2.00 (dd, $J = 14.1, 3.4$ Hz, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.65-1.42 (m, 1H)。

5 实施例 111: 化合物 111-P1、111-P2 的制备



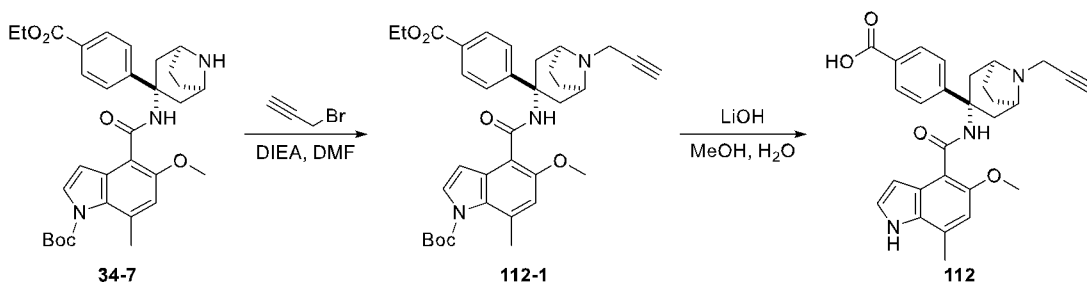
步骤 1: 将化合物 34-7 (660 mg, 1.18 mmol)、3-(三氟甲基)环丁烷-1-酮(800 mg, 5.79 mmol)和乙酸(70 mg, 1.18 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.25 g, 5.88 mmol), 在 60 °C 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入冰水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(2 × 70 mL)萃取, 合并的有机相用水(2 × 100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 111-1。MS m/z (ESI): = 684.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 111-1 (670 mg, 0.98 mmol)溶于甲醇(15 mL)和水(3 mL)中, 加入氢氧化锂(206 mg, 4.91 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 0%-100%乙腈/缓冲液(0.05%盐酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 111-P1。MS m/z (ESI): = 556.3 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件四) 保留时间: 2.503 min。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (p, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 3H), 2.58-2.44 (m, 6H), 2.34 (dd, $J = 10.1, 4.5$ Hz, 2H)。

得到化合物 111-P2。MS m/z (ESI): = 556.3 $[M+H]^+$ 。HPLC (测定条件四) 保留时间: 2.641 min。

1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 4H), 3.26-3.14 (m, 3H), 2.82-2.61 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (dd, $J = 9.4, 4.6$ Hz, 2H)。

实施例 112: 化合物 112 的制备

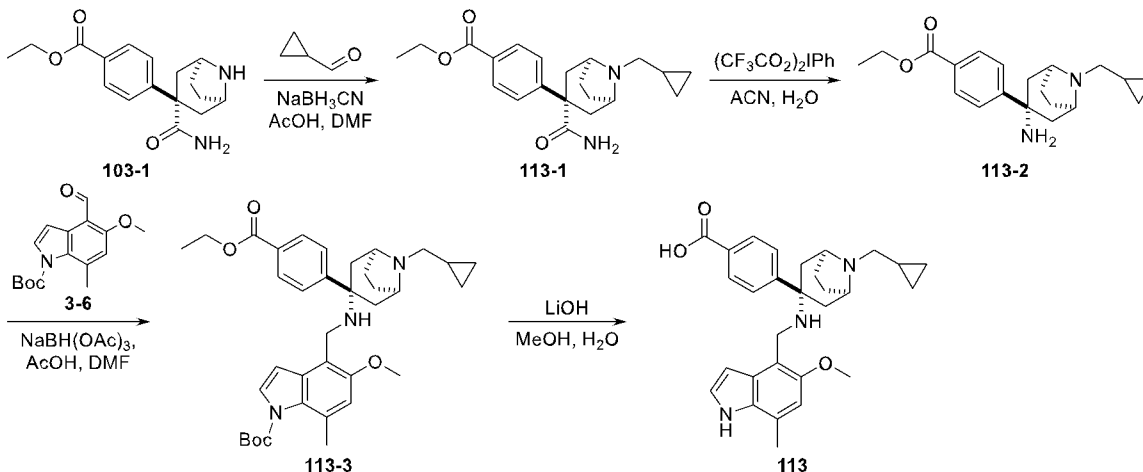


步骤 1: 室温下, 将化合物 34-7 (300 mg, 0.53 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.09 mL, 0.53 mmol)和 3-溴丙炔(0.05 mL, 0.53 mmol), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 112-1。MS m/z (ESI): = 600.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 112-1 (250 mg, 0.42 mmol)溶于甲醇(2 mL)和水(0.4 mL)中, 加入氢氧化锂(87 mg, 2.08 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至

中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 5%-95%乙腈/缓冲液 (0.1 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 112。MS m/z (ESI): = 472.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.90-7.78 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.30 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.66 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 2H)。

实施例 113: 化合物 113 的制备



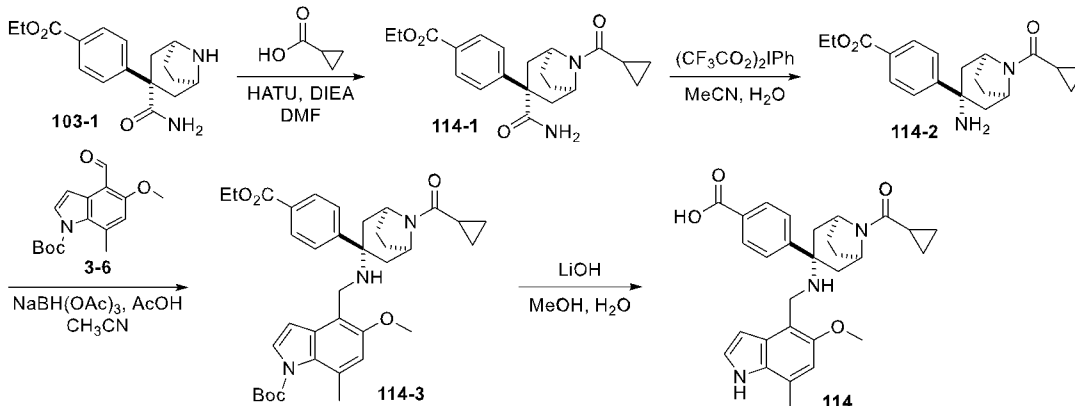
步骤 1: 25 °C 下, 将化合物 103-1 (450 mg, 1.49 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入醋酸 (2 滴) 和环丙基甲醛 (156 mg, 2.23 mmol), 搅拌 2 小时后, 加入氰基硼氰化钠 (252 mg, 2.23 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (30 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (2 \times 30 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 20%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 113-1。MS m/z (ESI): = 357.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 20 °C 下, 将化合物 113-1 (240 mg, 0.67 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入 [双(三氟乙酰氧基)碘] 苯 (1.16 g, 2.70 mmol), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 得到化合物 113-2。MS m/z (ESI): = 329.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 25 °C 下, 将化合物 113-2 (200 mg, 0.61 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 和醋酸 (0.1 mL) 中, 加入化合物 3-6 (264 mg, 0.91 mmol), 搅拌 1 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (194 mg, 0.91 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (2 \times 10 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10% 甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 113-3。MS m/z (ESI): = 602.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 将化合物 113-3 (300 mg, 0.50 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入氢氧化锂 (105 mg, 2.49 mmol), 在 60 °C、氮气氛围下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 25%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 甲酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 113。MS m/z (ESI): = 474.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.91 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 5H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38-2.19 (m, 7H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 1H), 1.28-0.98 (m, 1H), 0.53-0.47 (m, 2H), 0.25-0.17 (m, 2H)。

实施例 114: 化合物 114 的制备



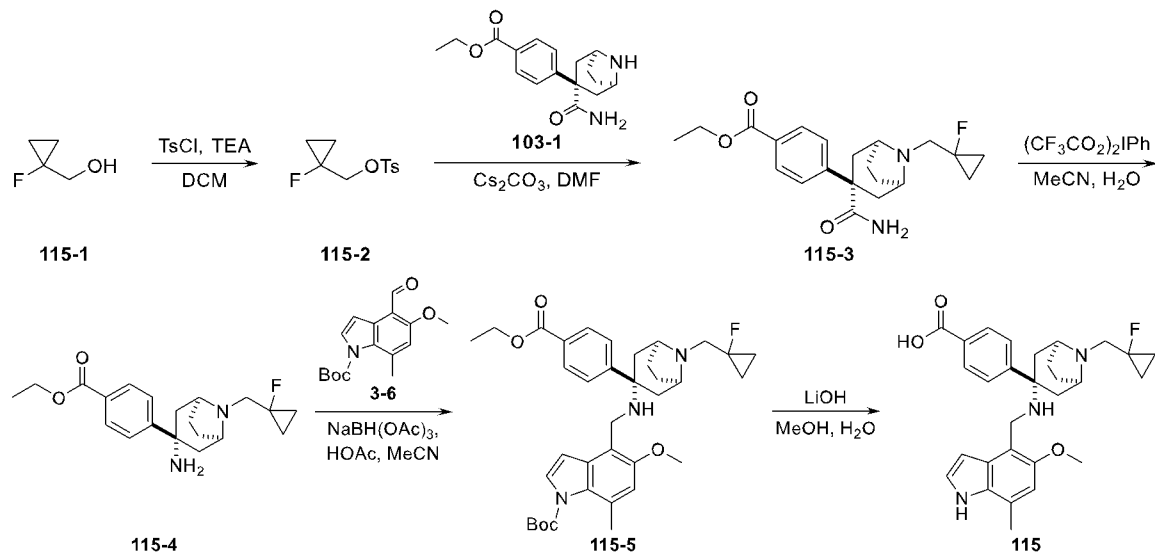
步骤 1: 25 °C下, 将化合物 103-1 (500 mg, 1.65 mmol)、环丙甲酸(157 mg, 1.82 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.86 mL, 4.96 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基基六氟磷酸酯(692 mg, 1.82 mmol), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入冰水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取, 合并的有机相用水(2×80 mL)和饱和食盐水(80 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 114-1。MS *m/z* (ESI): = 371.3 [M+H]⁺。

步骤 2: 25 °C下, 将化合物 114-1 (475 mg, 1.28 mmol)溶于乙腈(15 mL)和水(15 mL)中, 再加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(827 mg, 1.92 mmol), 搅拌 24 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)中, 用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(80 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 114-2。MS *m/z* (ESI): = 343.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 25 °C下, 将化合物 3-6 (307 mg, 1.06 mmol)、114-2 (363 mg, 1.06 mmol)和乙酸(72 mg, 1.20 mmol)溶于乙腈(8 mL)中, 搅拌 24 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(449 mg, 2.12 mmol), 继续搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵溶液(50 mL)中, 用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(60 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-60%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 114-3。MS *m/z* (ESI): = 616.4 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 114-3 (567 mg, 0.92 mmol)溶于甲醇(15 mL)和水(3 mL)中, 加入氢氧化锂(193 mg, 4.60 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1N)调节 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 18%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 114。MS *m/z* (ESI): = 488.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.05-7.87 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.93 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 4.67-4.41 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 2H), 2.49-2.27 (m, 7H), 2.04-1.85 (m, 4H), 1.82-1.66 (m, 1H), 0.80-0.54 (m, 4H)。

实施例 115: 化合物 115 的制备



步骤 1: 将化合物 115-1 (400 mg, 4.44 mmol)和三乙胺(1.15 mL, 8.88 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下加入对甲苯磺酰氯(931 mg, 4.88 mmol), 升至 25 °C 搅拌 18 小时。通过 TLC 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 1%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 115-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 22.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.13-1.01 (m, 2H), 0.84-0.73 (m, 2H)。

步骤 2: 25 °C下, 将化合物 115-2 (848 mg, 3.47 mmol)、化合物 103-1 (350 mg, 1.16 mmol)和碳酸铯(754 mg, 2.32 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入水(60 mL)中淬灭, 用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取, 合并的有机相用水(2×100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 115-3。MS *m/z* (ESI): = 375.2 [M+H]⁺。

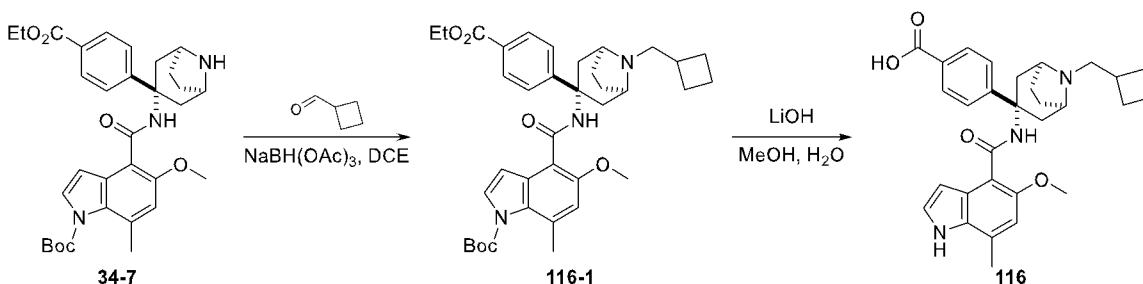
步骤 3: 25 °C下, 将化合物 115-3 (390 mg, 1.04 mmol)溶于乙腈(10 mL)和水(10 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(672 mg, 1.56 mmol), 搅拌 24 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅

胶色谱柱: 0%-20%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 115-4。MS m/z (ESI): = 347.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 25 °C下, 将化合物 115-4 (460 mg, 1.33 mmol)、化合物 3-6 (320 mg, 1.11 mmol)和乙酸 (0.21 mL, 2.19 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 搅拌 2 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(469 mg, 2.21 mmol), 继续搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵溶液(50 mL)中, 用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(60 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 115-5。MS m/z (ESI): = 620.6 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 将化合物 115-5 (500 mg, 0.81 mmol)溶于甲醇(15 mL)和水(3 mL)中, 加入氢氧化锂(169 mg, 4.03 mmol), 加热至 60 °C搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 5%-78%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 115。MS m/z (ESI): = 492.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.82 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 21.3 Hz, 3H), 3.29-3.03 (m, 4H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 4H), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 3H), 1.10-1.02 (m, 2H)。

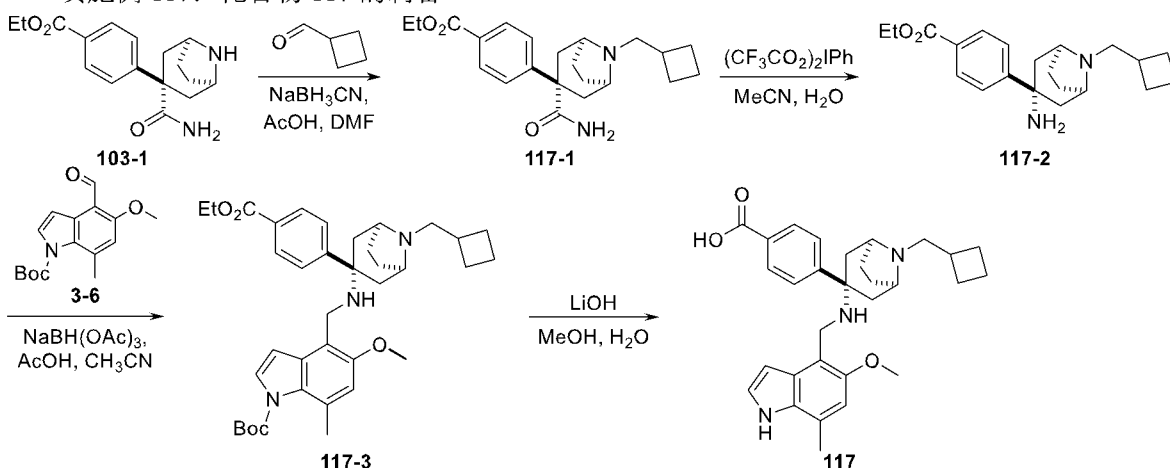
实施例 116: 化合物 116 的制备



步骤 1: 室温下, 将化合物 34-7 (300 mg, 0.53 mmol)和环丁基甲醛(54 mg, 0.64 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(10 mL)中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(135 mg, 0.64 mmol), 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 116-1。MS m/z (ESI): = 630.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 116-1 (300 mg, 0.48 mmol)溶于甲醇(1 mL)和水(0.25 mL)中, 加入氢氧化锂(100 mg, 2.38 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 18%-95%乙腈/缓冲液(0.1 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 116。MS m/z (ESI): = 502.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.91 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.21 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.12-2.97 (m, 4H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 10.4 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 4H)。

实施例 117: 化合物 117 的制备



步骤 1: 常温下, 将化合物 103-1 (500 mg, 1.65 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入环丁基甲醛(209 mg, 2.48 mmol)和醋酸(1 mL), 搅拌 1 小时后, 加入氰基硼氢化钠(520 mg, 8.27 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 117-1。MS m/z (ESI): = 371.4 $[M+H]^+$ 。

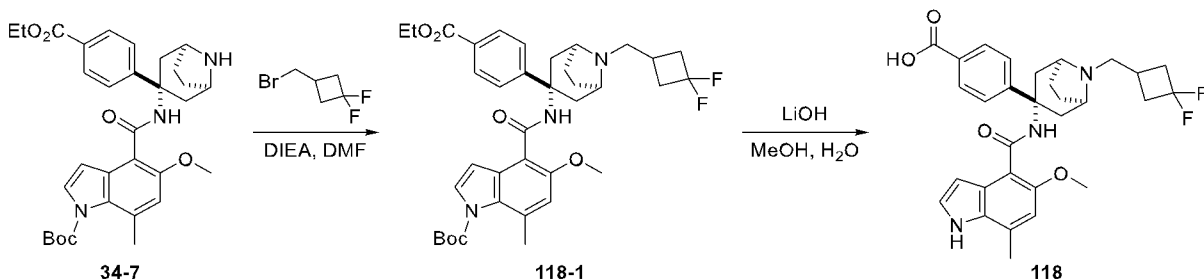
步骤 2: 室温下, 将化合物 117-1 (350 mg, 0.94 mmol)溶于乙腈(5 mL)和水(5 mL)中, 加入[双(三

氟乙酰氧基)碘]苯(2.03 g, 4.72 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 117-2。MS m/z (ESI): = 343.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 常温下, 将化合物 117-2 (370 mg, 1.08 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 加入化合物 3-6 (469 mg, 1.62 mmol)和醋酸 (2 滴), 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.14 g, 5.40 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 117-3。MS m/z (ESI): = 616.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 将化合物 117-3 (240 mg, 0.39 mmol)溶于甲醇(10 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(82 mg, 1.95 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 117。MS m/z (ESI): = 488.6 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.90 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.90 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.63-2.52 (m, 4H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.94-1.73 (m, 4H)。

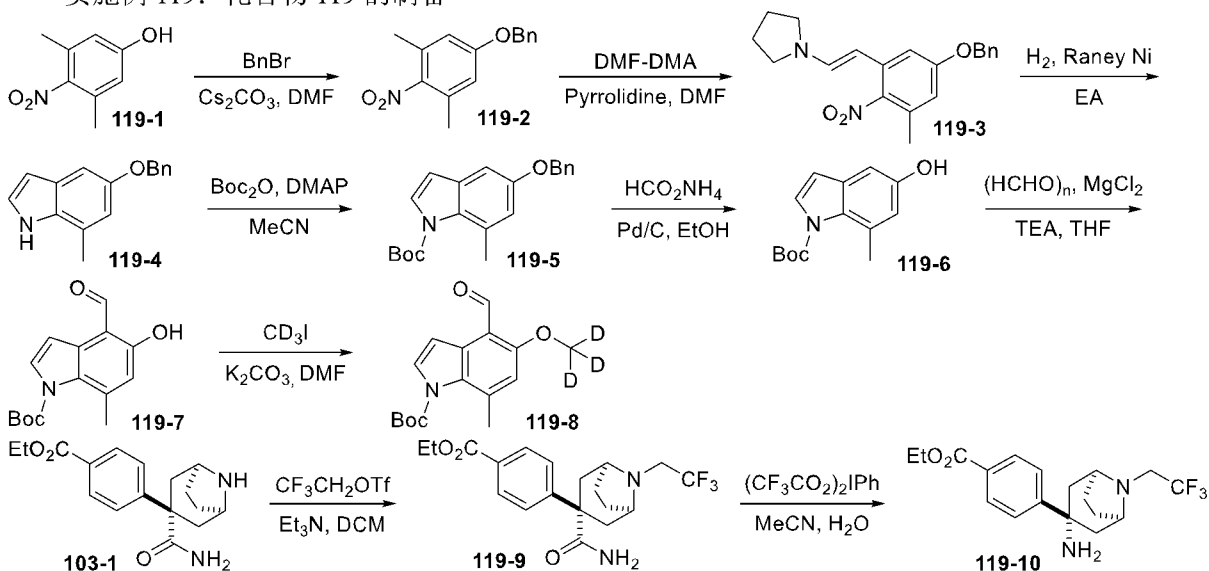
实施例 118: 化合物 118 的制备

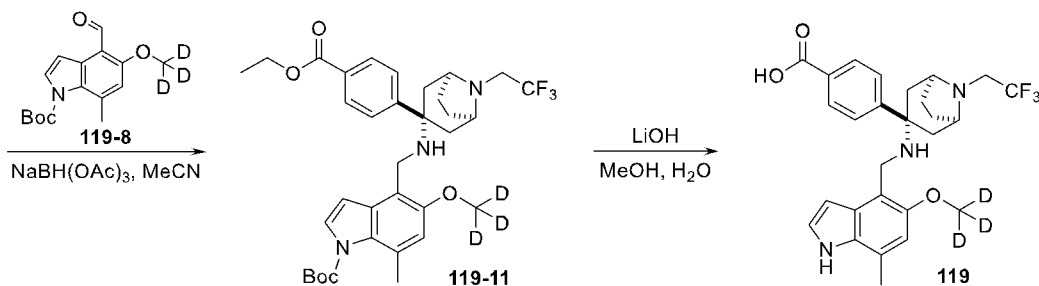


步骤 1: 室温下, 将化合物 34-7 (500 mg, 0.89 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.31 mL, 1.78 mmol)和 3-(溴甲基)-1,1-二氟环丁烷(165 mg, 0.89 mmol), 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 118-1。MS m/z (ESI): = 666.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 118-1 (550 mg, 0.83 mmol)溶于甲醇(10 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(173 mg, 4.13 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 25%-95%乙腈/缓冲液 (0.05 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 118。MS m/z (ESI): = 538.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.90 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 3.1, 1.1 Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 4H), 2.58-2.46 (m, 5H), 2.41-2.33 (m, 2H)。

实施例 119: 化合物 119 的制备





步骤 1: 25 °C 下, 将化合物 119-1 (50.00 g, 299.11 mmol) 和溴化苄(51.20 g, 299.11 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(500 mL) 中, 分批加入碳酸铯(116.70 g, 358.94 mmol), 搅拌 4 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(500 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(1 L)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 119-2。

步骤 2: 室温下, 将化合物 119-2 (74.50 g, 289.56 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(103.50 g, 868.67 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(750 mL) 中, 加入四氢吡咯(61.8 g, 868.67 mmol), 升温至 90 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。浓缩, 得到化合物 119-3。

步骤 3: 25 °C 下, 将化合物 119-3 (95.00 g, 280.72 mmol) 溶于乙酸乙酯(1 L) 中, 加入雷尼镍(10 g), 氢气氛围下搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 119-4。MS m/z (ESI): = 238.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 25 °C 下, 将化合物 119-4 (65.00 g, 273.91 mmol) 和二碳酸二叔丁酯(119.60 g, 547.83 mmol) 溶于乙腈(650 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶(33.4 g, 273.91 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。浓缩, 加入水(300 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(500 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 119-5。

步骤 5: 将化合物 119-5 (46.30 g, 137.22 mmol) 和甲酸铵(8.60 g, 137.22 mmol) 溶于乙醇(500 mL) 中, 加入钨碳(5 g, 10%), 50 °C、氮气氛围下搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。过滤, 浓缩, 加入水(300 mL)稀释, 用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(500 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 119-6。MS m/z (ESI): = 248.2 [M+H]⁺。

步骤 6: 20 °C 下, 将多聚甲醛(44.40 g, 493.35 mmol) 和三乙胺(39.90 g, 394.68 mmol) 溶于四氢呋喃(500 mL) 中, 加入氯化镁(35.20 g, 370.01 mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入化合物 119-6 (30.50 g, 123.34 mmol), 升温至 70 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 加入水(500 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(1 L)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 119-7。MS m/z (ESI): = 276.1 [M+H]⁺。

步骤 7: 室温下, 将化合物 119-7 (3.00 g, 10.90 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL) 中, 加入氙代碘甲烷(1.36 mL, 21.79 mmol), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(40 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 119-8。MS m/z (ESI): = 293.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.52 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.60 (s, 9H)。

步骤 8: 将化合物 103-1 (1.00 g, 3.31 mmol) 和 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(1.15 g, 4.96 mmol) 溶于二氯甲烷(200 mL) 中, 0 °C 下加入三乙胺(0.86 mL, 6.61 mmol), 升至室温搅拌 18 个小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(20 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 119-9。MS m/z (ESI): = 385.2 [M+H]⁺。

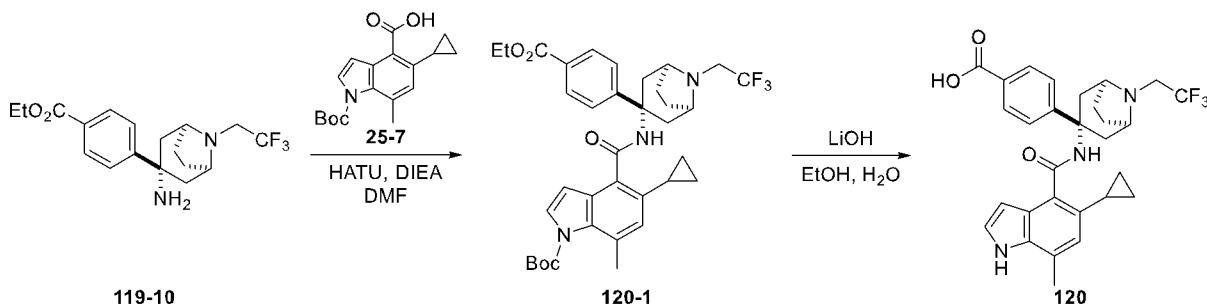
步骤 9: 25 °C 下, 将化合物 119-9 (1.00 g, 2.60 mmol) 溶于乙腈(10 mL) 和水(10 mL) 中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(1.23 g, 2.86 mmol), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和碳酸氢钠(50 mL) 溶液中, 用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(80 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 119-10。MS m/z (ESI): = 357.3 [M+H]⁺。

步骤 10: 25 °C 下, 将化合物 119-10 (240 mg, 0.67 mmol)、化合物 119-8 (196.9 mg, 0.67 mmol) 溶于乙腈(5 mL) 中, 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(285.5 mg, 1.35 mmol), 继续搅拌 17 小

时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭,用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(60 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 119-11。MS m/z (ESI): = 633.4 $[M+H]^+$ 。

5 步骤 11: 将化合物 119-11 (380 mg, 0.60 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL),加入氢氧化锂(75.6 mg, 1.80 mmol),加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性,浓缩。粗品通过反相色谱柱:5%-95%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化,得到化合物 119。MS m/z (ESI): = 505.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.90 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.28 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 10.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 4H), 2.02 (dd, J = 13.8, 3.4 Hz, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H)。

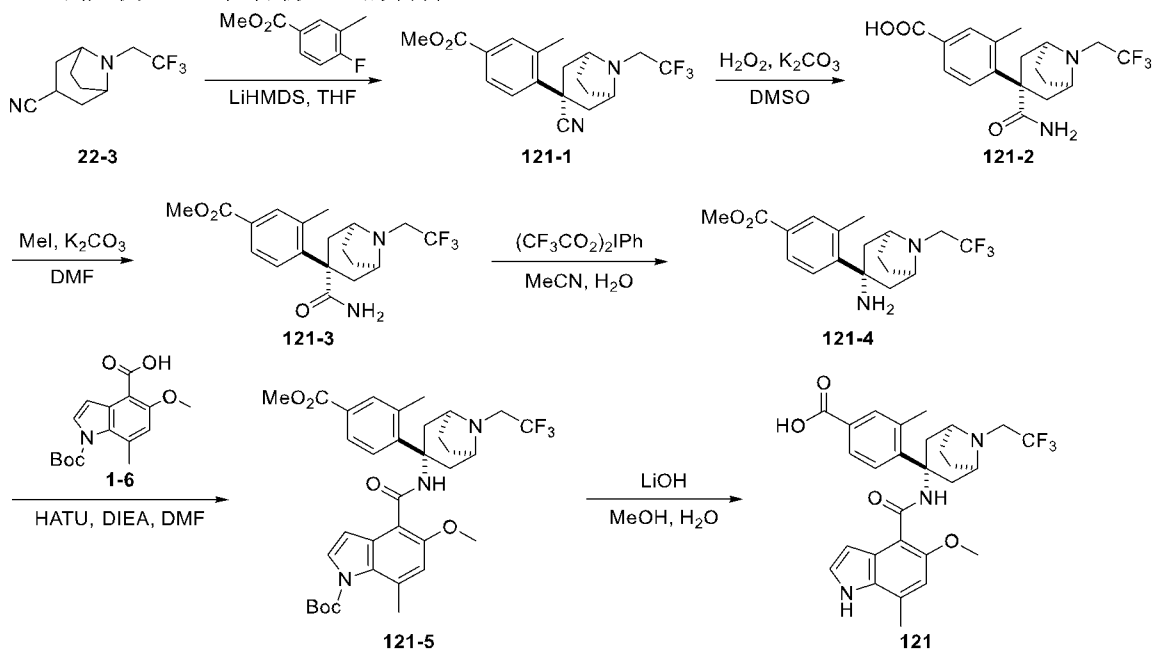
10 实施例 120: 化合物 120 的制备



15 步骤 1: 25 °C 下,将化合物 25-7 (221 mg, 0.70 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中,加入化合物 119-10 (250 mg, 0.70 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(0.24 mL, 1.40 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脒六氟磷酸酯(320 mg, 0.84 mmol),搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 120-1。MS m/z (ESI): = 654.7 $[M+H]^+$ 。

20 步骤 2: 将化合物 120-1 (120 mg, 0.18 mmol)溶于乙醇(5 mL)和水(2 mL)中,加入氢氧化锂(39 mg, 0.92 mmol),加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性,浓缩,粗品通过反相色谱柱:15%-100%乙腈/缓冲液(0.05 mol/L 氯化氢水溶液)梯度纯化,得到化合物 120。MS m/z (ESI): = 526.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.96 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.64-3.49 (m, 2H), 2.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.38 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.59 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 0.60 (d, J = 8.1 Hz, 4H)。

25 实施例 121: 化合物 121 的制备



步骤 1: 将化合物 22-3 (2.00 g, 9.16 mmol)和 4-氟-3-甲基苯甲酸甲酯(3.08 g, 18.31 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(13.75 mL, 13.75 mmol, 1 M), 升至 25 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵溶液(100 mL)中, 用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 121-1。MS m/z (ESI): = 367.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 30 °C 下, 将化合物 121-1 (1.00 g, 2.73 mmol)和碳酸钾(754 mg, 5.46 mmol)溶于二甲基亚砜(12 mL)中, 加入双氧水(1.24 mL, 10.92 mmol, 30%), 搅拌 48 小时。通过 LCMS 监测反应, 反应液倒入冰水(50 mL)中, 加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至 6 左右, 用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取, 合并的有机相用水(2×80 mL)和饱和食盐水(80 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 121-2。MS m/z (ESI): = 371.0 [M+H]⁺。

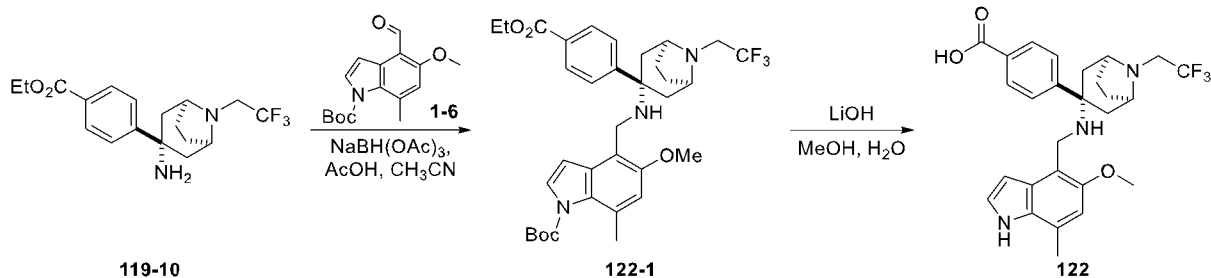
步骤 3: 25 °C 下, 将化合物 121-2 (840 mg, 2.27 mmol)、碘甲烷(0.28 mL, 4.54 mmol)和碳酸钾(627 mg, 4.54 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入冰水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机相用水(2×150 mL)和饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 121-3。MS m/z (ESI): = 385.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 25 °C 下, 将化合物 121-3 (160 mg, 0.42 mmol)溶于乙腈(5 mL)和水(5 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(270 mg, 0.62 mmol), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)中, 用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 121-4。MS m/z (ESI): = 357.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 25 °C 下, 将化合物 121-4 (134 mg, 0.38 mmol)、化合物 1-6 (115 mg, 0.38 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(194 mg, 1.50 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基胍六氟磷酸酯(157 mg, 0.41 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入冰水(30 mL)中, 用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 合并的有机相用水(2×50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 121-5。MS m/z (ESI): = 644.4 [M+H]⁺。

步骤 6: 将化合物 121-5 (180 mg, 0.28 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(59 mg, 1.40 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 28%-95%乙腈/缓冲液 (0.05%盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 121。MS m/z (ESI): = 530.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.80 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97-3.75 (m, 2H), 3.74-3.38 (m, 2H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.31-2.10 (m, 2H)。

实施例 122: 化合物 122 的制备

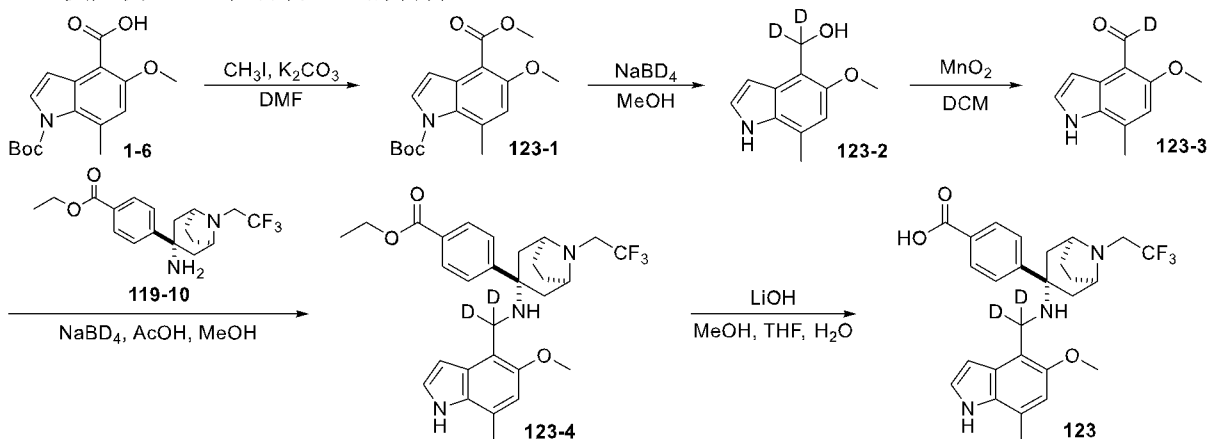


步骤 1: 室温下, 将化合物 119-10 (6.00 g, 16.84 mmol)和化合物 1-6 (4.63 g, 16.00 mmol)溶于乙腈(30 mL)中, 滴加乙酸(0.96 g, 16.84 mmol), 搅拌 20 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(7.14 g, 33.67 mmol), 继续搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 加水(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 122-1。MS m/z (ESI): = 630.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 122-1 (7.30 g, 11.59 mmol)溶于甲醇(100 mL)和水(20 mL)中, 加入氢氧化锂(2.43 g, 57.95 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 12 个小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 25%-95%乙腈/缓冲液 (0.1 mol/碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 122。MS m/z (ESI): = 502.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s,

1H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.90 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.04 (q, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H)。

实施例 123: 化合物 123 的制备



5

步骤 1: 20 °C 下, 将化合物 1-6 (5.00 g, 16.38 mmol) 和碳酸钾 (6.79 g, 49.13 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (80 mL) 中, 滴加碘甲烷 (4.65 g, 32.75 mmol), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水 (100 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3 × 100 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 123-1。MS m/z (ESI): = 320 [M+H]⁺。

10

步骤 2: 将化合物 123-1 (5.20 g, 16.28 mmol) 溶于甲醇 (120 mL) 中, 0 °C 下缓慢加入硼氘化钠 (1.37 g, 32.57 mmol), 升至 20 °C 搅拌 4 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。0 °C 下加入十水合硫酸钠, 搅拌 2 小时, 过滤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 123-2。MS m/z (ESI): = 176 [M-17]⁺。

15

步骤 3: 室温下, 将化合物 123-2 (3.00 g, 15.52 mmol) 溶于二氯甲烷 (120 mL) 中, 加入二氧化锰 (1.48 g, 17.08 mmol), 升至 50 °C 搅拌 24 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。过滤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 123-3。MS m/z (ESI): = 191 [M+H]⁺。

20

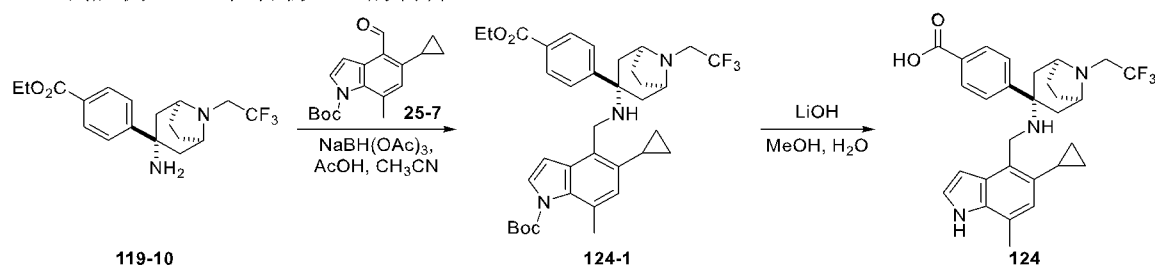
步骤 4: 20 °C 下, 将化合物 123-3 (480 mg, 2.52 mmol) 和化合物 119-10 (1.08 g, 3.03 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 加入乙酸 (5 滴), 搅拌 1 小时后, 0 °C 下缓慢加入硼氘化钠 (211 mg, 5.05 mmol), 升至常温搅拌 4 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水 (100 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3 × 100 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 123-4。MS m/z (ESI): = 532 [M+H]⁺。

25

步骤 5: 将化合物 123-4 (1.00 g, 1.88 mmol) 溶于甲醇 (20 mL)、水 (20 mL) 和四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入氢氧化锂 (135 mg, 5.64 mmol), 50 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节 pH 至 5, 加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (3 × 100 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-100% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 123。MS m/z (ESI): = 504 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.98-5.86 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.04 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 2.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.82-1.67 (m, 2H)。

30

实施例 124: 化合物 124 的制备

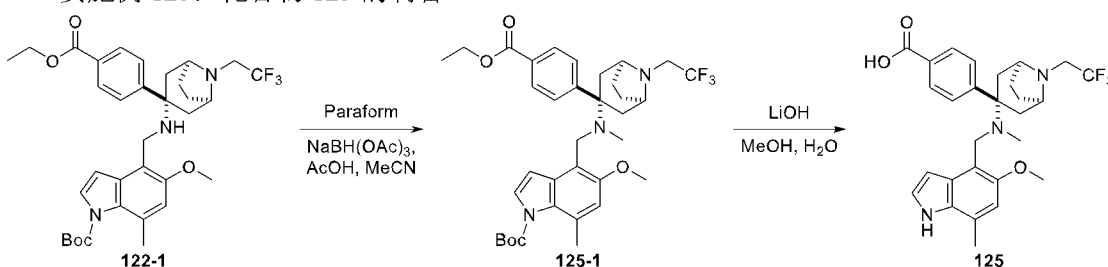


步骤 1: 室温下, 将化合物 119-10 (830 mg, 2.33 mmol) 和化合物 25-7 (700 mg, 2.34 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 中, 加入乙酸 (0.14 mL, 2.34 mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.48 g, 7.01

mmol), 继续搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品用甲醇打浆纯化, 得到化合物 124-1。MS m/z (ESI): = 640.2 $[M+H]^+$ 。

5 步骤 2: 将化合物 124-1 (1.00 g, 1.56 mmol)溶于甲醇(80 mL)和水(8 mL)中, 加入氢氧化锂(328 mg, 7.82 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 25%-95%乙腈/缓冲液(0.1 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 124。MS m/z (ESI): = 512.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.80 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.04 (q, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 5H), 2.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.03 (dd, *J* = 14.0, 3.5 Hz, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.52 (td, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 0.54 (dt, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 2H), 0.48-0.35 (m, 2H)。

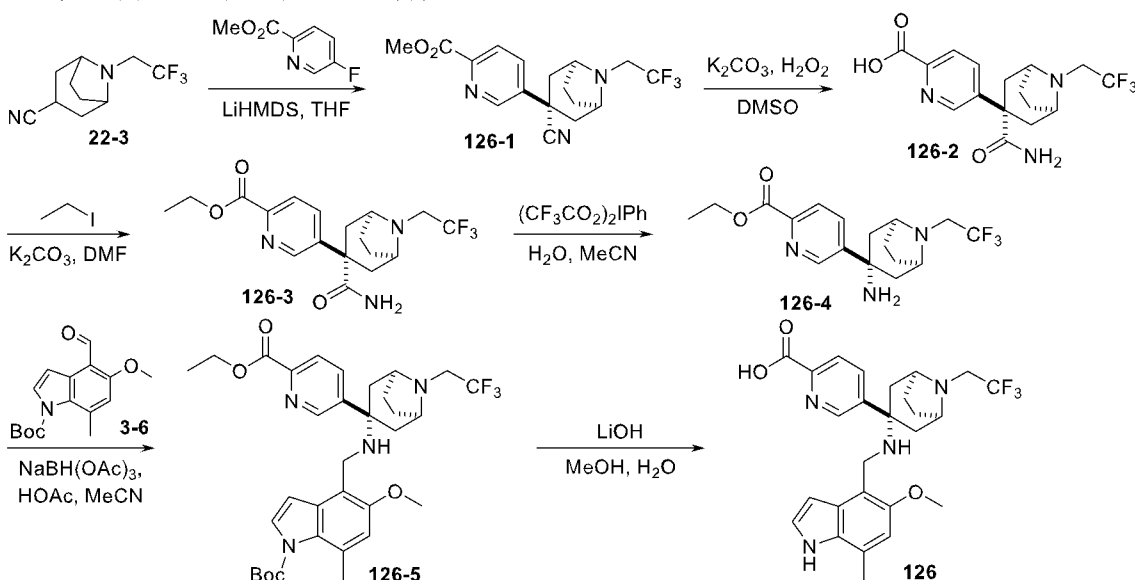
实施例 125: 化合物 125 的制备



15 步骤 1: 常温下, 将化合物 122-1 (600 mg, 0.95 mmol)和多聚甲醛(172 mg, 5.72 mmol)溶于乙腈(7 mL)中, 加入醋酸(0.05 mL, 0.95 mmol), 搅拌 0.5 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(808 mg, 3.81 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加水(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 125-1。MS m/z (ESI): = 644.6 $[M+H]^+$ 。

20 步骤 2: 将化合物 125-1 (600 mg, 0.93 mmol)溶于甲醇(20 mL)和水(4 mL)中, 加入氢氧化锂(196 mg, 4.66 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 过滤, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 20%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 125。MS m/z (ESI): = 516.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.99 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.06-2.91 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H)。

实施例 126: 化合物 126 的制备



30 步骤 1: 将化合物 22-3 (5.00 g, 22.91 mmol)和 5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(5.33 g, 34.37 mmol)溶于四氢呋喃(150 mL)中, 0 °C、氮气氛围下缓慢滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(45.8 mL, 45.8 mmol, 1.0 M), 升至 20 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭,

用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 126-1。MS m/z (ESI): = 354.3 [M+H]⁺。

步骤 2: 室温下, 将化合物 126-1 (1.40 g, 3.96 mmol)和碳酸钾(1.10 g, 7.92 mmol)溶于二甲基亚砜(30 mL)中, 滴加双氧水(1.59 mL, 30%), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 126-2。MS m/z (ESI): = 358.2 [M+H]⁺。

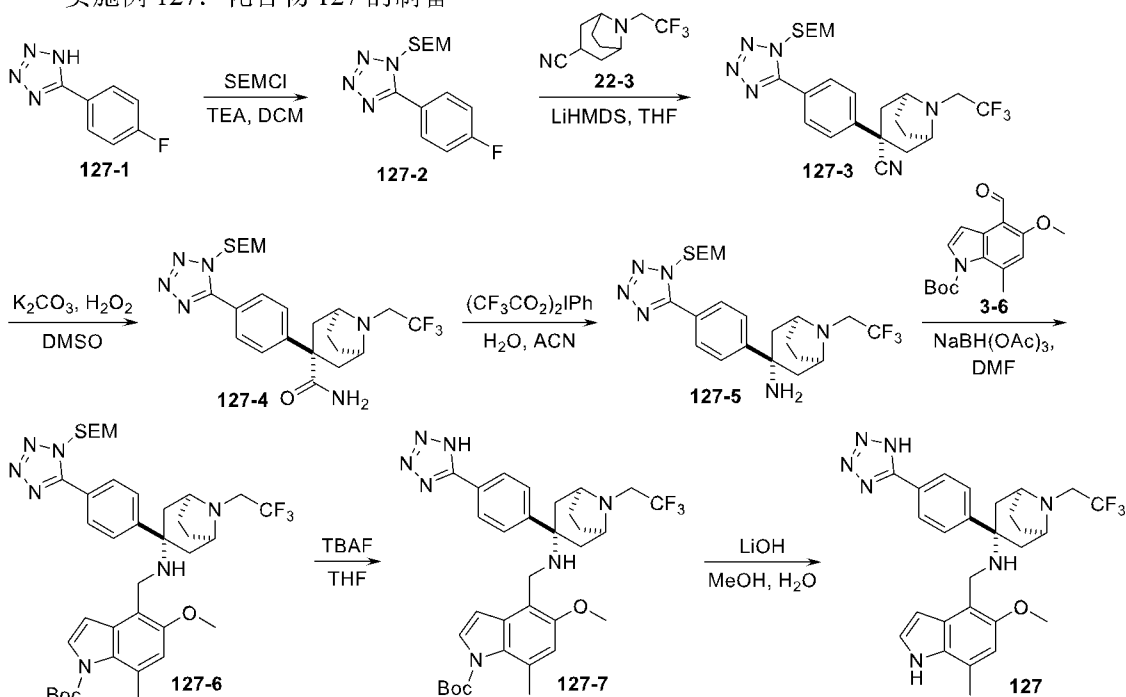
步骤 3: 20 °C下, 将化合物 126-2 (0.80 g, 2.24 mmol)和碳酸钾(0.62 g, 4.48 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加入碘乙烷(0.36 mL, 4.48 mmol), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 126-3。MS m/z (ESI): = 386.6 [M+H]⁺。

步骤 4: 20 °C下, 将化合物 126-3 (400 mg, 1.04 mmol)溶于乙腈(10 mL)和水(10 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(1.34 g, 3.11 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 126-4。MS m/z (ESI): = 358.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 20 °C下, 将化合物 126-4 (30 mg, 0.084 mmol)和化合物 3-6 (27 mg, 0.093 mmol)溶于乙腈(6 mL)中, 加入乙酸(0.1 mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(89 mg, 0.42 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 126-5。MS m/z (ESI): = 631.5 [M+H]⁺。

步骤 6: 将化合物 126-5 (50 mg, 0.079 mmol)溶于甲醇(4 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(10 mg, 0.24 mmol), 60 °C下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 盐酸水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 126。MS m/z (ESI): = 503.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.33-3.28 (m, 4H), 3.06 (q, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.02 (dd, *J* = 14.2, 3.5 Hz, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H)。

实施例 127: 化合物 127 的制备



步骤 1: 将化合物 127-1 (5.00 g, 30.46 mmol)和三乙胺(5.91 mL, 45.69 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 0 °C下加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(6.47 mL, 36.55 mmol), 升温至 25 °C 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 10%-50%二氯甲烷/石油醚梯度纯化, 得到化合物 127-2。MS m/z (ESI): = 267.0 [M+H-28]⁺。

步骤 2: 将化合物 22-3 (1.50 g, 6.87 mmol)、127-2 (1.35 g, 4.59 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 0 °C、氮气氛围下滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(13.8 mL, 13.8 mmol, 1.0 M), 升至室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 127-3。MS m/z (ESI): = 493.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 将化合物 127-3 (1.00 g, 2.03 mmol)和碳酸钾(561 mg, 4.06 mmol)溶于二甲基亚砜(15 mL)中, 0 °C 滴加双氧水(1.1 mL, 30%), 升至室温搅拌 12 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物 127-4。MS m/z (ESI): = 511.2 [M+H]⁺。

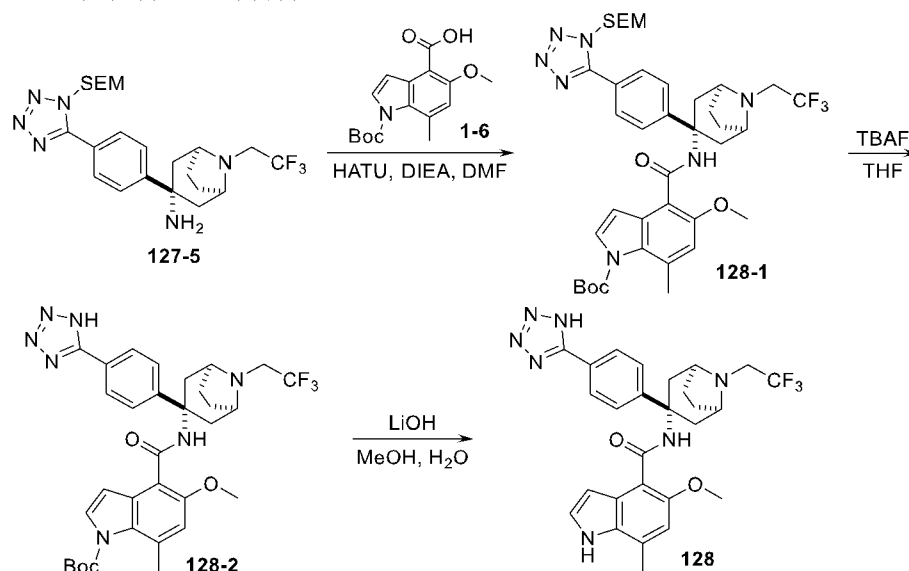
步骤 4: 常温下, 将化合物 127-4 (4.30 g, 8.42 mmol)溶于乙腈(20 mL)和水(20 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(9.05 g, 21.05 mmol), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(20 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 127-5。MS m/z (ESI): = 483.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 25 °C 下, 将化合物 127-5 (500 mg, 1.04 mmol)、3-6 (300 mg, 1.04 mmol)溶于乙腈(15 mL)中, 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(439 mg, 2.07 mmol), 继续搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵(20 mL)溶液中, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(40 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-1%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 127-6。MS m/z (ESI): = 756.4 [M+H]⁺。

步骤 6: 室温下, 将化合物 127-6 (360 mg, 0.48 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(2.4 mL 2.4 mmol, 1.0 M), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 127-7。MS m/z (ESI): = 626.7 [M+H]⁺。

步骤 7: 将化合物 127-7 (240 mg, 0.38 mmol)溶于甲醇(10 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(80 mg, 1.92 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 127。MS m/z (ESI): = 526.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.92 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 4H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H)。

实施例 128: 化合物 128 的制备



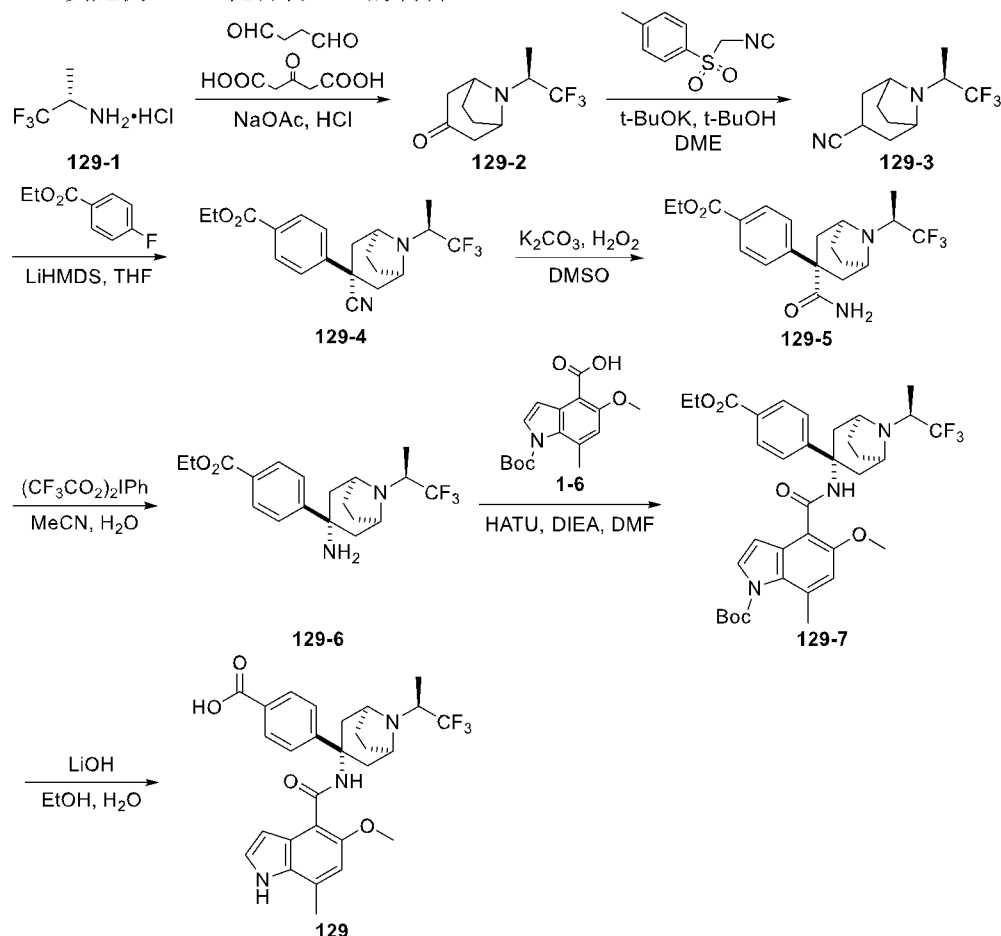
步骤 1: 室温下, 将化合物 127-5 (500 mg, 1.04 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加入化合物 1-6 (285 mg, 0.93 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(0.3 mL, 2.07 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基胍六氟磷酸酯(433 mg, 2.07 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(40 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 128-1。MS m/z (ESI): = 770.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 室温下, 将化合物 128-1 (400 mg, 0.52 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 加入四丁基氟化

铵的四氢呋喃溶液(2.6 mL, 2.6 mmol, 1.0 M), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 128-2。MS m/z (ESI): = 640.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 将化合物 128-2 (240 mg, 0.38 mmol)溶于甲醇(10 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(79 mg, 1.88 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 128。MS m/z (ESI): = 540.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.51-6.45 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.69 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 4H), 1.92-1.85 (m, 2H)。

实施例 129: 化合物 129 的制备



步骤 1: 将化合物 129-1 (8.41 g, 56.24 mmol)和乙酸钠(26.54 g, 323.53 mmol)溶于水(100 mL)中, 0 °C下加入 1,3-丙酮二羧酸(9.33 g, 63.86 mmol)和盐酸(64 mL, 1 N), 搅拌 1 小时后, 缓慢滴加丁二醛水溶液(11 g, 51.11 mmol, 40%)的四氢呋喃溶液(100 mL), 升至 40 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 129-2。MS m/z (ESI): = 222.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 129-2 (5.50 g, 24.86 mmol)、对甲基苯磺酰甲基异脒(7.28 g, 37.29 mmol)、叔丁醇(3.57 mL, 37.29 mmol)溶于乙二醇二甲醚(55 mL)中, 0 °C、氮气氛围下滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(49.72 mL, 49.72 mmol, 1.0 M), 搅拌 1 小时后, 升至 25 °C 搅拌 24 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 129-3。MS m/z (ESI): = 233.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 将化合物 129-3 (3.00 g, 12.92 mmol)、对氟苯甲酸乙酯(3.78 mL, 25.83 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(25.83 mL, 25.83 mmol, 1.0 M), 升至 25 °C 搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭,

用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 129-4。MS m/z (ESI): = 381.2 [M+H]⁺。

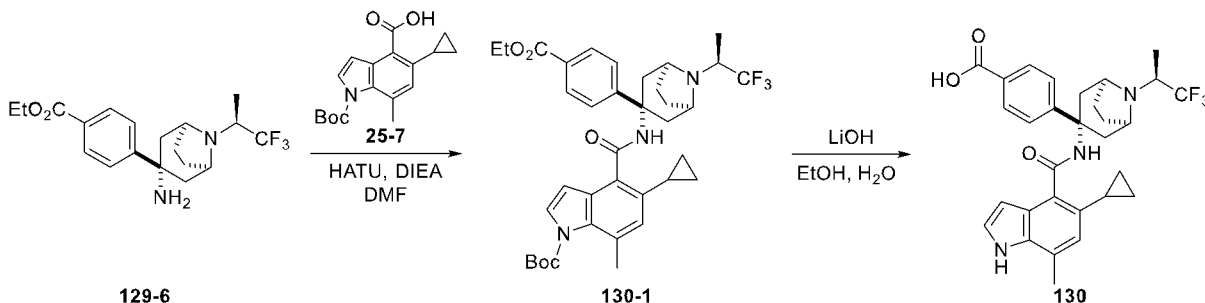
5 步骤 4: 将化合物 129-4 (3.20 g, 8.41 mmol)和碳酸钾(2.33 g, 16.82 mmol)溶于二甲基亚砜(33 mL)中, 0 °C下滴加入双氧水(3.38 mL, 30%), 升至 25 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过乙酸乙酯/石油醚(50 mL, 1/5)打浆纯化, 得到化合物 129-5。MS m/z (ESI): = 399.2 [M+H]⁺。

10 步骤 5: 常温下, 将化合物 129-5 (2.20 g, 5.52 mmol)溶于乙腈(20 mL)和水(20 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(2.61 g, 6.07 mmol), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(40 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(40 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 129-6。MS m/z (ESI): = 371.2 [M+H]⁺。

15 步骤 6: 25 °C下, 将化合物 129-6 (267 mg, 0.72 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入化合物 1-6 (202 mg, 0.66 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(0.23 mL, 1.31 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脒六氟磷酸酯(299 mg, 0.79 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 129-7。MS m/z (ESI): = 658.4 [M+H]⁺。

20 步骤 7: 将化合物 129-7 (410 mg, 0.62 mmol)溶于乙醇(5 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(131 mg, 3.12 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 129。MS m/z (ESI): = 530.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.71 (t, *J* = 14.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.24-2.09 (m, 4H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

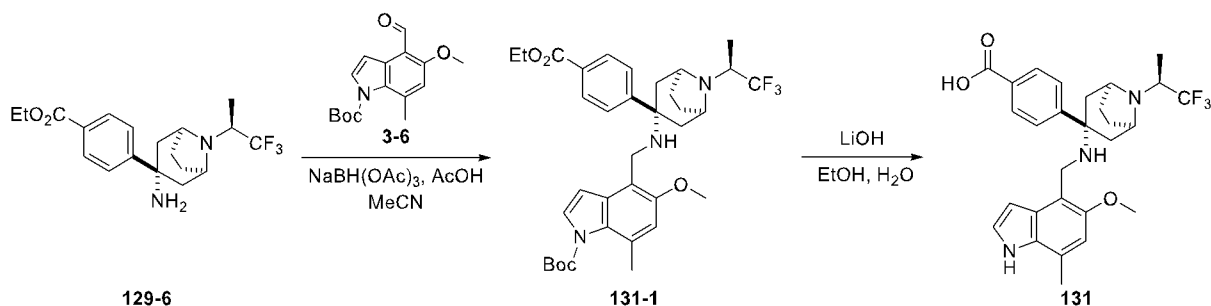
25 实施例 130: 化合物 130 的制备



30 步骤 1: 25 °C下, 将化合物 129-6 (300 mg, 0.81 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入化合物 25-7 (232 mg, 0.74 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(0.20 mL, 1.14 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脒六氟磷酸酯(336 mg, 0.88 mmol), 搅拌 1 小时后, 升温至 80 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 10%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 130-1。MS m/z (ESI): = 668.4 [M+H]⁺。

35 步骤 2: 将化合物 130-1 (327 mg, 0.49 mmol)溶于乙醇(10 mL)和水(3 mL)中, 加入氢氧化锂(102 mg, 2.44 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 130。MS m/z (ESI): = 540.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.06-5.92 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.60-0.45 (m, 4H)。

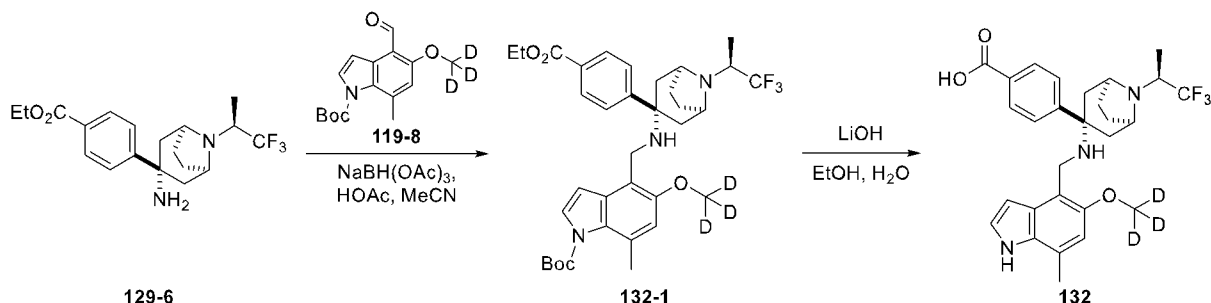
40 实施例 131: 化合物 131 的制备



步骤 1: 25 °C下, 将化合物 129-6 (148 mg, 0.40 mmol)溶于乙腈(5 mL)中, 加入化合物 3-6 (98 mg, 0.34 mmol)、乙酸(0.02 mL, 0.40 mmol), 搅拌 16 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(343 mg, 1.62 mmol), 继续搅拌 6 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 131-1。MS *m/z* (ESI): = 644.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 131-1 (170 mg, 0.26 mmol)溶于乙醇(5 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(55 mg, 1.32 mmol), 加热至 60 °C搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 131。MS *m/z* (ESI): = 516.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.27-2.14 (m, 4H), 1.97 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

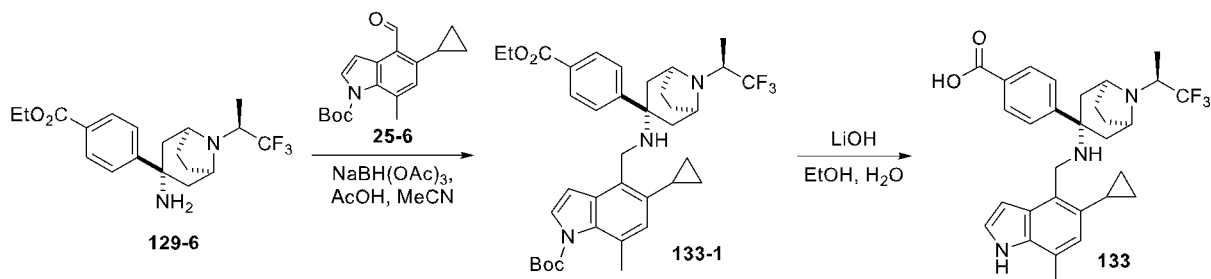
实施例 132: 化合物 132 的制备



步骤 1: 25 °C下, 将化合物 129-6 (300 mg, 0.81 mmol)溶于乙腈(6 mL)中, 加入化合物 119-8 (237 mg, 0.81 mmol)、乙酸(0.01 mL, 0.24 mmol), 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(343 mg, 1.62 mmol), 搅拌 6 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 132-1。MS *m/z* (ESI): = 647.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 132-1 (500 mg, 0.77 mmol)溶于乙醇(5 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(162 mg, 3.87 mmol), 加热至 60 °C搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 132。MS *m/z* (ESI): = 519.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.90 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 3H), 3.12 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (q, *J* = 11.4, 10.3 Hz, 4H), 1.99 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

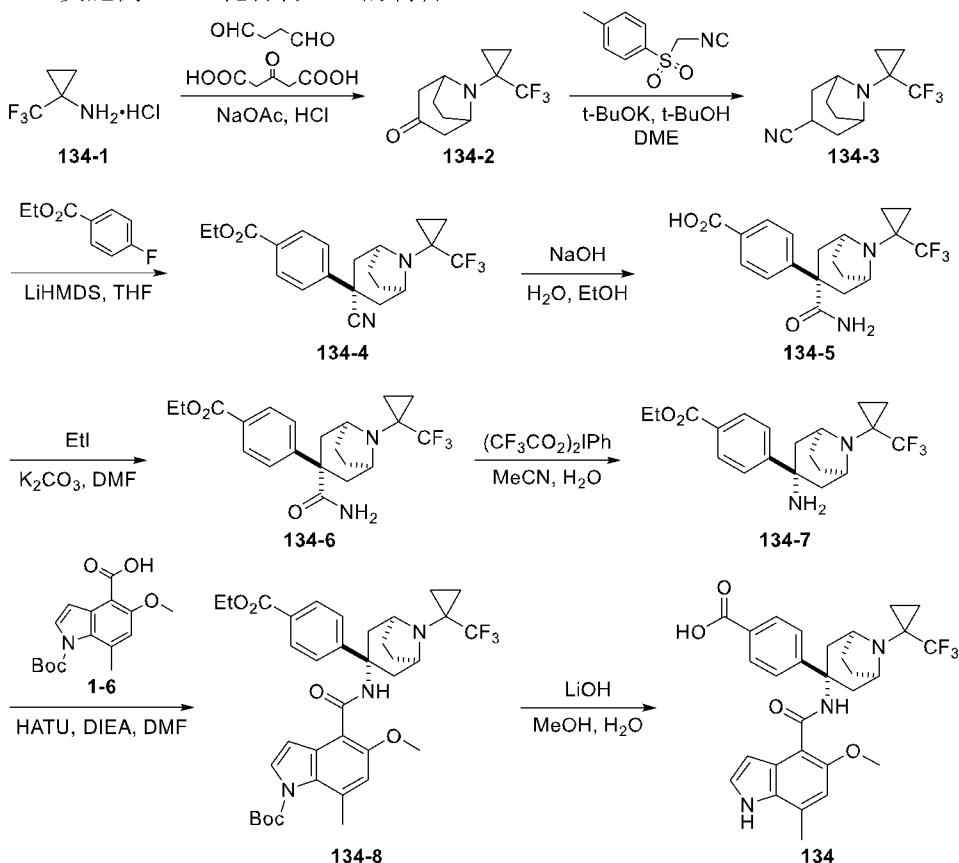
实施例 133: 化合物 133 的制备



步骤 1: 25 °C 下, 将化合物 129-6 (300 mg, 0.81 mmol)溶于乙腈(6 mL)中, 加入化合物 25-6 (242 mg, 0.81 mmol)、乙酸(0.05 mL, 0.81 mmol), 搅拌 16 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(343 mg, 1.62 mmol), 继续搅拌 6 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 133-1。MS m/z (ESI): = 654.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 133-1 (427 mg, 0.65 mmol)溶于乙醇(5 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(137 mg, 3.27 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 133。MS m/z (ESI): = 526.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.12 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.41-2.21 (m, 7H), 2.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.41 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H)。

实施例 134: 化合物 134 的制备



步骤 1: 将化合物 134-1 (9.99 g, 61.83 mmol)和醋酸钠(29.19 g, 355.87 mmol)溶于水(150 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下依次加入 1,3-丙酮二羧酸(8.02 mL, 70.28 mmol)和盐酸(4.18 mL, 1 N), 搅拌 1 小时后, 加入丁二醛水溶液(11.36 mL, 56.21 mmol, 40%)的四氢呋喃溶液(150 mL), 升至 40 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(250 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 134-2。MS m/z (ESI): = 234.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 134-2 (4.20 g, 18.01 mmol)、叔丁醇(2.58 mL, 27.01 mmol)和对甲基苯磺酰甲基异脒(5.27 g, 27.01 mmol)溶于乙二醇二甲醚(60 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下, 滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(36.02 mL, 36.02 mmol, 1.0 M), 升至 25 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵溶液(150 mL)中, 用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 134-3。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.52 (dd, *J* = 4.6, 2.8 Hz, 2H), 2.75 (tt, *J* = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 1.98-1.79 (m, 6H), 1.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.03-0.96 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H)。

步骤 3: 将化合物 134-3 (1.40 g, 5.73 mmol)和对氟苯甲酸乙酯(1.68 mL, 11.46 mmol)溶于四氢呋喃

喃(60 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下, 滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(8.06 mL, 8.06 mmol, 1.0 M), 升至 25 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵溶液(100 mL)中, 用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 134-4。MS m/z (ESI): = 393.2 [M+H]⁺。

5 步骤 4: 将化合物 134-4 (1.50 g, 3.82 mmol)溶于乙醇(30 mL)和氢氧化钠的水溶液(30 mL, 10 M)中, 90 °C下搅拌 72 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 倒入水(30 mL)中, 加入盐酸(2 N)调节 pH 至 5-6, 过滤, 固体用水洗涤, 真空干燥, 得到化合物 134-5。MS m/z (ESI): = 383.2 [M+H]⁺。

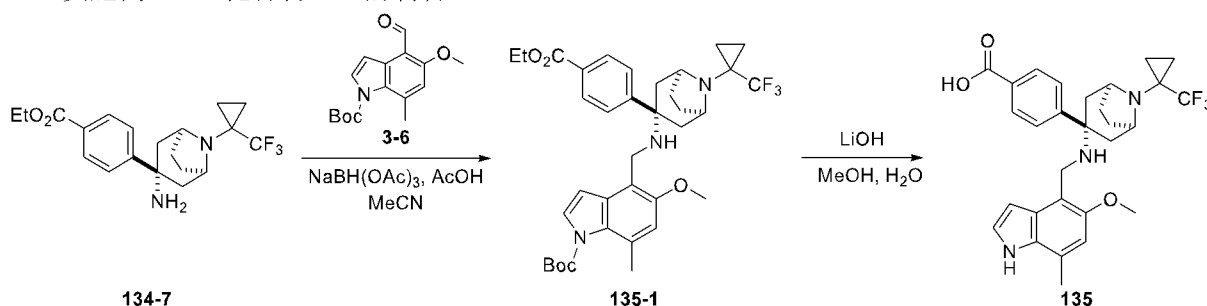
10 步骤 5: 25 °C下, 将化合物 134-5 (1.35 g, 3.53 mmol)、碘乙烷(0.56 mL, 7.06 mmol)和碳酸钾(976 mg, 7.06 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入冰水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机相用水(2×150 mL)和饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 134-6。MS m/z (ESI): = 411.2 [M+H]⁺。

15 步骤 6: 25 °C下, 将化合物 134-6 (1.20 g, 2.92 mmol)溶于乙腈(15 mL)和水(15 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(1.89 g, 4.39 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)中, 用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(80 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 134-7。MS m/z (ESI): = 383.2 [M+H]⁺。

20 步骤 7: 25 °C下, 将化合物 1-6 (240 mg, 0.79 mmol)、134-7 (300 mg, 0.78 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.27 mL, 1.57 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(298 mg, 0.78 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入冰水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取, 合并的有机相用水(2×80 mL)和饱和食盐水(80 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 134-8。MS m/z (ESI): = 670.4 [M+H]⁺。

25 步骤 8: 将化合物 134-8 (480 mg, 0.72 mmol)溶于甲醇(15 mL)和水(3 mL)中, 加入氢氧化锂(150 mg, 3.58 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 5%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 134。MS m/z (ESI): = 542.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.59-6.45 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.25-2.04 (m, 4H), 1.76-1.53 (m, 2H), 1.08-0.87 (m, 4H)。

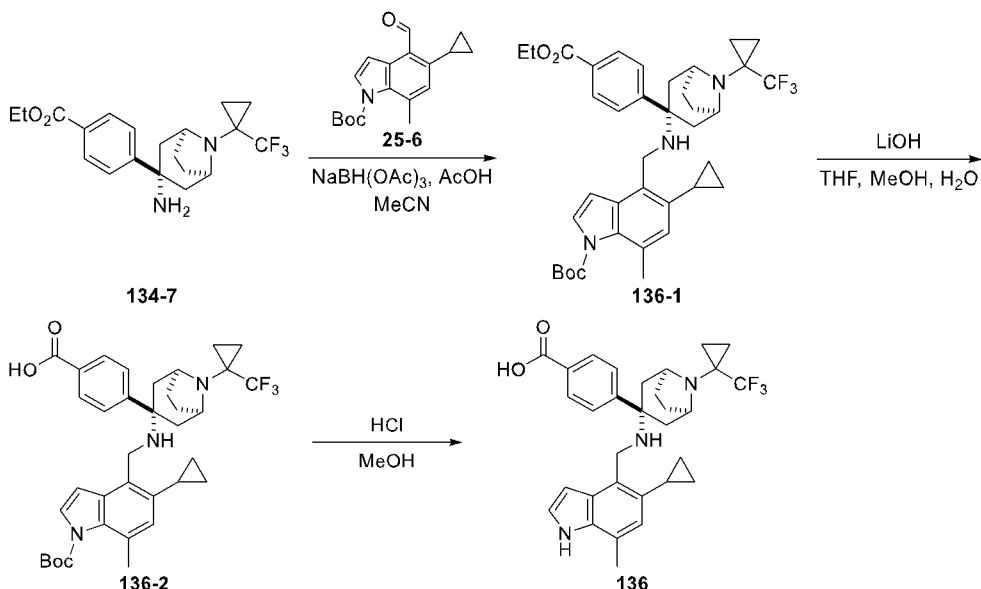
30 实施例 135: 化合物 135 的制备



35 步骤 1: 25 °C下, 将化合物 134-7 (300 mg, 0.78 mmol)、3-6 (227 mg, 0.78 mmol)和乙酸(47 mg, 0.78 mmol)溶于乙腈(8 mL)中, 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(333 mg, 1.57 mmol), 继续搅拌 17 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵溶液(50 mL)中, 用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(60 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 135-1。MS m/z (ESI): = 656.4 [M+H]⁺。

40 步骤 2: 将化合物 135-1 (490 mg, 0.75 mmol)溶于甲醇(15 mL)和水(3 mL)中, 加入氢氧化锂(157 mg, 3.74 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 32%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 135。MS m/z (ESI): = 528.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.89 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.02-0.85 (m, 4H)。

实施例 136: 化合物 136 的制备

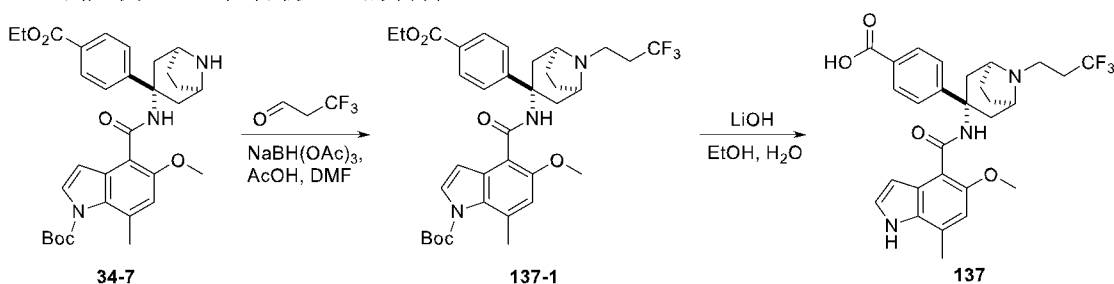


步骤 1: 25 °C 下, 将化合物 134-7 (203 mg, 0.53 mmol)、25-6 (159 mg, 0.53 mmol) 和乙酸 (32 mg, 0.53 mmol) 溶于乙腈 (8 mL) 中, 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (222 mg, 1.05 mmol), 继续搅拌 17 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵溶液 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (2 × 50 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 136-1。MS m/z (ESI): = 666.5 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 136-1 (315 mg, 0.47 mmol) 溶于甲醇 (15 mL)、四氢呋喃 (10 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入氢氧化锂 (100 mg, 2.38 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节 pH 至中性, 过滤, 滤饼真空干燥, 得到化合物 136-2。MS m/z (ESI): = 582.5 [M-56+H]⁺。

步骤 3: 25 °C 下, 将化合物 136-2 (200 mg, 0.31 mmol) 溶于氯化氢的甲醇溶液 (10 mL, 3 M), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 45%-95% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 136。MS m/z (ESI): = 538.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.76 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 3H), 1.01-0.94 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.58-0.49 (m, 2H), 0.41 (td, *J* = 5.9, 4.0 Hz, 2H)。

实施例 137: 化合物 137 的制备

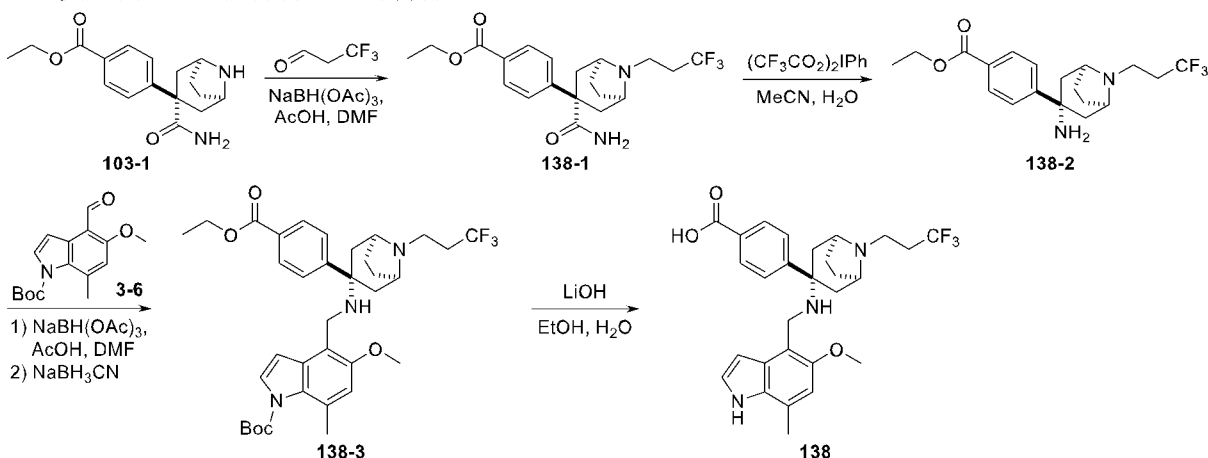


步骤 1: 室温下, 将化合物 34-7 (4.30 g, 7.66 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入 3,3,3-三氟丙醛 (0.79 mL, 9.19 mmol)、乙酸 (2 滴), 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (8.11 g, 38.28 mmol), 继续搅拌 6 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3 × 30 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 137-1。MS m/z (ESI): = 658.3 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 137-1 (6.80 g, 10.34 mmol) 溶于乙醇 (50 mL) 和水 (20 mL) 中, 加入氢氧化锂 (2.17 g, 51.69 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸 (1 N) 调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100% 乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 137。MS m/z (ESI): = 530.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.52-6.46

(m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.61-2.51 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H)。

实施例 138: 化合物 138 的制备



5

步骤 1: 室温下, 将化合物 103-1 (6.70 g, 22.16 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(40 mL)中, 加入 3,3,3-三氟丙醛(2.86 mL, 33.24 mmol)和醋酸 (2 滴), 搅拌 1 小时后, 分批加入氰基硼氢化钠(5.63 g, 94.17 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 138-1。MS m/z (ESI): = 399.2 $[M+H]^+$ 。

10

步骤 2: 常温下, 将化合物 138-1 (11.4 g, 28.61 mmol) 溶于乙腈(110 mL)和水(110 mL)中, 分批加入 [双(三氟乙酰氧基)碘]苯(14.77 g, 34.34 mmol), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(80 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 30%-50% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 138-2。MS m/z (ESI): = 371.2 $[M+H]^+$ 。

15

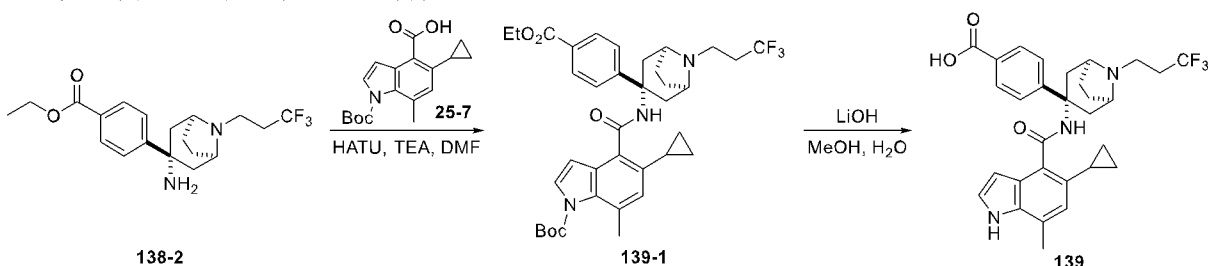
步骤 3: 室温下, 将化合物 138-2 (3.00 g, 8.10 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(50 mL)中, 加入化合物 3-6 (2.34 g, 8.09 mmol)、醋酸 (2 滴), 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(5.15 g, 24.3 mmol), 搅拌 16 小时后, 再加入氰基硼氢化钠(2.54 g, 40.49 mmol), 继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-30% 乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 138-3。MS m/z (ESI): = 644.4 $[M+H]^+$ 。

20

步骤 4: 将化合物 138-3 (5.30 g, 8.23 mmol) 溶于乙醇(90 mL)和水(30 mL)中, 加入氢氧化锂(1.73 g, 41.17 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至弱酸性, 继续搅拌 2 小时。过滤, 得到的固体在甲醇(20 mL)中打浆 1 小时, 过滤, 干燥, 得到化合物 138。MS m/z (ESI): = 516.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.91 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.14 (dd, $J = 13.9, 5.5$ Hz, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H)。

25

实施例 139: 化合物 139 的制备



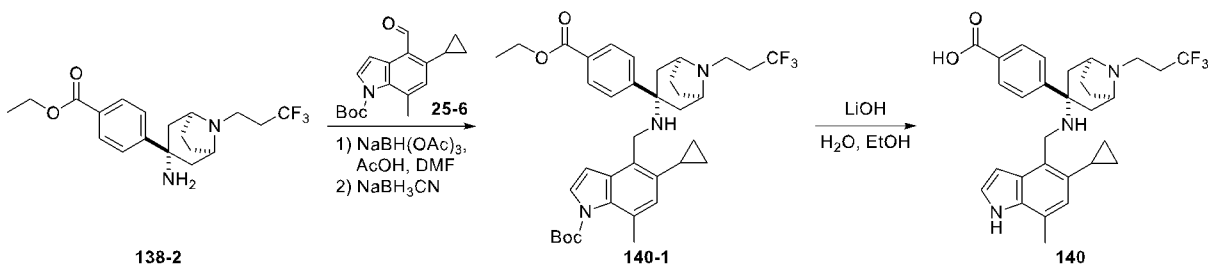
30

步骤 1: 20 °C 下, 将化合物 25-7 (2.00 g, 6.34 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(3.62 g, 9.51 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(50 mL)中, 加入三乙胺(2.46 g, 19.03 mmol), 搅拌 1 小时后, 加入化合物 138-2 (2.82 g, 7.61 mmol), 升至 80 °C 搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤,

干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 139-1。MS m/z (ESI): = 668.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 139-1 (2.60 g, 3.89 mmol)溶于甲醇(30 mL)和水(20 mL)中，加入氢氧化锂(490 mg, 11.68 mmol)，60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性，过滤，得到的固体用甲醇和水打浆，得到化合物 139。MS m/z (ESI): = 540.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.05 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.05 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.70 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 0.61-0.49 (m, 4H)。

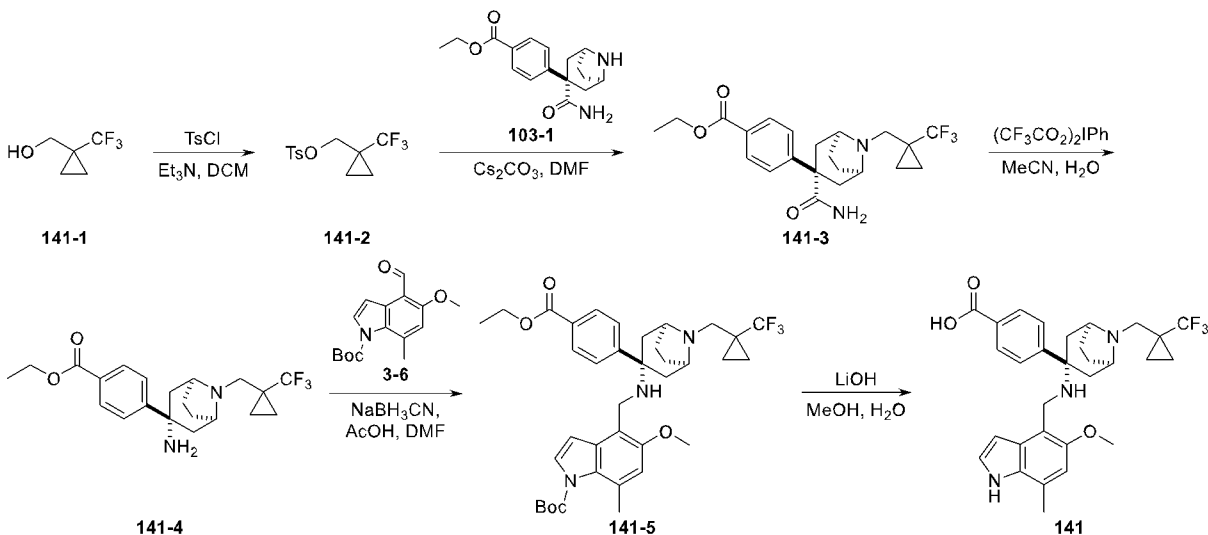
实施例 140: 化合物 140 的制备



步骤 1: 室温下，将化合物 138-2 (2.76 g, 7.45 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中，加入化合物 25-6 (2.23 g, 7.45 mmol)和醋酸(0.08 mL, 1.49 mmol)，搅拌 1 小时后，加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.16 g, 14.90 mmol)，搅拌 18 小时后，加入氰基硼氢化钠(2.34 g, 37.26 mmol)，继续搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(50 mL)淬灭，用乙酸乙酯(3 × 40 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：5%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 140-1。MS m/z (ESI): = 654.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 140-1 (3.50 g, 5.35 mmol)溶于溶于乙醇(30 mL)和水(10 mL)中，加入氢氧化锂(1.10 g, 26.77 mmol)，加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 值至弱酸性，继续搅拌 2 小时。过滤，得到的固体在甲醇(15 mL)中打浆 1 小时，过滤，得到的固体在水(20 mL)中打浆 1 小时，过滤并干燥，得到化合物 140。MS m/z (ESI): = 526.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 1H), 0.59-0.51 (m, 2H), 0.46-0.37 (m, 2H)。

实施例 141: 化合物 141 的制备



步骤 1: 25 °C 下，将化合物 141-1 (2.00 g, 14.27 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL)中，依次加入三乙胺(3.69 mL, 28.55 mmol)和对甲苯磺酰氯(2.99 g, 15.70 mmol)，搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(30 mL)淬灭，用二氯甲烷(2 × 30 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 141-2。

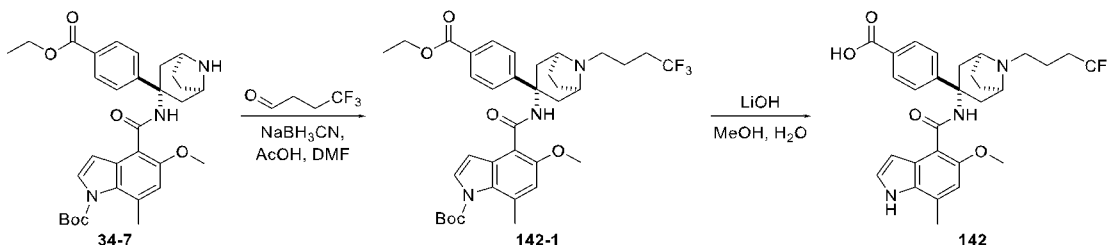
步骤 2: 25 °C下, 将化合物 141-2 (1.46 g, 4.96 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 依次加入碳酸铯(1.07 g, 3.31 mmol)和化合物 103-1 (500 mg, 1.65 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 141-3。MS *m/z*(ESI): = 425.7 [M+H]⁺。

步骤 3: 25 °C下, 将化合物 141-3 (263 mg, 0.62 mmol)溶于乙腈(5 mL)和水(5 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(1.33 g, 3.10 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 141-4。MS *m/z*(ESI): = 397.7 [M+H]⁺。

步骤 4: 25 °C、氮气氛围下, 将化合物 141-4 (182 mg, 0.46 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)和醋酸(0.1 mL)中, 加入化合物 3-6 (199 mg, 0.69 mmol), 搅拌 1 小时后, 加入氰基硼氢化钠(43 mg, 0.69 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 141-5。MS *m/z*(ESI): = 670.5 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 141-5 (250 mg, 0.37 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(78 mg, 1.87 mmol), 在 60 °C、氮气氛围下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 141。MS *m/z*(ESI): = 542.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 2.91-2.74 (m, 2H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44-2.19 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.02-0.88 (m, 2H), 0.86-0.69 (m, 2H)。

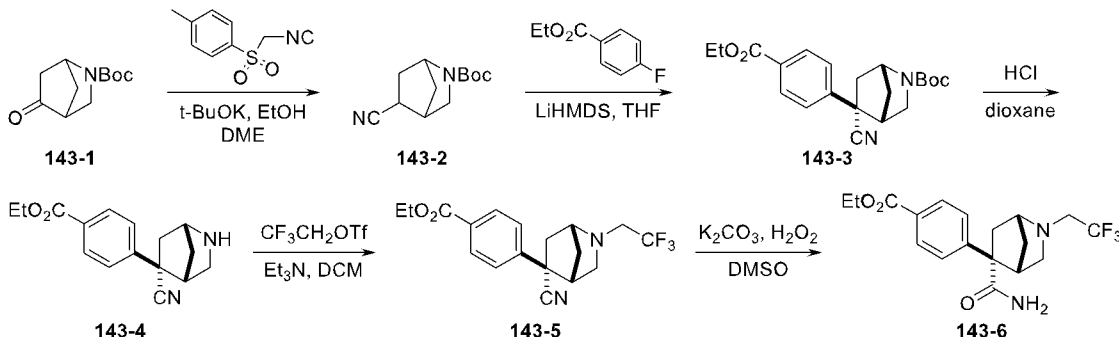
实施例 142: 化合物 142 的制备

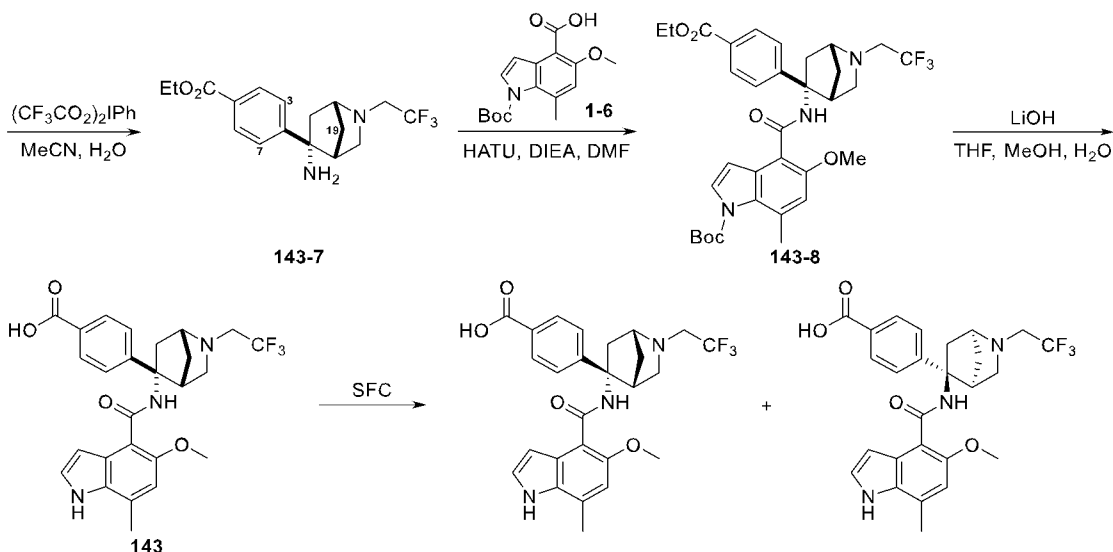


步骤 1: 室温下, 将化合物 34-7 (200 mg, 0.36 mmol), 4,4,4-三氟丁醛(90 mg, 0.71 mmol)和乙酸(2 滴)溶于甲醇(2 mL)中, 搅拌 1 小时后, 加入氰基硼氢化钠(42.6 mg, 0.71 mmol), 升温至 50 °C 搅拌 17 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵(50 mL)溶液中, 用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(60 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 142-1。MS *m/z* (ESI): = 672.7 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 142-1 (230 mg, 0.34 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(43 mg, 1.03 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩。粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 142。MS *m/z* (ESI): = 544.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.94 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.21 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.16-2.96 (m, 4H), 2.63-2.54 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H)。

实施例 143: 化合物 143、143-P1、143-P2 的制备





步骤 1: 在氮气氛围下, 将化合物 143-1 (10.00 g, 47.33 mmol), 对甲基苯磺酰甲基异脞(12.00 g, 61.54 mmol)和乙醇(3.6 mL, 61.54 mmol)溶于乙二醇二甲醚(100 mL)中, 0 °C下滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(118.3 mL, 118.3 mmol, 1.0 M), 搅拌 1 小时后, 升至室温继续搅拌 24 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 143-2。MS m/z (ESI): = 223.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 143-2 (9.78 g, 44.00 mmol), 对氟苯甲酸乙酯(8.88 g, 52.80 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中, 在 0 °C、氮气氛围下滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(88.0 mL, 88.0 mmol, 1.0 M), 升至室温搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-60%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 143-3。MS m/z (ESI): = 315.1 [M+H-56]⁺。

步骤 3: 25 °C 下, 将化合物 143-3 (2.90 g, 7.83 mmol)溶于氯化氢的 1,4-二氧六环(10 mL, 4 M)溶液中, 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 得到化合物 143-4。MS m/z (ESI): = 271.5 [M+H]⁺。

步骤 4: 25 °C 下, 将化合物 143-4 (2.09 g, 7.73 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 滴加三乙胺(2.0 mL, 15.46 mmol)和 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(3.59 g, 15.43 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(30 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 143-5。MS m/z (ESI): = 353.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 143-5 (2.20 g, 6.24 mmol)和碳酸钾(1.73 g, 12.49 mmol)溶于二甲基亚砜(20 mL)中, 0 °C下滴加双氧水(2.5 mL, 30%), 升至室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入水(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 143-6。MS m/z (ESI): = 371.6 [M+H]⁺。

步骤 6: 常温下, 将化合物 143-6 (1.10 g, 2.97 mmol)溶于乙腈(10 mL)和水(10 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(6.39 g, 14.85 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(15 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3×15 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 143-7。MS m/z (ESI): = 343.2 [M+H]⁺。化合物 143-7 的相对立体化学通过二维 NOESY 实验确证(H₃/H₇与 H₁₉有 NOE 相关, H₃/H₇与 H₁₉为相对顺式)。

步骤 7: 室温下, 将化合物 143-7 (1.00 g, 2.92 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加入化合物 1-6 (1.12 g, 3.67 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(1.92 mL, 11.00 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(2.09 g, 5.50 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 143-8。MS m/z (ESI): = 630.5 [M+H]⁺。

步骤 8: 将化合物 143-8 (1.35 g, 2.14 mmol)溶于甲醇(10 mL)和水(2 mL)中, 加入氢氧化锂(450 mg, 10.72 mmol), 在 60 °C、氮气氛围下, 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反

相色谱柱: 25%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 甲酸水溶液)梯度纯化, 得到化合物 143。MS m/z (ESI): = 502.7 $[M+H]^+$ 。

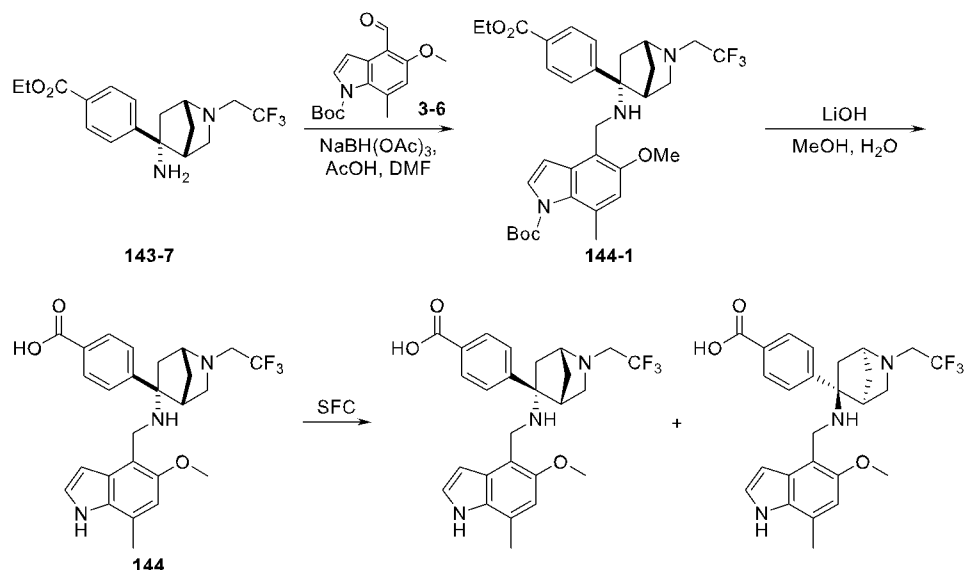
步骤 9: 化合物 143 (51.6 mg, 0.10 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralCel OD, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨水-乙醇]; 梯度: B%: 10%-40%), 得到化合物 143-P1 和化合物 143-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6 mm I.D., 3 μ m, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 40%梯度流动 2.5 分钟, 流速: 2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 143-P1 保留时间: 1.348 分钟。MS m/z (ESI): = 502.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.12 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.26-1.22 (m, 1H)。

化合物 143-P2 保留时间: 1.935 分钟。MS m/z (ESI): = 502.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.12 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.11 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 9.8, 3.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H)。

实施例 144: 化合物 144、144-P1、144-P2 的制备



步骤 1: 25 °C下, 将化合物 143-7 (237 mg, 0.69 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入化合物 3-6 (300 mg, 1.04 mmol)和醋酸(2 滴), 搅拌 2 小时后, 加入氰基硼氧酸钠(220 mg, 1.04 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 1%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 144-1。MS m/z (ESI): = 616.6 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 144-1 (232 mg, 0.38 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(79 mg, 1.88 mmol), 在 60 °C、氮气氛围下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 20%-100%乙腈/缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化, 得到化合物 144。MS m/z (ESI): = 488.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 144 (107 mg, 0.22 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralCel OJ, 250×30 mm I.D., 10 μ m; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨水-乙醇]; 梯度: B%: 0%-25%), 得到化合物 144-P1 和化合物 144-P2。

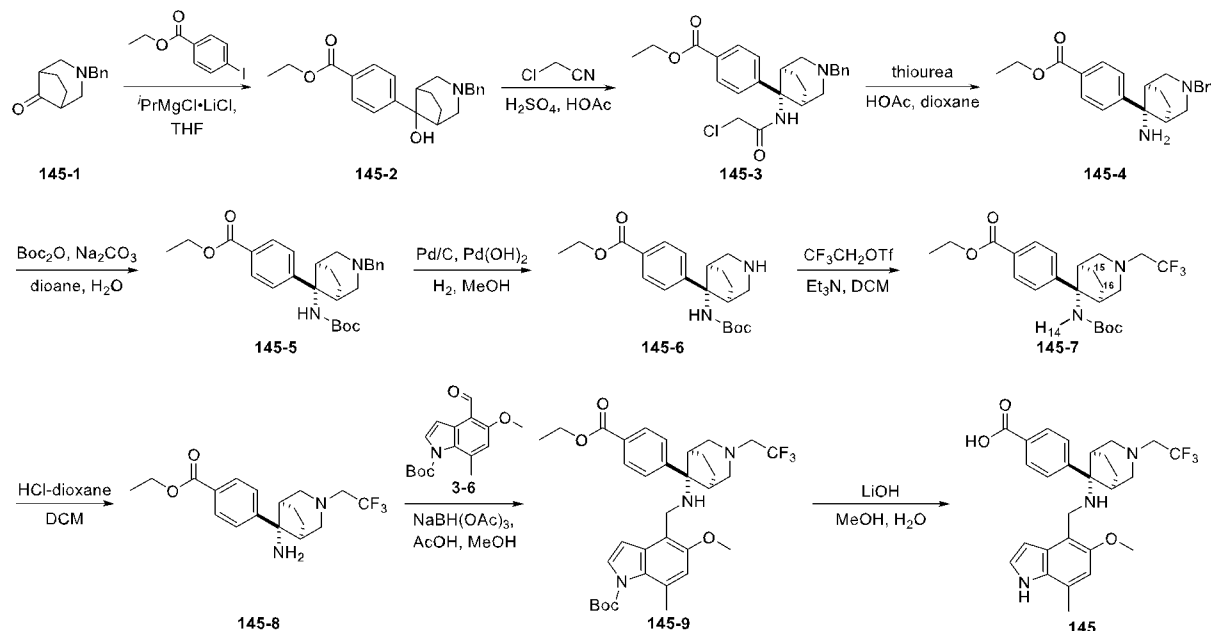
SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6 mm I.D., 3 μ m, 流动相: A: 二氧化碳, B: 甲醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 0%-30%梯度流动 5 分钟, 40%保持 5 分钟, 流速: 2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

化合物 144-P1 保留时间: 1.433 分钟。MS m/z (ESI): = 488.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.91 (dd, J = 3.1, 1.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.04 (d, J =

10.5 Hz, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H)。

化合物 144-P2 保留时间: 1.796 分钟。MS m/z (ESI): = 488.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.91 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.04 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H)。

实施例 145: 化合物 145 的制备



10 步骤 1: 将 4-碘苯甲酸乙酯(4.69 mL, 27.87 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)中, 在 $-78^\circ C$ 下加入异丙基氯化镁-氯化锂的四氢呋喃溶液(21.4 mL, 27.8 mmol, 1.3 M), 搅拌 1 小时后, 升至 $-50^\circ C$ 并滴加化合物 145-1 (5.00 g, 23.22 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液, 5 分钟后升至室温搅拌过夜。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(400 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 145-2。MS m/z (ESI): = 366.4 $[M+H]^+$ 。

15 步骤 2: 将化合物 145-2 (7.10 g, 19.43 mmol)溶于氯乙腈(20 mL)中, 在 $0^\circ C$ 下缓慢滴加入醋酸(3.5 mL)和浓硫酸(3.5 mL), 升温至 $50^\circ C$ 搅拌 3 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 45%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 145-3。MS m/z (ESI): = 441.2 $[M+H]^+$ 。

20 步骤 3: 室温下, 将化合物 145-3 (5.00 g, 11.34 mmol)溶于 1,4-二氧六环(50 mL)中, 加入硫脲(4.32 g, 56.69 mmol)和醋酸(100 mL), 升至 $85^\circ C$ 搅拌 6 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 加入二氯甲烷(50 mL), 加入饱和碳酸氢钠溶液调节体系 pH 至中性, 用二氯甲烷(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(80 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 4%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 145-4。MS m/z (ESI): = 365.4 $[M+H]^+$ 。

25 步骤 4: 室温下, 将化合物 145-4 (1.87 g, 5.13 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)和水(10 mL)中, 加入二碳酸二叔丁酯(1.68 g, 7.70 mmol)和碳酸钠(1.63 g, 15.39 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 5%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 145-5。MS m/z (ESI): = 465.2 $[M+H]^+$ 。

30 步骤 5: 室温下, 将化合物 145-5 (2.43 g, 5.23 mmol)溶于甲醇(25 mL)中, 加入钯碳(1.11 g, 10%)和氢氧化钯碳(1.47 g, 10%), 氢气氛围下搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。过滤, 浓缩, 得到化合物 145-6。MS m/z (ESI): = 375.4 $[M+H]^+$ 。

35 步骤 6: 室温下, 将化合物 145-6 (1.68 g, 4.49 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(2.08 g, 8.97 mmol)和三乙胺(1.87 mL, 13.46 mmol), 搅拌 18 小时。通过 TLC 监测

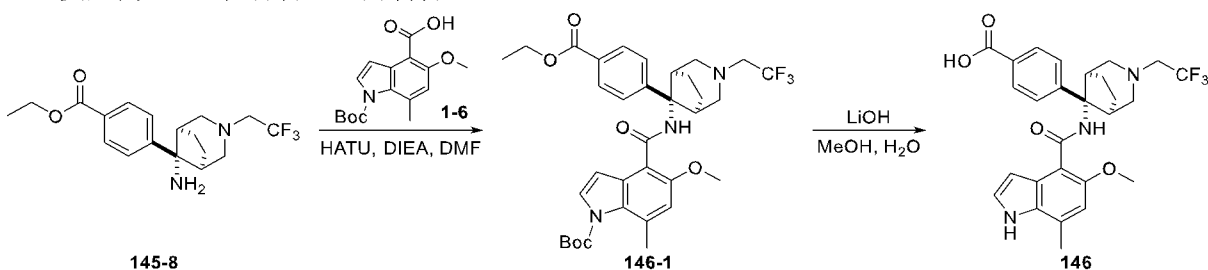
反应。加入水(50 mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:5%-15%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 145-7。MS m/z (ESI): = 457.5 [M+H]⁺。

步骤 7: 室温下,将化合物 145-7 (500 mg, 1.10 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中,加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(5 mL, 4 M),搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩,得到化合物 145-8。MS m/z (ESI): = 357.3 [M+H]⁺。化合物 145-7 的相对立体化学通过二维 NOESY 实验确证 (H₁₄ 与 H₁₅/H₁₆ 有 NOE 相关, H₁₄ 与 H₁₅/H₁₆ 为相对顺式)。

步骤 8: 室温下,将化合物 145-8 (250 mg, 0.70 mmol), 3-6 (203 mg, 0.70 mmol)溶于甲醇(5 mL)中,搅拌 1 小时后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(743 mg, 3.51 mmol),升温至 50 °C 搅拌 17 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵(50 mL)溶液中,用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(60 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:0%-10%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 145-9。MS m/z (ESI): = 630.7 [M+H]⁺。

步骤 9: 将化合物 145-9 (135 mg, 0.21 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中,加入氢氧化锂(27 mg, 0.64 mmol),加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 M)调节体系 pH 至中性,浓缩。粗品通过反相色谱柱:15%-100%乙腈/水缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化,得到化合物 145。MS m/z (ESI): = 502.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.97 (q, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.58 (dd, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H)。

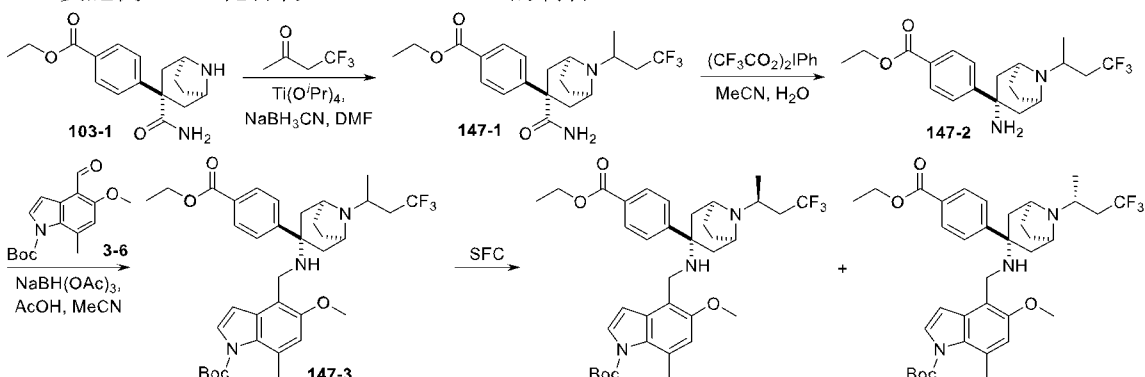
实施例 146: 化合物 146 的制备

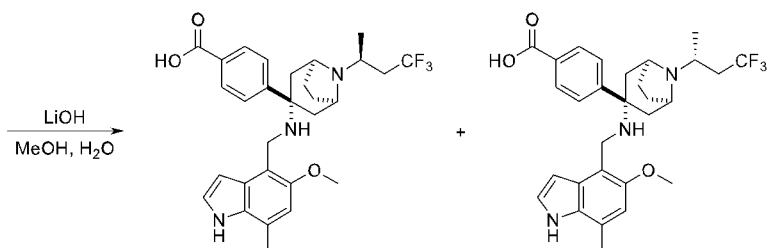


步骤 1: 将化合物 145-8 (350 mg, 0.98 mmol)、化合物 1-6 (300 mg, 0.98 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.26 mL, 1.47 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中,加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(411 mg, 1.08 mmol),在 80 °C 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入冰水(50 mL)中,用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取,合并的有机相用水(2×80 mL)和饱和食盐水(80 mL)洗涤,干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱:0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化,得到化合物 146-1。MS m/z (ESI): = 644.7 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 146-1 (150 mg, 0.23 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中,加入氢氧化锂(29 mg, 0.70 mmol),加热至 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性,浓缩。粗品通过反相色谱柱:15%-100%乙腈/水缓冲液(0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液)梯度纯化,得到化合物 146。MS m/z (ESI): = 516.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (dd, *J* = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.96 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H)。

实施例 147: 化合物 147-P1、147-P2 的制备





步骤 1: 25 °C 下, 将化合物 103-1 (2.00 g, 6.61 mmol)、4,4,4-三氟-2-丁酮(2.08 g, 16.53 mmol)和钛酸四异丙酯(2.82 g, 9.92 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 搅拌 1 小时后, 加入氰基硼氢化钠(1.25 g, 19.83 mmol), 继续搅拌 17 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入冰水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机相用水(2×150 mL)和饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 147-1。MS *m/z* (ESI): = 413.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 25 °C 下, 将化合物 147-1 (2.00 g, 4.85 mmol)溶于乙腈(30 mL)和水(30 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(4.17 g, 9.70 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 147-2。MS *m/z* (ESI): = 385.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 25 °C 下, 将化合物 147-2 (2.12 g, 5.51 mmol)、化合物 3-6 (1.33 g, 4.60 mmol)和乙酸(0.26 mL, 4.60 mmol)溶于乙腈(30 mL)中, 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.95 g, 9.19 mmol), 继续搅拌 17 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵(100 mL)溶液中, 用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(80 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 147-3。MS *m/z* (ESI): = 658.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 147-3 (1.80 g, 2.74 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralPak IG, 300×50 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨-甲醇]; 梯度: B%: 45%), 得到化合物 147-3-P1 和 147-3-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 甲醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 50%, 梯度流动 4 分钟, 流速: 2 mL/min, 拆分波长 220 nm。

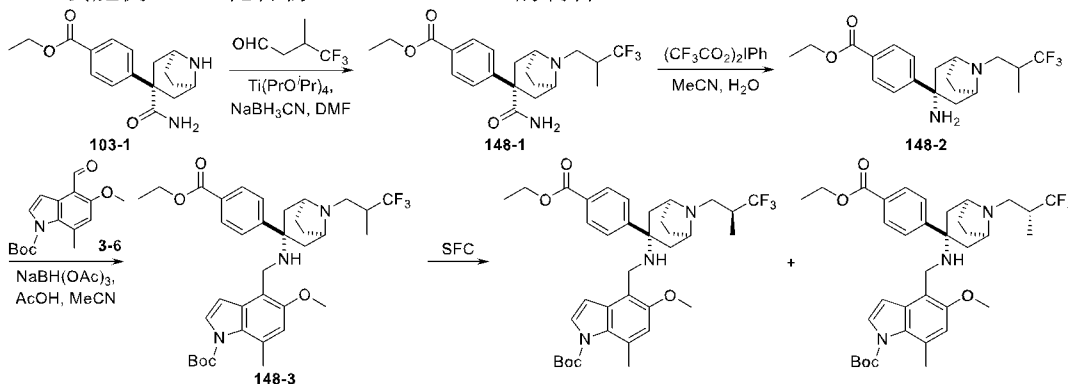
化合物 147-3-P1: 保留时间: 1.948 分钟, MS *m/z* (ESI): = 658.4 [M+H]⁺。

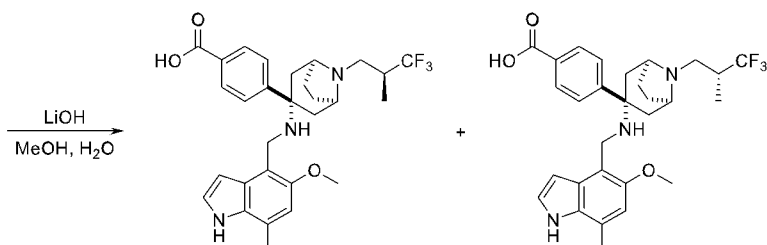
化合物 147-3-P2: 保留时间: 2.482 分钟, MS *m/z* (ESI): = 658.4 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 147-3-P1 (700 mg, 1.06 mmol)溶于甲醇(15 mL)和水(3 mL)中, 加入氢氧化锂(233 mg, 5.31 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 滤饼用水打浆, 过滤得到的固体冻干后, 得到化合物 147-P1。MS *m/z* (ESI): = 530.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.92 (dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.29-2.09 (m, 5H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。

按照由 147-3-P1 制得 147-P1 的方法, 由化合物 147-3-P2 得到化合物 147-P2。MS *m/z* (ESI): = 530.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.92 (dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 5H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

实施例 148: 化合物 148-P1、148-P2 的制备





步骤 1: 25 °C 下, 将化合物 103-1 (2.00 g, 6.61 mmol)、4,4,4-三氟-3-甲基丁醛(2.50 g, 17.84 mmol) 和钛酸四异丙酯(2.82 g, 9.92 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 搅拌 1 小时后, 加入氰基硼氢化钠(1.25 g, 19.84 mmol), 继续搅拌 17 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入冰水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机相用水(2×150 mL)和饱和食盐水(150 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 148-1。MS *m/z* (ESI): = 413.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 25 °C 下, 将化合物 148-1 (1.50 g, 3.64 mmol)溶于乙腈(30 mL)和水(30 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(3.13 g, 7.27 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 148-2。MS *m/z* (ESI): = 385.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 25 °C 下, 将化合物 148-2 (1.46 g, 3.80 mmol)、化合物 3-6 (1.00 g, 3.46 mmol)和乙酸(0.20 mL, 3.46 mmol)溶于乙腈(30 mL)中, 搅拌 1 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.47 g, 6.91 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。反应液倒入饱和氯化铵(100 mL)溶液中, 用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(80 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过反相色谱柱: 50%-95%乙腈/缓冲液(0.1%甲酸)梯度纯化, 得到化合物 148-3。MS *m/z* (ESI): = 658.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 148-3 (550 mg, 0.84 mmol)通过手性分离(色谱柱: ChiralPak IG, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: [0.1%氨-甲醇]; 梯度: B%: 40%), 得到化合物 148-3-P1 和 148-3-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 甲醇(0.05%二乙胺), 梯度: B%: 5-40%, 梯度流动 6 分钟, 流速: 2.5 mL/min, 拆分波长 220 nm。

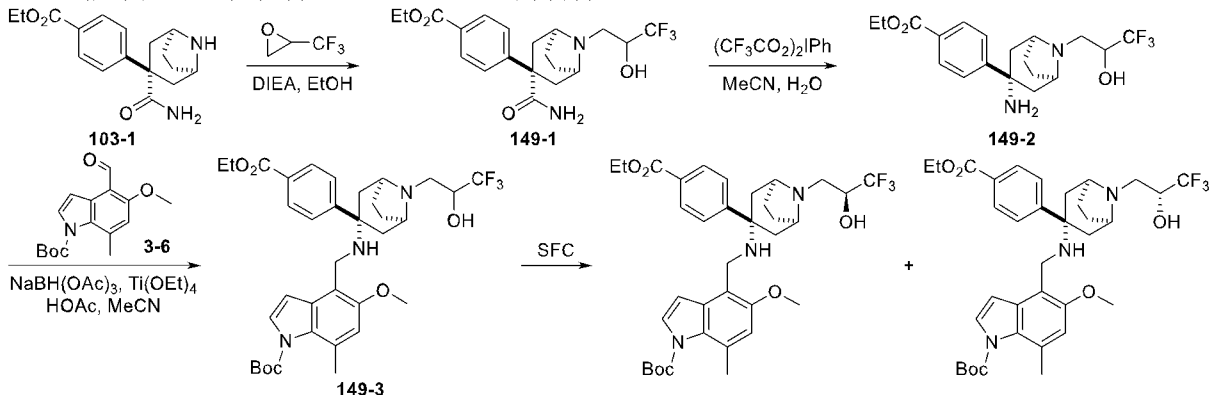
化合物 148-3-P1: 保留时间: 3.799 分钟, MS *m/z* (ESI): = 658.4 [M+H]⁺。

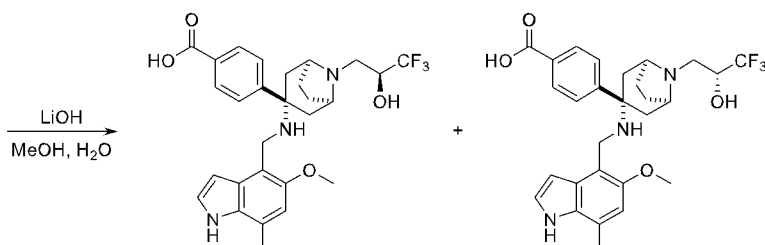
化合物 148-3-P2: 保留时间: 4.206 分钟, MS *m/z* (ESI): = 658.4 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 148-3-P1 (210 mg, 0.32 mmol)溶于甲醇(6 mL)和水(1.2 mL)中, 加入氢氧化锂(67 mg, 1.60 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤, 滤饼用甲醇打浆, 过滤得到的固体冻干后, 得到化合物 148-P1。MS *m/z* (ESI): = 530.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.57 (dd, *J* = 12.4, 4.3 Hz, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 5H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

按照由 148-3-P1 制得 148-P1 的方法, 由化合物 148-3-P2 得到化合物 148-P2。MS *m/z* (ESI): = 530.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.96-5.90 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.76-2.57 (m, 5H), 2.45-2.36 (m, 5H), 2.16-1.92 (m, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 149: 化合物 149-P1、149-P2 的制备





步骤 1: 室温下, 将化合物 103-1 (1.00 g, 3.31 mmol)溶于乙醇(20 mL)中, 加入 1,1,1-三氟-2,3-环氧丙烷(1.11 g, 9.92 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(2.14 g, 16.54 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 149-1。MS m/z (ESI): = 415.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 室温下, 将化合物 149-1 (1.20 g, 2.90 mmol)溶于乙腈(10 mL)和水(10 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(2.49 g, 5.79 mmol), 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 149-2。MS m/z (ESI): = 387.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 室温下, 将化合物 149-2 (2.60 g, 6.73 mmol)溶于乙腈(20 mL)中, 加入化合物 3-6 (2.14 g, 7.40 mmol)、醋酸(1 mL)和钛酸四乙酯(0.5 mL), 搅拌 18 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(4.28 g, 20.19 mmol), 继续搅拌 6 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 2%-33%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 149-3。MS m/z (ESI): = 660.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 149-3 (2.60 g, 3.94 mmol)再经过手性分离(色谱柱: ChiralPak AD, 250×30 mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇; 梯度: B%: 35%), 得到化合物 149-3-P1 和化合物 149-3-P2。

SFC 分析检测方法: 色谱柱: ChiralPak AD, 50×4.6 mm I.D., 3 μm, 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05%二乙氨), 梯度: B%: 40%, 梯度流动 3.0 分钟, 流速: 3.0 mL/min, 拆分波长 220 nm。

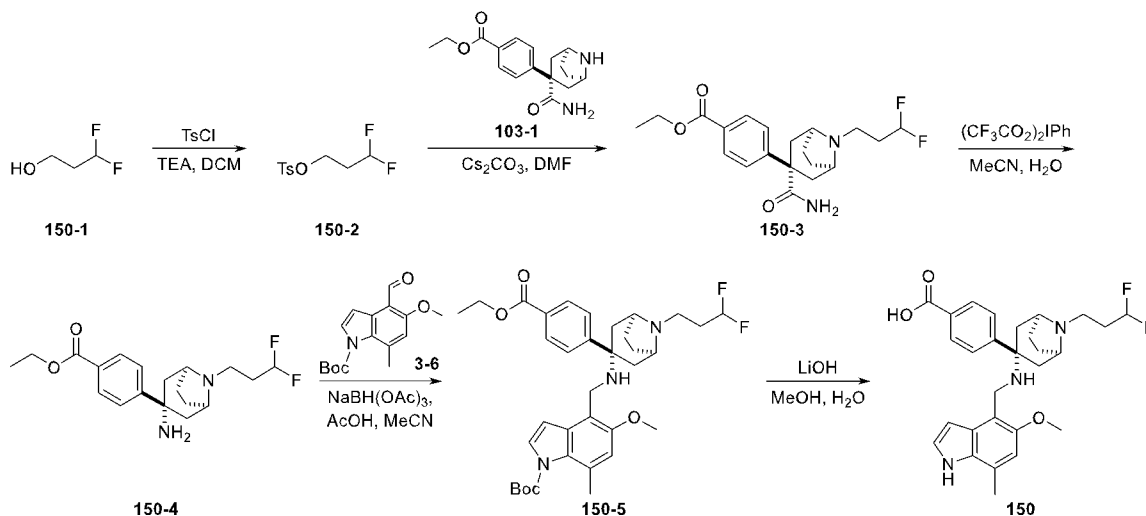
化合物 149-3-P1: 保留时间: 0.447 分钟, MS m/z (ESI): = 660.7 $[M+H]^+$ 。

化合物 149-3-P2: 保留时间: 0.576 分钟, MS m/z (ESI): = 660.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 将化合物 149-3-P1 (100 mg, 0.15 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 加入氢氧化锂(31.8 mg, 0.76 mmol), 加热至 60 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 149-P1。MS m/z (ESI): = 532.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 4H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 4H), 2.27-2.18 (m, 4H), 2.08 (t, *J* = 15.4 Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.52 (s, 1H)。

按照由 149-3-P1 制得 149-P1 的方法, 由化合物 149-3-P2 得到化合物 149-P2。MS m/z (ESI): = 532.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 4H), 2.34-1.99 (m, 6H), 1.89-1.70 (m, 2H), 1.63-1.40 (m, 1H)。

实施例 150: 化合物 150 的制备



步骤 1: 将化合物 150-1 (900 mg, 9.37 mmol)和三乙胺(2.60 mL, 18.73 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 0 °C 下加入对甲苯磺酰氯(2.68 g, 14.05 mmol), 升至 25 °C 搅拌 18 小时。通过 TLC 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-15%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 150-2。

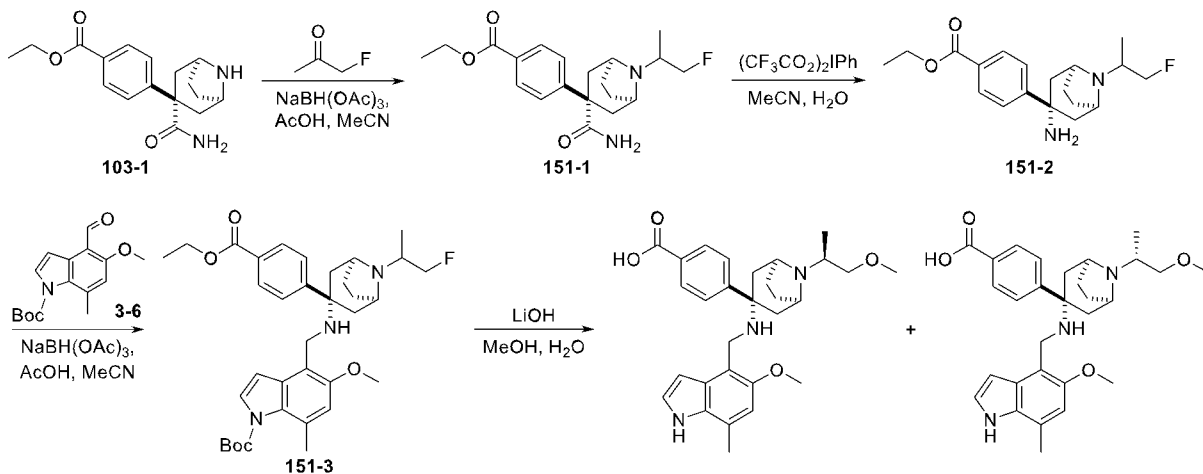
步骤 2: 将化合物 103-1 (1.61 g, 5.32 mmol)和化合物 150-2 (2.00 g, 7.99 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(32 mL)中, 加入碳酸铯(3.47 g, 10.65 mmol), 在 50 °C 下搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(150 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(180 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-15%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 150-3。MS *m/z* (ESI): = 381.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 常温下, 将化合物 150-3 (500 mg, 1.31 mmol)溶于乙腈(10 mL)和水(10 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(1.13 g, 2.63 mmol), 搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-20%甲醇/二氯甲烷梯度纯化, 得到化合物 150-4。MS *m/z* (ESI): = 353.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 25 °C 下, 将化合物 150-4 (585 mg, 1.66 mmol)和化合物 3-6 (480 mg, 1.66 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 加入醋酸(0.09 mL, 1.66 mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(703 mg, 3.32 mmol), 继续搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入饱和碳酸钠溶液(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(40 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-40%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 150-5。MS *m/z* (ESI): = 626.4 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 150-5 (680 mg, 1.09 mmol)溶于甲醇(10 mL)和水(2.5 mL)中, 加入氢氧化锂(228 mg, 5.43 mmol), 加热至 50 °C 搅拌 18 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至中性, 过滤浓缩。粗品通过反相色谱柱: 10%-95%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 150。MS *m/z* (ESI): = 498.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.14 (tt, *J* = 57.0, 4.6 Hz, 1H), 5.95-5.88 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 4H), 2.12-1.94 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 2H)。

实施例 151: 化合物 151-P1、151-P2 的制备



步骤 1: 20 °C 下, 将化合物 103-1 (1.00 g, 3.31 mmol)和氟代丙酮(0.50 g, 6.61 mmol)溶于乙腈(30 mL)和乙酸(0.5 mL)中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.10 g, 9.92 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 151-1。MS *m/z* (ESI): = 363.5 [M+H]⁺。

步骤 2: 20 °C 下, 将化合物 151-1 (1.15 g, 3.17 mmol)溶于乙腈(20 mL)和水(20 mL)中, 加入[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(2.05 g, 4.76 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱: 0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 151-2。MS *m/z* (ESI): = 335.4 [M+H]⁺。

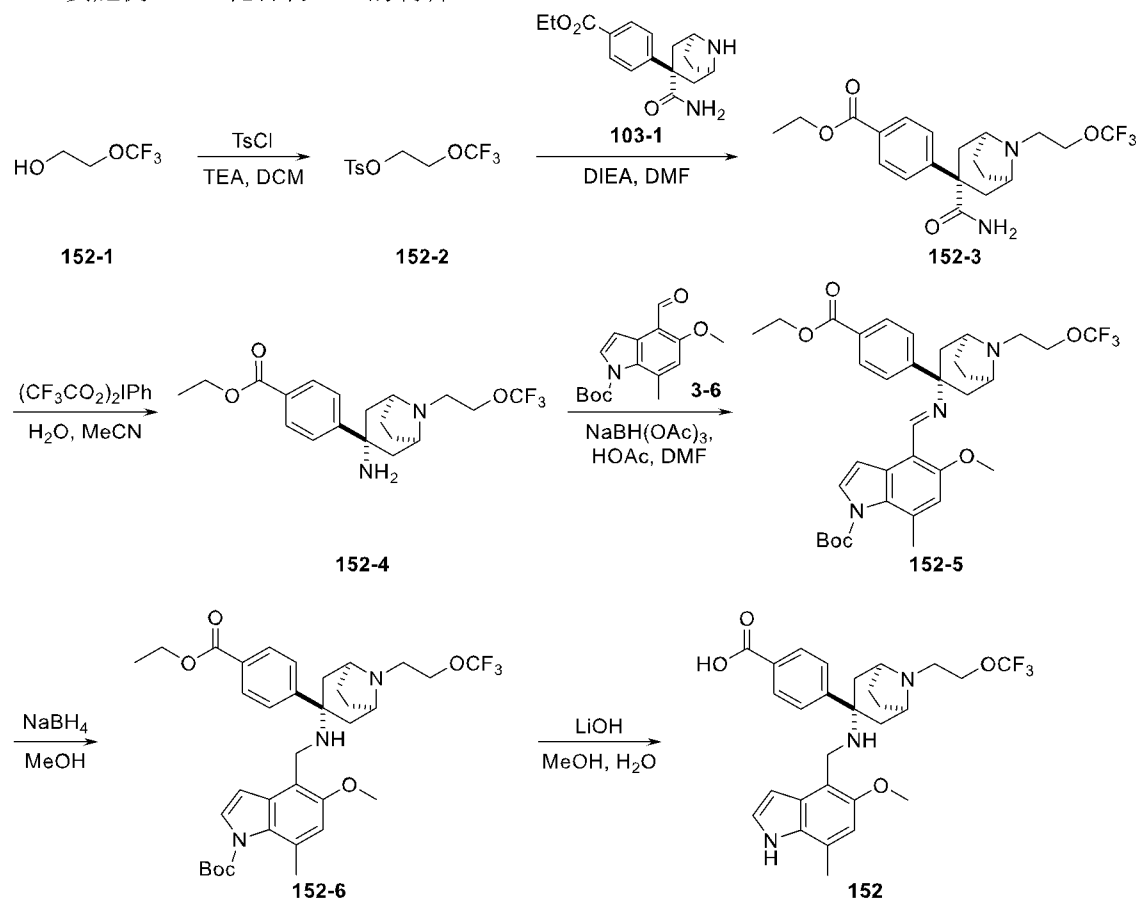
步骤 3: 20 °C 下, 将化合物 151-2 (1.00 g, 2.99 mmol)和化合物 3-6 (1.30 g, 4.49 mmol)溶于乙腈(30 mL)和乙酸(0.5 mL)中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.90 g, 8.97 mmol), 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 151-3。MS *m/z* (ESI): = 608.7 [M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 151-3 (1.20 g, 1.97 mmol)溶于甲醇(30 mL)和水(20 mL)中, 加入氢氧化锂(0.50 g, 11.85 mmol), 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 至弱酸性,

过滤浓缩，粗品通过反相色谱柱：15%-100%乙腈/缓冲液（0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液）梯度纯化，得到化合物 151-P1，MS m/z (ESI): = 492.0 $[M+H]^+$ 。HPLC（测定条件四）保留时间：2.570 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.93-5.85 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.27-3.26 (m, 5H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.31-2.21 (m, 4H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

得到化合物 151-P2，MS m/z (ESI): = 492.0 $[M+H]^+$ 。HPLC（测定条件四）保留时间：2.677 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.95-5.86 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 5H), 3.25 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 4H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

实施例 152：化合物 152 的制备



15 步骤 1：20 °C 下，将化合物 152-1 (900 mg, 6.92 mmol)和三乙胺(2.10 g, 20.76 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中，加入对甲苯磺酰氯(1.98 g, 10.38 mmol)，搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩，粗品通过硅胶色谱柱：0%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 152-2。

20 步骤 2：20 °C 下，将化合物 152-2 (1.00 g, 3.52 mmol)和化合物 103-1 (0.53 g, 1.75 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(40 mL)中，加入 *N,N*-二异丙基乙胺(1.36 g, 10.55 mmol)，搅拌 48 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩，粗品通过硅胶色谱柱：0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 152-3。MS m/z (ESI): = 415.7 $[M+H]^+$ 。

25 步骤 3：20 °C 下，将化合物 152-3 (680 mg, 1.64 mmol)溶于乙腈(15 mL)和水(15 mL)中，加入[双(三氟乙酰氧基)碘](1.06 g, 2.46 mmol)，搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(100 mL)淬灭，用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤，干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱柱：0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 152-4。MS m/z (ESI): = 387.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 4：20 °C 下，将化合物 152-4 (500 mg, 1.29 mmol)和化合物 3-6 (449 mg, 1.55 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)和乙酸(0.2 mL)中，加入三乙酰氧基硼氢化钠(823 mg, 3.88 mmol)，搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入水(1 mL)淬灭，浓缩，粗品通过硅胶色谱柱：0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化，得到化合物 152-5。MS m/z (ESI): = 658.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 20 °C 下, 将化合物 152-5 (500 mg, 0.76 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入硼氢化钠(28.9 mg, 0.76 mmol), 搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应。浓缩, 粗品通过硅胶色谱柱: 0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度纯化, 得到化合物 152-6。MS m/z (ESI): = 660.5 [M+H]⁺。

5 步骤 6: 将化合物 152-6 (500 mg, 0.76 mmol)溶于甲醇(20 mL)和水(10 mL)中, 加入氢氧化锂(90.8 mg, 3.79 mmol), 60 °C 搅拌 16 小时。通过 LCMS 监测反应。加入盐酸(1 N)调节体系 pH 为弱酸性, 浓缩, 粗品通过反相色谱柱: 15%-100%乙腈/缓冲液 (0.01 mol/L 碳酸氢铵水溶液) 梯度纯化, 得到化合物 152。MS m/z (ESI): = 532.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 2.8, 1.9 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 4H), 2.02 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.88-1.69 (m, 2H)。

本发明的其他化合物可以通过与以上实施例所述的方法类似的方法(必要时, 进行适当的修改)制备。

15 生物学测试:

实验例 1: 人 FB 蛋白竞争结合实验

20 使用 Echo (Beckman 665)在 384 白色浅孔板(PerkinElmer 6008280) 中加入梯度稀释的 20 nL 化合物 (10 μM 开始, 3 倍稀释, 2 个复孔), 添加以 10 μL 试验缓冲液[pH 值 7.4, 20 mM Tris-HCl, 0.005% (v/v) Tween-20]溶解的 2 倍反应浓度 FB 蛋白 (Sinobiological, D470-L764, 终浓度: 5 nM), 密封浅孔板, 震荡后 1000 rpm 离心 1 分钟, 室温孵育 1 小时; 然后加入 5 μL Cy5 标记的小分子探针 (CN105579444A 的生物学实施例 2.6)(终浓度: 37.5 nM)和 5 μL Eu 标记的链霉亲和素(PerkinElmer, AD0060 终浓度: 1.25 nM), 密封浅孔板, 震荡后 1000 rpm 离心 1 分钟, 室温孵育 1 小时, 使用酶标仪(PerkinElmer 2105)在激发光 337 nm、发射光 620/665 nm 波长下读取数值。

抑制百分比是使用以下公式计算: 抑制% = 100% × [1 - (X - min) / (max - min)],

25 其中 X 是原始数据读数, min 是最大浓度阳性对照化合物 (LNP023) 的对照孔(n=2)的平均值, max 是 DMSO 对照孔(n=2)的平均值。

在 Prism GraphPad 9 软件中, 使用标准四参数曲线拟合算法计算 IC₅₀ 值。

部分实验结果概述于表 1。

表 1: 试验化合物对 FB 酶活性的抑制作用(IC₅₀)

| 化合物编号 | IC ₅₀ | 化合物编号 | IC ₅₀ | 化合物编号 | IC ₅₀ |
|-------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|
| 1 | B | 39-P2 | B | 85-P2 | C |
| 1-P1 | C | 40-P1 | B | 86 | C |
| 1-P2 | A | 40-P2 | C | 87 | B |
| 2 | B | 41-P1 | B | 88 | B |
| 2-P1 | C | 41-P2 | A | 88-P1 | C |
| 2-P2 | B | 42-P1 | C | 88-P2 | B |
| 3 | B | 42-P2 | A | 89-P1 | C |
| 3-P1 | B | 43-P1 | C | 89-P2 | C |
| 3-P2 | B | 43-P2 | B | 90 | B |
| 4 | C | 44-P1 | C | 91-P1 | B |
| 4-P1 | B | 44-P2 | A | 91-P2 | C |
| 4-P2 | C | 45-P1 | C | 92-P1 | C |
| 5 | B | 45-P2 | A | 92-P2 | B |
| 5-P1 | C | 46-P1 | C | 93-P1 | C |
| 5-P2 | A | 46-P2 | B | 93-P2 | A |
| 6 | B | 47-P1 | B | 94-P1 | B |
| 6-P1 | B | 47-P2 | A | 94-P2 | B |
| 6-P2 | B | 48-P1 | C | 95-P1 | C |
| 7 | B | 48-P2 | B | 95-P2 | A |
| 8 | B | 49-P1 | B | 96-P1 | C |
| 8-P1 | C | 49-P2 | B | 96-P2 | B |
| 8-P2 | A | 50 | C | 97-P1 | B |
| 9 | B | 51 | C | 97-P2 | A |

| | | | | | |
|-------|---|-------|---|--------|---|
| 9-P1 | C | 52-P1 | C | 98-P1 | B |
| 9-P2 | B | 52-P2 | C | 98-P2 | B |
| 10 | A | 53 | B | 99-P1 | C |
| 10-P1 | C | 54 | B | 99-P2 | A |
| 10-P2 | A | 55-P1 | B | 100-P1 | B |
| 11-P1 | C | 55-P2 | C | 100-P2 | C |
| 11-P2 | B | 56-P2 | B | 101-P1 | C |
| 12 | C | 57-P1 | C | 101-P2 | A |
| 12-P1 | C | 57-P2 | B | 102 | A |
| 12-P2 | A | 58-P1 | C | 104 | A |
| 13 | A | 58-P2 | B | 105 | A |
| 13-P1 | B | 59 | B | 106 | A |
| 13-P2 | A | 60-P1 | C | 107 | A |
| 14 | B | 60-P2 | B | 108-P1 | A |
| 14-P1 | C | 60-P3 | B | 108-P2 | A |
| 14-P2 | B | 60-P4 | C | 109 | A |
| 15 | B | 61-P1 | C | 110 | A |
| 15-P1 | B | 61-P2 | C | 111-P1 | A |
| 15-P2 | B | 61-P3 | C | 111-P2 | A |
| 16-P1 | A | 61-P4 | B | 112 | A |
| 16-P2 | B | 62-P1 | C | 113 | A |
| 17 | B | 62-P2 | C | 114 | C |
| 17-P1 | A | 62-P3 | C | 115 | A |
| 17-P2 | C | 62-P4 | B | 116 | A |
| 18-P1 | C | 63-P1 | C | 117 | A |
| 18-P2 | C | 63-P2 | C | 118 | A |
| 18-P3 | C | 63-P3 | B | 119 | A |
| 18-P4 | A | 63-P4 | A | 120 | A |
| 19-P1 | B | 64-P1 | C | 121 | A |
| 19-P2 | B | 64-P2 | C | 122 | A |
| 19-P3 | B | 64-P3 | B | 123 | A |
| 19-P4 | A | 64-P4 | A | 124 | A |
| 20-P1 | C | 65-P1 | B | 125 | B |
| 20-P2 | C | 65-P2 | C | 126 | C |
| 20-P3 | C | 66-P1 | C | 127 | A |
| 20-P4 | A | 66-P2 | C | 128 | A |
| 21 | A | 67-P1 | C | 129 | A |
| 22 | A | 67-P2 | B | 130 | A |
| 23-P1 | B | 68-P1 | C | 131 | A |
| 23-P2 | C | 68-P2 | B | 132 | A |
| 24-P1 | A | 69-P1 | B | 133 | B |
| 24-P2 | B | 69-P2 | A | 134 | B |
| 25-P1 | A | 70-P1 | C | 135 | C |
| 25-P2 | B | 70-P2 | B | 136 | B |
| 26-P1 | B | 71-P1 | C | 137 | A |
| 26-P2 | A | 71-P2 | C | 138 | A |
| 27-P1 | A | 72 | C | 139 | A |
| 27-P2 | B | 73 | B | 140 | A |
| 28-P1 | B | 74 | C | 141 | A |
| 28-P2 | A | 75 | B | 142 | B |
| 29-P1 | C | 76 | B | 143-P1 | C |
| 29-P2 | A | 76-P1 | C | 143-P2 | C |
| 30-P1 | B | 76-P2 | B | 144-P1 | A |
| 30-P2 | A | 77 | C | 144-P2 | C |
| 31-P1 | B | 78 | C | 145 | A |

| | | | | | |
|-------|---|-------|---|--------|---|
| 31-P2 | A | 79 | B | 146 | A |
| 32-P1 | C | 80 | B | 147-P1 | A |
| 32-P2 | A | 81 | C | 147-P2 | A |
| 33-P1 | C | 82 | B | 148-P1 | A |
| 33-P2 | A | 82-P1 | B | 148-P2 | A |
| 34 | B | 82-P2 | B | 149-P1 | A |
| 35 | A | 83 | B | 149-P2 | A |
| 36 | A | 84 | C | 150 | A |
| 37 | A | 84-P1 | C | 151-P1 | A |
| 38-P1 | C | 84-P2 | C | 151-P2 | A |
| 38-P2 | B | 85 | C | 152 | A |
| 39-P1 | C | 85-P1 | C | LNP023 | A |

注：A 表示 $IC_{50} \leq 50 \text{ nM}$ ；B 表示 $50 \text{ nM} < IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$ ；C 表示 $IC_{50} > 500 \text{ nM}$ 。

结论：本发明的化合物对 FB 酶活性具有较好的抑制作用。

实验例 2：小鼠血清旁路途径补体沉降实验

本实验中试剂来自补体系统旁路途径检测试剂盒（WIESLAB®_AP330，下文中简称为“AP”）。

5 将正常小鼠血清用 Dilute AP 稀释至 1/75 (v/v)。将 95 μL 稀释后的小鼠血清和 5 μL 化合物（10 μM 开始，3 倍稀释，2 个复孔，DMSO 终含量 0.1%）添加到 LPS 包被的 AP 96 孔板中，混匀后 37°C 孵育 60 分钟。弃掉上清液并用 300 μL AP wash solution 洗涤 3 次，加入 300 μL StartingBlock™ T20 (PBS) 1X (Thermo Scientific™ 37539) 室温孵育 15 分钟。弃掉上清液并用 300 μL AP wash solution 洗涤 3 次，每孔加入 100 μL TBST 稀释的大鼠抗小鼠 C3b/iC3b/C3c 单克隆抗体(clone 2/11, Hycult Biotech, HM1065, 浓度为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)，室温孵育 60 分钟。弃掉上清液并用 300 μL AP wash solution 洗涤 3 次后，每孔加入 100 μL 辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗大鼠 IgG 抗体(Cell Signaling 7077S, TBS-T 稀释 1/1000)，室温下孵育 60 分钟。弃掉上清液并用 300 μL AP wash solution 洗涤 3 次后，每孔加入 100 μL Quantablu Substrate Solution (Thermo pierce 15169)，室温下反应 20 分钟后加入 100 μL Quantablu Stop Solution 终止反应。使用酶标仪 (PerkinElmer 2105)，在激发光 320 nm 和发射光 420 nm 下读取数值。

抑制百分比是使用以下公式计算：抑制% = $100\% \times [1 - (X - \text{min}) / (\text{max} - \text{min})]$ ，

其中 X 是原始数据读数，min 是最大浓度阳性对照化合物的对照孔(n=2)的平均值，max 是 DMSO 对照孔(n=2)的平均值。

20 采用 GraphPad Prism 软件计算 IC_{50} 值。在 Prism GraphPad 9 软件中，使用标准四参数曲线拟合算法计算 IC_{50} 值。

部分实验结果概述于表 2。

表 2：测试化合物对小鼠补体旁路途径测得的 IC_{50} 值

| 化合物编号 | IC_{50} | 化合物编号 | IC_{50} | 化合物编号 | IC_{50} |
|-------|-----------|--------|-----------|-------|-----------|
| 1-P2 | B | 41-P2 | A | 122 | A |
| 2-P2 | C | 42-P2 | A | 123 | A |
| 5-P2 | C | 45-P2 | A | 124 | A |
| 6-P2 | C | 46-P2 | B | 125 | B |
| 10-P2 | A | 54 | C | 127 | A |
| 12-P2 | A | 57-P2 | B | 128 | A |
| 13-P2 | B | 61-P4 | A | 129 | A |
| 14-P2 | C | 63-P4 | A | 130 | A |
| 15-P2 | C | 64-P4 | A | 131 | A |
| 16-P1 | A | 92-P2 | B | 132 | A |
| 17 | B | 97-P2 | A | 133 | A |
| 17-P1 | B | 98-P1 | B | 134 | C |
| 18-P4 | A | 99-P2 | A | 135 | C |
| 19-P4 | A | 101-P2 | A | 137 | A |
| 20-P4 | A | 103 | A | 138 | A |
| 22 | A | 104 | A | 139 | A |
| 23-P1 | A | 105 | A | 140 | A |
| 24-P1 | A | 106 | A | 141 | A |

| | | | | | |
|-------|---|--------|---|--------|----|
| 25-P1 | A | 107 | A | 144-P1 | B |
| 26-P2 | A | 108-P1 | A | 145 | A |
| 27-P1 | A | 108-P2 | A | 146 | A |
| 28-P2 | A | 109 | A | 147-P1 | A |
| 29-P2 | A | 110 | A | 147-P2 | A |
| 30-P2 | A | 111-P2 | A | 148-P1 | A |
| 31-P2 | A | 112 | A | 148-P2 | A |
| 32-P1 | C | 114 | B | 149-P1 | A |
| 32-P2 | A | 115 | A | 149-P2 | A |
| 33-P2 | A | 116 | A | 150 | A |
| 34 | A | 117 | A | 151-P1 | A |
| 35 | A | 118 | A | 151-P2 | A |
| 36 | A | 119 | A | 152 | A |
| 37 | A | 120 | A | LNP023 | A* |
| 40-P1 | B | 121 | A | | |

注：A 表示 $IC_{50} \leq 100$ nM；B 表示 100 nM $< IC_{50} \leq 500$ nM；C 表示 $IC_{50} > 500$ nM。*三次测试平均值。

结论：本发明的化合物对鼠血清旁路途径激活的抑制活性明显。

实验例 3：人血清旁路途径补体沉降实验

5 本实验试剂耗材来自补体系统旁路途径检测试剂盒 (COMPLAP330RUO)，下述 AP 皆指代本试剂盒。

10 将正常人血清用 Dilute AP 稀释至 1/18 (v/v)，取 95 μ L 稀释后的人血清和 5 μ L 化合物 (1 μ M 开始，3 倍稀释，2 个复孔，DMSO 终含量 0.1%) 添加到 LPS 包被的 AP 96 孔板中，混匀后 37 $^{\circ}$ C 孵育 60 分钟。弃掉上清液并用 300 μ L AP wash solution 洗涤 3 次，每孔加入 100 μ L 含有碱性磷酸酶标记的抗 C5b-9 抗体的偶联物，室温孵育 30 分钟。弃掉上清液并用 300 μ L AP wash solution 洗涤 3 次后，每孔加入 100 μ L 底物溶液，室温下孵育 30 分钟。使用酶标仪 (PerkinElmer 2105)，在吸光度 405 nm 下读取数值。

抑制百分比是使用以下公式计算：抑制% = $100\% \times [1 - (X - \min) / (\max - \min)]$ ；其中 X 是原始数据读数，min 是最大浓度阳参化合物的对照孔 (n=4) 的平均值，max 是 DMSO 对照孔 (n=4) 的平均值。

15 采用 GraphPad Prism 软件计算 IC_{50} 值。在 Prism GraphPad 9 软件中，使用标准四参数曲线拟合算法计算 IC_{50} 值。部分实验结果概述于表 3。

表 3：测试化合物对人补体旁路途径测得的 IC_{50} 值

| 化合物编号 | IC_{50} | 化合物编号 | IC_{50} | 化合物编号 | IC_{50} |
|--------|-----------|-------|-----------|--------|-----------|
| 16-P1 | A | 115 | A | 140 | A |
| 22 | A | 116 | A | 141 | B |
| 24-P1 | A | 117 | A | 144-P1 | C |
| 25-P1 | A | 120 | A | 145 | A |
| 37 | A | 122 | A | 147-P1 | A |
| 99-P2 | A | 124 | A | 147-P2 | A |
| 101-P2 | A | 129 | B | 148-P2 | A |
| 103 | A | 130 | A | 150 | A |
| 104 | A | 131 | A | 151-P1 | A |
| 109 | A | 138 | A | 151-P2 | A |
| 110 | A | 139 | A | LNP023 | A* |

注：A 表示 $IC_{50} \leq 100$ nM；B 表示 100 nM $< IC_{50} \leq 500$ nM；C 表示 $IC_{50} > 500$ nM。*三次测试平均值。

20 结论：本发明的化合物对人血清旁路途径激活的抑制活性明显。

实验例 4：肝微粒体稳定性实验

25 将各种属的肝微粒体 (人/大鼠/小鼠) 及化合物的乙腈溶液以 100 mM 磷酸缓冲液 (pH7.4) 配制成反应母液，使化合物在反应体系终浓度为 1.5 μ M。混匀后，各取 30 μ L 分装至新的 96 深孔板中设为含 NADPH 的 0、5、15、30 和 45 min 反应组 (n=2)，及 0 和 45 min 不加 NADPH 的对照组 (n=1)。

将以上样品 37 $^{\circ}$ C 水浴振荡预孵育 5 min 后，分别加入 15 μ L NADPH 启动反应，使 NADPH 终

浓度为 3 mM，无 NADPH 对照组加入 15 μ L 的磷酸缓冲溶液。混匀后，继续孵育相应的时间。以 200 μ L 含内标的冰乙腈终止反应。涡旋混匀，4 $^{\circ}$ C 下以 4000 rpm 离心 50 min，取上清用超纯水稀释，待 UPLC-MS/MS 检测分析。

以测试物剩余百分率的对数值对孵育时间作图，采用 $T_{1/2} = 0.693/K$ 计算测试物消除半衰期 (MMS (人/大鼠/小鼠, $T_{1/2}$, min))。部分实验结果概述于表 4。

表 4: 测试化合物的肝微粒体消除半衰期

| 化合物编号 | $T_{1/2}$ (min) | | |
|--------|-----------------|-------|-------|
| | 人 | 大鼠 | 小鼠 |
| 1-P2 | > 120 | > 120 | > 120 |
| 5-P2 | > 120 | > 120 | > 120 |
| 6-P2 | > 120 | > 120 | > 120 |
| 12-P2 | > 120 | > 120 | > 120 |
| 13-P2 | > 120 | > 120 | > 120 |
| 18-P4 | > 120 | > 120 | > 120 |
| 22 | > 120 | > 120 | > 120 |
| 24-P1 | > 120 | > 120 | > 120 |
| 35 | > 120 | > 120 | > 120 |
| 99-P2 | > 120 | > 120 | > 120 |
| 101-P2 | > 120 | > 120 | >120 |
| 109 | > 120 | > 120 | NA |
| 110 | > 120 | > 120 | NA |
| 117 | > 120 | > 120 | NA |
| 120 | > 90 | > 90 | NA |
| 137 | > 120 | > 120 | NA |
| 138 | > 90 | > 90 | NA |
| 139 | > 90 | > 90 | NA |
| 140 | > 120 | > 120 | NA |
| 145 | > 90 | > 90 | NA |
| 147-P1 | > 120 | > 120 | NA |
| 147-P2 | > 120 | > 120 | NA |
| 148-P1 | > 120 | 75 | NA |
| 148-P2 | > 120 | > 120 | NA |
| 149-P1 | > 120 | > 120 | NA |
| 149-P2 | > 120 | > 120 | NA |
| 150 | > 120 | > 120 | NA |
| 151-P1 | > 120 | > 120 | NA |
| 151-P2 | > 120 | > 120 | NA |
| 152 | > 120 | 60 | NA |
| LNP023 | > 120 | > 120 | > 120 |

结论：本发明的化合物具有较好的肝微粒体稳定性。

实验例 5: 小鼠药代动力学研究实验

实验动物：将 5-6 周龄的体重 21-28 克的健康状况良好的雄性 ICR 小鼠（上海必凯科翼生物科技有限公司）分为口服（PO）和静脉（IV）给药两组，每组各 3 只。IV 组动物不禁食不禁水，PO 组动物给药前禁食过夜，给药后 4h 喂食，自由饮水。

配制给药制剂：根据给药剂量称量待测化合物，以溶媒 [待测化合物：IV&PO, 5% DMSO+10% Solutol+85%生理盐水；LNP023: IV, 10% propylene glycol+5% solutol+85% phosphate buffered saline；PO, 0.5% methylcellulose+0.5% Tween 80)Deionized water] 配制成适量浓度的给药制剂（静脉和口服给药剂量分别为 1 mg/kg 和 10 mg/kg，给药体积分别为 5 mL/kg 和 10 mL/kg）。静脉注射剂为澄清溶液，口服剂为澄清溶液或均一的混悬液。

动物给药及血样采集：通过静脉注射和口服灌胃进行动物给药，并于静脉注射给药后 0.033、0.083、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 h 及口服给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h 采集血样。将全血在 4 $^{\circ}$ C 下以 6800 g 离心 6 min，取上层血浆并保存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱待分析。

血浆样本检测：取待测物的 DMSO 储备液以甲醇溶液稀释成系列工作溶液，加入空白血浆基

质中，配制标准曲线及质控样品。取适量体积的血浆样本，根据响应加入适量倍数的含内标的甲醇进行蛋白沉淀。将所有样本在 4°C 下以 18000 g 离心 10 min 后，取适量上清用于 LC-MS/MS 分析。

参数计算：根据测试浓度绘制血药浓度-时间曲线，通过 WinNonlin (PhoenixTM, 版本 8.3) 软件，按非房室模型计算参数，包括：清除率 (CL)、半衰期 ($T_{1/2}$)、达峰浓度 (C_{max})、血药浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t})、生物利用度 (F) 等药代动力学参数。部分实验结果概述于表 5。

表 5: 本发明化合物与对照化合物 PK 结果对比

| 化合物编号 | IV (1 mpk) | | | | PO (10 mpk) | | | |
|--------|--------------|---------------|-------------------|-----------------------|-------------|---------------|-------------------|-----------------------|
| | CL (mL/h/kg) | $T_{1/2}$ (h) | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-t} (h*ng/mL) | F (%) | $T_{1/2}$ (h) | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-t} (h*ng/mL) |
| 1-P2 | 1464 | 2.04 | 4087 | 689 | 5.0 | 1.70 | 152 | 346 |
| 10-P2 | 1435 | 5.29 | 2554 | 655 | 22.1 | 5.64 | 1467 | 1449 |
| 12-P2 | 658 | 3.72 | 4374 | 1636 | 83.4 | 2.08 | 4108 | 13642 |
| 13-P2 | 6474 | 0.42 | 654 | 162 | 23.3 | 3.19 | 608 | 376 |
| 22 | 136 | 2.85 | 4808 | 7539 | 99.1 | 2.66 | 12694 | 74717 |
| 24-P1 | 293 | 4.78 | 3768 | 3423 | 47.6 | 3.55 | 3494 | 15136 |
| 25-P1 | 156 | 3.14 | 3512 | 6759 | 21.2 | 2.92 | 1775 | 14332 |
| 41-P2 | 1365 | 0.47 | 2690 | 765 | 27.2 | 2.08 | 792 | 2079 |
| LNP023 | 390 | 6.99 | 1341 | 2415 | 55.2 | 5.13 | 3014 | 13334 |

结论：本发明的化合物具有较好的口服暴露量和生物利用度，药代动力学性质良好。

实验例 6: 大鼠药代动力学研究实验

实验动物：将 6-8 周龄的体重 200-300 克的健康状况良好的雄性 Wistar-Han 大鼠或 Lewis 大鼠 (维通利华实验动物技术有限公司) 分为口服和静脉给药两组，每组各 3 只。IV 组动物不禁食不禁水。PO 组动物禁食过夜，给药后 4h 喂食，不禁水。

配制给药制剂：根据给药剂量称量待测化合物，以溶媒 [待测化合物：IV&PO, 5% DMSO+10% Solutol+85% 生理盐水 (Wistar-Han 大鼠)，或 5% DMA+10% Solutol+85% 去离子水 (Lewis 大鼠)；LNP023: IV&PO, 30% PEG300/10% Cremphor EL/60% PBS，并以 1 N HCl 调节到 pH>4] 配制成适量浓度的给药制剂 (静脉和口服给药剂量分别为 1 mg/kg 和 30 mg/kg，给药体积分别为 5 mL/kg 和 10 mL/kg)。静脉注射剂为澄清溶液，口服剂为澄清溶液或均一的混悬液。

动物给药及血样采集：通过静脉注射和口服灌胃进行动物给药，并于静脉注射给药后 0.033、0.083、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 h 及口服给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h 采集血样。将全血在 2-8 °C (设置为 4 °C)，6800 g 条件下离心 6 min，取上层血浆并保存于 -80 °C 冰箱待分析。

血浆样本检测：取待测物的 DMSO 储备液以甲醇溶液稀释成系列工作溶液，加入空白血浆基质中，配制标准曲线及质控样品。取适量体积的血浆样本，根据响应加入适量倍数的含内标的甲醇进行蛋白沉淀。将所有样本在 2-8 °C (设置为 4 °C)，4000 g 条件下离心 10 min 后，取适量上清液用于 LC-MS/MS 分析。

参数计算：根据测试浓度绘制血药浓度-时间曲线，通过 WinNonlin (PhoenixTM, 版本 8.3) 软件，按非房室模型计算参数，包括：清除率 (CL)、半衰期 ($T_{1/2}$)、达峰浓度 (C_{max})、血药浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t})、生物利用度 (F) 等药代动力学参数。部分实验结果概述于表 6。

表 6: 本发明化合物与对照化合物 PK 结果对比

| 化合物编号 | 鼠种 | IV (1 mpk) | | | | PO (30 mpk) | | | |
|--------|------------|--------------|---------------|-------------------|-----------------------|-------------|---------------|-------------------|-----------------------|
| | | CL (mL/h/kg) | $T_{1/2}$ (h) | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-t} (h*ng/mL) | F (%) | $T_{1/2}$ (h) | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-t} (h*ng/mL) |
| 22 | Wistar-Han | 774 | 6.39 | 3343 | 1279 | 30.9 | 5.07 | 1947 | 11080 |
| 24-P1 | Wistar-Han | 381 | 9.87 | 5090 | 2532 | 14 | 3.33 | 2300 | 10566 |
| 101-P2 | Lewis | 235 | 5.51 | 3060 | 4064 | 20.3 | 6.85 | 3367 | 24714 |
| 138 | Lewis | 9 | 48.6 | 2113 | 30548 | 3.3 | 38.6 | 2243 | 30202 |
| 139 | Lewis | 79.2 | 14.9 | 7603 | 9200 | 4.44 | NA | 821 | 12254 |
| 140 | Lewis | 12.54 | 40.4 | 2693 | 28311 | 4.06 | NA | 1823 | 34486 |
| LNP023 | Wistar-Han | 258.6 | 4.94 | 2523 | 3843 | 18.9 | 7.7 | 2403 | 19746 |

结论：本发明的化合物具有较好的口服暴露量和生物利用度，药代动力学性质良好。

实验例 7: LPS 诱导小鼠体内补体激活的 PD 模型

实验目的: 评估阳性对照化合物 LNP023 和本发明化合物对脂多糖诱导的小鼠体内补体激活的抑制作用。

实验材料: 实验用雌性 C57BL/6J 小鼠, 7-9 周龄, 体重 17-21 克, 由维通利华实验动物技术有限公司提供; 脂多糖 (LPS, Sigma, L6386)。

实验方法: 实验动物适应环境 3 天后开始实验。动物根据体重进行随机分组, 每组 3 只, 空白对照组动物通过腹腔单次注射等体积无菌 DPBS, 其余组的动物通过腹腔单次注射 50 μ g 脂多糖来诱导动物补体激活。待测化合物在脂多糖诱导 3.5 小时后, 经口服单次给药; 空白对照组给予溶媒 (0.5% (w/v) 的甲基纤维素和 0.5% (v/v) 的吐温 80)。脂多糖诱导动物补体激活 7.5 小时后收集血浆, 迅速置于干冰中, 在 -80 $^{\circ}$ C 低温冰箱中保存, 用于后续 Western blot 分析。取动物血浆各 5 μ L, 分别加入 35 μ L 裂解液裂解 30 分钟, 12500rpm 离心 15 分钟, 通过 BCA 方法进行蛋白定量, 取 25 μ L 上清液加入 13.5 μ L reducing buffer 和 SDS buffer 的混合液, 100 $^{\circ}$ C 煮 10 分钟, Western Blot 每孔的上样量为 10 μ g, 经转膜和 C3d 抗体 (R&D, AF2655) 孵育后, 用凝胶成像仪读取 C3d 信号, 采用 ImageJ 软件对目标蛋白进行灰度分析。本实验通过检测血浆中 C3d 的表达水平, 来检验阳性对照化合物 LNP023 和本发明化合物对脂多糖 LPS 诱导的小鼠补体激活的抑制作用。

实验结果: 本次实验以诺华公司的 Factor B 抑制剂 LNP023 作为参比药物, 测试化合物为参比化合物 LNP023、本申请化合物 (例如化合物 16-P1、化合物 20-P4、化合物 22 和化合物 24-P1)。参比化合物 LNP023、化合物 16-P1、化合物 20-P4、化合物 22 和化合物 24-P1 均能显著抑制 C3d 水平, 即能够抑制 LPS 诱导的补体激活作用, 且化合物 22 和 24-P1 同等剂量下抑制效果优于 LNP023。具体实验结果见图 1。实验数据表示为平均值 (Mean) \pm 标准误差 (SEM)。采用 Excel 软件 t 检验进行统计比较。将模型组与给药组数据进行分析比较, 判断是否存在显著统计学意义, * p <0.05, 表示给药组与模型组比较具有显著性差异, ** p <0.01, 表示给药组与模型组比较具有高度显著性差异, *** p <0.001, 表示给药组与模型组比较具有极高度显著性差异, ns 表示给药组与模型组比较没有统计学差异。# p <0.05, 表示模型组与空白对照组比较具有显著性差异, ## p <0.01, 表示模型组与空白对照组比较具有高度显著性差异, ### p <0.001, 表示模型组与空白对照组比较具有极高度显著性差异。

实验结论: 本发明的至少一些化合物能够显著抑制 LPS 诱导的补体激活, 与阳性对照化合物相当或更优。

实验例 8: PHN(被动海曼肾炎)大鼠肾炎药效模型

实验目的: 评估阳性对照化合物 LNP023 和本发明化合物对绵羊抗大鼠 Fx1A 血清诱导的大鼠被动海曼肾炎 (Passive Heymann nephritis) 的治疗作用。

实验材料: 实验用雄性 Lewis 大鼠, 6-8 周龄, 由维通利华实验动物技术有限公司提供; 绵羊抗大鼠 Fx1A 血清 (购于 Probetex, PTX-002S)。

实验方法:

实验动物适应环境 3 天后, 在造模前收集动物尿液来检测尿蛋白, 并根据体重和尿蛋白进行随机分组, 每组 6 只。空白对照组动物通过尾静脉单次注射 5mL/kg 空白绵羊血清, 其余组的动物通过尾静脉单次注射 5mL/kg 绵羊抗大鼠 Fx1A 血清来诱导大鼠 PHN 肾炎。治疗组一天两次口服给药待测化合物, 空白对照组和模型组给予溶媒 (5% DMA+10% Solutol+85% 去离子水)。连续给药 14 天。在实验过程中包括造模前 (Day -3~-2)、Day 4-5、Day 6-7、Day 8-9、Day 11-12、Day 14-15 对动物尿液进行收集, 试验终点收集动物双侧肾脏。测定收集的动物尿液中 ALB、肌酐、尿素氮和总蛋白; 收集的肾脏进行 HE 染色和 PAS 染色以考察肾小球病变及评分。本次实验通过对动物尿液中尿蛋白/肌酐比值以及肾脏的免疫组化, 来评判空白对照组、模型组和治疗组的肾功能的损伤程度, 并且检测阳性对照化合物 LNP023 以及本发明化合物 (例如化合物 101-P2、化合物 138 和化合物 140) 在 PHN 模型中起到的保护和治疗作用。

具体实验结果见图 2。实验数据表示为平均值 (Mean) \pm 标准误差 (SEM)。采用 Excel 软件 t 检验进行统计比较。将造模组与给药组数据进行分析比较, 判断是否存在显著统计学意义, # p <0.05, 表示给药组与造模组比较具有显著性差异, ## p <0.01, 表示给药组与造模组比较具有高度显著性差异, ### p <0.001, 表示给药组与造模组比较具有极高度显著性差异。\$ p <0.05, 表示造模组与空白对照组比较具有显著性差异, \$\$ p <0.01, 表示造模组与空白对照组比较具有高度显著性差异, \$\$\$ p <0.001, 表示造模组与空白对照组比较具有极高度显著性差异。

实验结论: 根据病理评分结果, 与模型组相比, 20 mg/kg 的本发明化合物能明显改善模型动物肾脏的病变程度。本发明的至少一些化合物能够降低大鼠尿蛋白水平, 改善肾功能, 与阳性对照化

合物相当或更优，因此能够用于治疗补体 FB 相关疾病。

实验例 9: LPS 诱导大鼠体内补体激活的 PD 模型

实验目的: 评估阳参化合物 LNP023 和本发明化合物对脂多糖诱导大鼠体内补体激活的抑制作用。

5 实验材料: 实验用雄性 lewis 大鼠, 6-8 周龄, 由维通利华实验动物技术有限公司提供; 脂多糖 (LPS, Sigma, L6386)

10 实验方法: 实验动物到达动物房后适应 3 天后开始实验。实验动物根据体重进行随机分组, 空白对照组动物通过腹腔单次注射等体积无菌 DPBS, 其余组的动物通过腹腔单次注射 2.5mg/kg 脂多糖来诱导动物补体激活; 待测化合物在脂多糖诱导 3.5 小时和 9.5 小时后, 分别口服给予对应的待测化合物, 空白对照组给予溶媒 (0.5% (w/v) 的甲基纤维素和 0.5% (v/v) 的吐温 80); 脂多糖诱导动物补体激活 7.5 小时和 27.5 小时后收集血浆, 迅速置于干冰中, 在 -80 度低温冰箱中保存, 用于后续 Western blot 分析; 取动物血浆各 5 μ L, 分别加入 35 μ L 裂解液裂解 30 分钟, 12500rpm 离心 15 分钟, 通过 BCA 方法进行蛋白定量, 取 25 μ L 上清液加入 13.5 μ L reducing buffer 和 SDS buffer 的混合液, 100 $^{\circ}$ C 煮 10 分钟, Western Blot 每孔的上样量为 10 μ g, 经转膜和 C3d 抗体(R&D, AF2655)孵育后, 用凝胶成像仪读取 C3d 信号, 采用 ImageJ 软件对目标蛋白进行灰度分析。本实验通过检测血浆中 C3d 的表达水平, 来检验阳参化合物 LNP023 和本发明化合物对脂多糖 LPS 诱导的大鼠补体激活的抑制作用。

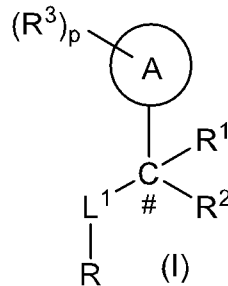
15 实验结果: 本次实验以诺华公司的 Factor B 抑制剂 LNP023 作为参比药物, 测试化合物为参比化合物 LNP023、本申请化合物 (例如化合物 138、化合物 139)。结果显示, 参比化合物 LNP023、化合物 138、化合物 139、化合物 140 在 4 h 和 24 h 均能显著抑制 C3d 水平, 即能够抑制 LPS 诱导的补体激活作用。此外, 化合物 101-P2 在 4h 能较好抑制 C3d 水平, 亦可抑制 LPS 诱导的补体激活作用。具体实验结果见图 3A、3B 和 3C。实验数据表示为平均值 (Mean) \pm 标准误差 (SEM)。采用 Excel 软件 t 检验进行统计比较。将模型组与给药组数据进行分析比较, 判断是否存在显著统计学意义, * p <0.05, 表示给药组与模型组比较具有显著性差异, ** p <0.01, 表示给药组与模型组比较具有高度显著性差异, *** p <0.001, 表示给药组与模型组比较具有极高度显著性差异, **** p <0.0001, 表示给药组与模型组比较具有超高度显著性差异, ns 表示给药组与模型组比较没有统计学差异。# p <0.05, 表示模型组与空白对照组比较具有显著性差异, ## p <0.01, 表示模型组与空白对照组比较具有高度显著性差异, ### p <0.001, 表示模型组与空白对照组比较具有极高度显著性差异, #### p <0.0001, 表示模型组与空白对照组比较具有超高度显著性差异。

20 实验结论: 本发明的一些化合物能够显著抑制 LPS 诱导的补体激活, 与阳性对照化合物相当或更优。

35 除本文中描述的那些外, 根据前述描述, 本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权利要求书

1. 式(I)的化合物:



或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐,

其中:

R^1 为 $-L^2-R^L$,

其中:

L^2 为直接键、直链或支链的 C_{1-6} 亚烷基、或直链或支链的 C_{2-6} 亚烯基,

其中任选地,所述 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基中的 1 个可用的 C 原子被两个取代基取代,从而所述两个取代基与所述 C 原子一起形成任选取代的 C_{3-6} 亚环烷基或任选取代的 3 至 6 元亚杂环烷基;或者任选地,所述 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基中相邻的两个碳原子通过直链的 C_{1-4} 亚烷基连接以形成任选取代的 C_{3-6} 亚环烷基,或通过 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、或直链的 2 至 4 元亚杂烷基连接以形成任选取代的 3 至 6 元亚杂环烷基;并且

其中所述 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基任选地被 1、2、3 或更多个独立地选自下列基团的取代基取代: 卤素、OH、SH、CN、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基;并且

其中所述 L^2-R^L 部分的与以符号“#”指示的碳原子连接的 CH_2 (若存在) 任选地被 O、S 或 NR^{1c} 代替;

R^L 选自: R^9 、 R^{10} 、 $-O-R^{10}$ 、 $-S-R^{10}$ 和 $-NR^{1c}-R^{10}$, 并且

R^{10} 选自: H、 R^{11} 、卤素、OH、SH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-C_{2-6}$ 炔基、胍基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-胍基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{2-6}$ 烯基和 $-O-C_{2-6}$ 炔基任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自卤素、OH、SH 和 NH_2 的取代基取代;

R^9 和 R^{11} 各自独立地选自 $-(CH_2)_{0-6}-C_{3-10}$ 环烷基、 $-(CH_2)_{0-6}-3-10$ 元杂环基、 $-(CH_2)_{0-6}-C_{5-10}$ 桥环烷基、 $-(CH_2)_{0-6}-5-10$ 元桥杂环基、 $-(CH_2)_{0-6}-C_{5-11}$ 单螺环烷基、 $-(CH_2)_{0-6}-5-11$ 元单螺杂环基、 $-(CH_2)_{0-6}-C_{6-10}$ 芳基和 $-(CH_2)_{0-6}-5-10$ 元杂芳基, 它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代:

氘、卤素、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、CN、 $=O$ 、 $=CH-R^{1a}$ 、 $=NH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1a} 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- SR^{1a} 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-O-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{1a}COR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}-S(O)_2-R^{1b}$ 、Cy、 $-($ 任选取代的 C_{1-6} 亚烷基 $)$ -Cy、 $-NR^{1a}-Cy$ 和 $-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}$;

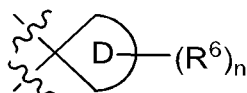
Cy 选自任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烯基、任选取代的 3-10 元杂环烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的 5-10 元杂芳基; 并且

R^2 为 H、卤素、OH、SH、CN、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-SH、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}-C(O)R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}-C(O)OR^{2b}$ 、 $-NR^{2a}-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 和 $-NR^{2a}-S(O)_2-R^{2b}$,

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 在每次出现时独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-SH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- NH_2 和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-CN, 其中 R^{1c} 、 R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的 3-6 元杂环烷基;

或者

R^1 、 R^2 与它们二者共同连接的以符号“#”指示的碳原子一起形成由下式表示的部分:



其中:

环 D 为 C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₁₀ 桥环烷基或 5-10 元桥杂环烷基;

R⁶ 选自:

H、卤素、OH、SH、CN、N(R^{7a})₂,

各自任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个独立地选自卤素、OH、SH、NH₂ 和 CN 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基和 C₂₋₆ 炔基,

-O-C₁₋₆ 烷基、-O-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₆ 烷基,

C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-O-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₁₀ 环烷基和 -C(O)-C₃₋₁₀ 环烷基, 其中所述 C₃₋₁₀ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代, 以及

3-10 元杂环烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-3-10 元杂环烷基, 其中所述 3-10 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代;

R^{7a} 各自独立地选自: H、C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_q-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)_q-3-10 元杂环烷基, q 选自 0 至 6 的整数, 且所述 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_q-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)_q-3-10 元杂环烷基各自独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代; 并且

n 为 1、2 或 3;

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基;

每个 R³ 独立地选自: 卤素、OH、SH、CN、-NR^{3a}R^{3b}、-C₁₋₆ 烷基-OH、-C₁₋₆ 烷基-SH、-C₁₋₆ 亚烷基-C(O)OR^{3a}、-C₁₋₆ 亚烷基-C(O)-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)OR^{3a}、-C(O)-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)-NR^{3a}-S(O)₂-R^{3b}、-S(O)₂-R^{3a}、-S(O)₂-NR^{3a}R^{3b}、-S(O)₂-NR^{3a}-C(O)R^{3b} 和具有 1-4 个氮杂原子和 0-1 个氧或硫杂原子的 5 或 6 元杂芳基,

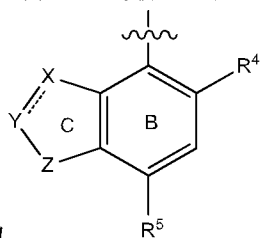
R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基, 并且

p 为 1、2 或 3;

L¹ 选自: *-CR^{4a}R^{4b}-NR^{4c}-, *-C(O)-NR^{4c}-, *-C(S)-NR^{4c}-, *-S(O)₂-NR^{4c}-, *-NR^{4c}-C(O)-, *-NR^{4c}-S(O)₂-, *-NR^{4c}-CR^{4a}R^{4b}-和*-NR^{4c}-C(S)-, 其中用*标识的键连接至苯基环 B;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自 H、氘、卤素、OH、SH、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a} 和 -C(O)-NR^{5a}R^{5b}; 或者 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们二者共同连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 4-7 元杂环烷基;

R^{4c} 选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基;



R 为

其中:

R⁴ 选自: H、卤素、OH、SH、CN、-NR^{6a}R^{6b}、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 卤代烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 亚烷基-OC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-SH、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{6a}R^{6b}、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{6a}-C(O)R^{6b}、-OC₁₋₆ 亚烷基 C(O)OR^{6a}、-OC₁₋₆ 亚烷基 C(O)NR^{6a}R^{6b}、C₃₋₁₀ 环烷基和 -OC₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₁₀ 环烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 卤代烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 亚烷基-OC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-SH、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{6a}R^{6b}、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{6a}-C(O)R^{6b}、-OC₁₋₆ 亚烷基 C(O)OR^{6a}、-OC₁₋₆ 亚烷基 C(O)NR^{6a}R^{6b}、C₃₋₁₀ 环烷基和 -OC₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₁₀ 环烷基各自任选地被一个或多个氘 (D) 取代;

R⁵选自：H、卤素、OH、SH、CN、-NR^{6a}R^{6b}、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-OH、-C₁₋₆亚烷基-SH和C₃₋₁₀环烷基；并且

R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}和R^{6b}在每次出现时独立地选自H和C₁₋₆烷基；

X选自CR⁷、C(R⁷)₂和N；

Y选自CR⁸、C(R⁸)₂和N；

Z选自O、S和NH；

R⁷和R⁸在每次出现时各自独立地选自：H、卤素、OH、SH、CN、NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基和C₃₋₁₀环烷基；

-----表示单键或双键。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中：

R¹为-L²-R¹；

L²为直接键；并且

R^L为R⁹。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中：


R⁹选自C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀桥环烷基、5-10元桥杂环基、C₅₋₁₁单螺环烷基、5-11元单螺杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，它们中的每一个任选地被1个、2个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代：

氘、卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₆亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₆亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀环烷基、-O-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、C₃₋₁₀环烷基、任选取代的3-10元杂环烷基、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₁₀环烷基)、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₁₀环烯基)、-NR^{1a}-(任选取代的3-10元杂环基)和-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}；

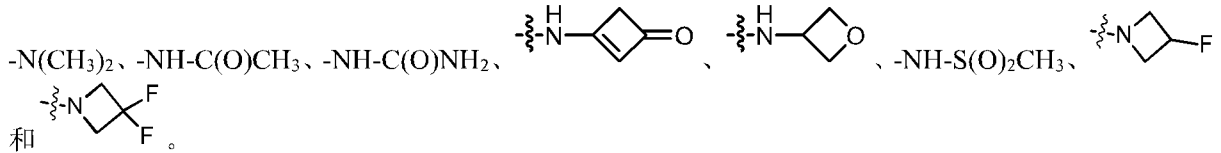
优选地，R⁹选自：C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烯基、C₅₋₁₀桥环烷基、C₅₋₁₀桥环烯基、5-10元桥杂环烷基、5-10元桥杂环烯基、C₅₋₁₁单螺环烷基、C₅₋₁₁单螺环烯基、5-11元单螺杂环烷基、5-11元单螺杂环烯基、苯基和5或6元杂芳基，它们中的每一个任选地被1个、2个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₄亚烷基-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基、-O-苯基、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、C₃₋₆环烷基、任选地被1、2或更多个卤素取代的3-10元杂环烷基、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₆环烷基)、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₁₀环烯基)、-NR^{1a}-(任选取代的3-10元杂环基)和-CR^{1c}R^{1d}-C(O)-NR^{1a}R^{1b}；并且R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}在每次出现时独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-SH、-C₁₋₄亚烷基-NH₂和-C₁₋₄亚烷基-CN，其中R^{1c}、R^{1d}与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的C₃₋₆环烷基或任选取代的3-6元杂环烷基；

更优选地，R⁹选自：C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烯基、C₅₋₁₀桥环烷基、C₅₋₁₀桥环烯基、5-10元桥杂环烷基、5-10元桥杂环烯基、C₅₋₁₁单螺环烷基、C₅₋₁₁单螺环烯基、苯基和5或6元杂芳基，它们中的每一个任选地被1个、2个或更多个独立地选自下列基团的取代基取代：F、Cl、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₄亚烷基-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基、-O-苯基、-C₁₋₄亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-S(O)₂-R^{1b}、任选地被1、2或更多个卤素取代的3-6元杂环烷基、-NR^{1a}-(任选取代的C₃₋₁₀环烯基)和-NR^{1a}-(任选取代的3-10元杂环基)，其中R^{1a}和R^{1b}在每次出现时独立地选自H和C₁₋₄烷基；

更优选地，R⁹选自：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[3.1.0]庚烷基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷、噻唑烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、六氢嘧啶基、三嗪烷基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环辛烷基、二氢吡咯基、二氢咪唑基、氮杂环辛烯基、

C₅、C₆或C₇桥环烷基(例如)、C₅、C₆或C₇桥环烯基、6、7、8或9元桥杂环烷基、C₅₋₁₁单螺环烷基、5-11元单螺杂环烷基、苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、吡

啉酮基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和嘧啶酮基，它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列的基团取代：F、Cl、OH、SH、CN、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂Cl、CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂-OH、-CH₂-SH、-CH₂-NH₂、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂-NH-C(O)CH₃、=O、=CH₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O-CH₂-环丙基、苯氧基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、



4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中：

R¹ 为 -L²-R¹；

L² 为所述直链或支链的 C₁₋₆ 亚烷基、或直链或支链的 C₂₋₆ 亚烯基，

其中任选地，所述 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基中的 1 个可用的 C 原子被两个取代基取代，从而所述两个取代基与所述 C 原子一起形成任选取代的 C₃₋₆ 亚环烷基或任选取代的 3 至 6 元亚杂环烷基；或者任选地，所述 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基中相邻的两个碳原子通过直链的 C₁₋₄ 亚烷基连接以形成任选取代的 C₃₋₆ 亚环烷基，或通过 -S-、-O-、-NH-、或直链的 2 至 4 元亚杂烷基连接以形成任选取代的 3 至 6 元亚杂环烷基；并且

其中所述 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基任选地被 1、2、3 或更多个独立地选自下列基团的取代基取代：卤素、OH、SH、CN、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-NR^{1a}R^{1b}、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基；并且

其中所述 L²-R¹ 部分的与以符号“#”指示的碳原子连接的 CH₂（若存在）任选地被 O、S 或 NR^{1c} 代替；并且

R^L 选自：R¹⁰、-O-R¹⁰、-S-R¹⁰ 和 -NR^{1c}-R¹⁰。

5. 根据权利要求 1 或 4 所述的化合物，其中：

所述 C₃₋₆ 亚环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；和/或

所述 3 至 6 元亚杂环烷基为 4 至 6 元亚杂环烷基，优选为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢咪唑基、四氢噻吩基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基或硫吗啉基；和/或

所述 L² 的 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基的任选存在的取代基包括：F、Cl、OH、SH、CN、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基，优选 CF₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、环丙基和氮杂环丁烷基。

6. 根据权利要求 1 或 4 所述的化合物，其中：

R¹ 为：-CR^aR^b-(CR^cR^d)_m-R¹⁰、-CR^aR^b-(CR^cR^d)_m-O-R¹⁰、-CR^aR^b-(CR^cR^d)_m-S-R¹⁰、-CR^aR^b-(CR^cR^d)_m-NR^{1c}-R¹⁰、-O-(CR^cR^d)_m-R¹⁰、-S-(CR^cR^d)_m-R¹⁰、或 -NR^{1c}-(CR^cR^d)_m-R¹⁰；

R^a、R^b、R^c 和 R^d 在每次出现时各自独立地选自：H、卤素、OH、SH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-NR^{1a}R^{1b}、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基；

其中：任选地，R^a 和 R^b、或者 1 个 CR^cR^d 中的 R^c 和 R^d，与它们共同连接的碳原子一起形成 =CH₂、=CH(C₁₋₄ 烷基)、C₃₋₆ 亚环烷基或 3 至 6 元亚杂环烷基；或者任选地，CR^aR^b-(CR^cR^d)_m 或 (CR^cR^d)_m 的直链碳链中相邻的两个碳原子通过直链的 C₁₋₄ 亚烷基连接以形成 C₃₋₆ 亚环烷基，或通过 -S-、-O-、-NH-、或直链的 2 至 4 元亚杂烷基连接以形成 3 至 6 元亚杂环烷基；

R^{1a} 和 R^{1b} 在每次出现时独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

R^{1c} 在每次出现时独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；以及

m 为 0、1、2、3、4 或 5。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其中：

所述 C₃₋₆ 亚环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；和/或

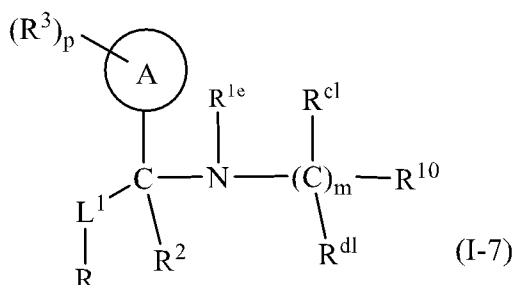
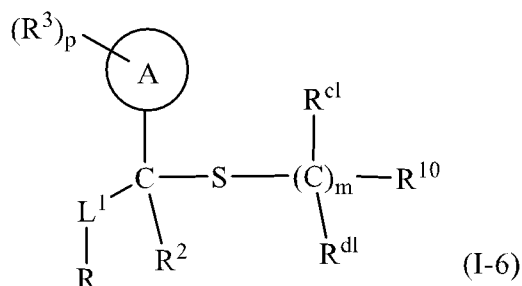
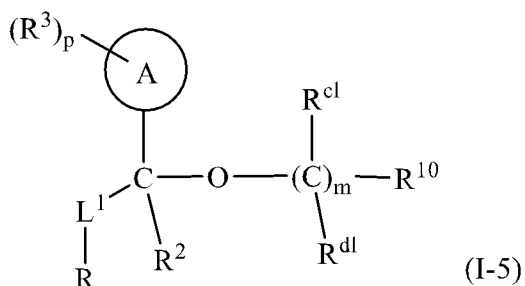
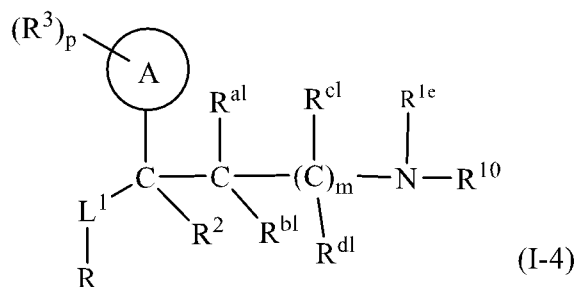
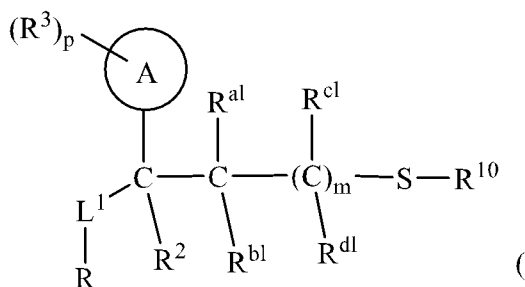
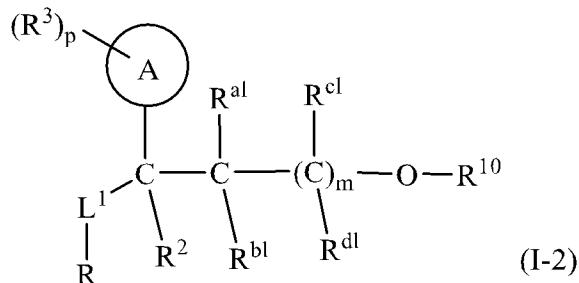
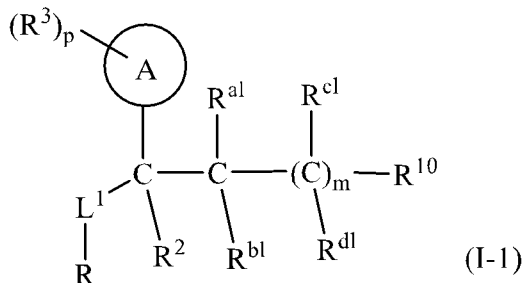
所述 3 至 6 元亚杂环烷基为 4 至 6 元亚杂环烷基，优选为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢咪唑基、四氢噻吩基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基或硫吗啉基；和/或

R^a、R^b、R^c 和 R^d 在每次出现时各自独立地选自：H、F、Cl、OH、SH、CN、C₁₋₄ 卤代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基，优选 H、CF₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、环丙基和氮杂环丁烷基；和/或

R^a 和 R^b、或者 1 个 CR^cR^d 中的 R^c 和 R^d，与它们共同连接的碳原子一起形成 =CH₂、C₃₋₆ 亚环烷基或 3 至 6 元亚杂环烷基；和/或

m 为 0、1 或 2。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的化合物，其中所述化合物具有式(I-1)、式(I-2)、式(I-3)、式(I-4)、式(I-5)、式(I-6)或式(I-7)的结构：



其中 m 优选地为 0、1 或 2。

9. 根据权利要求 1 和 4-8 中任一项所述的化合物，其中：

R¹⁰ 选自：H、R¹¹、F、Cl、OH、SH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-C₂₋₄ 烯基、-O-C₂₋₄ 炔基、胍基和-C₁₋₄ 亚烷基-胍基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₂₋₄ 烯基和-O-C₂₋₄ 炔基任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、OH、SH 和 NH₂ 的取代基取代；优选地，R¹⁰ 选自：H、R¹¹、F、Cl、OH、SH、CN、甲基、乙基、烯丙基、炔丙基、CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、胍基和-CH₂CH₂ 胍基；

和/或

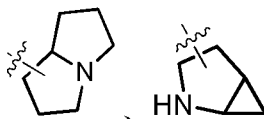
R¹¹ 选自-(CH₂)₀₋₆-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)₀₋₆-3-10 元杂环基、-(CH₂)₀₋₆-C₅₋₁₀ 桥环烷基、-(CH₂)₀₋₆-5-10 元桥杂环基、-(CH₂)₀₋₆-C₅₋₁₁ 单螺环烷基、-(CH₂)₀₋₆-5-11 元单螺杂环基、-(CH₂)₀₋₆-C₆₋₁₀ 芳基和-(CH₂)₀₋₆-5-10 元杂芳基，它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列基团的取代基取代：氘、卤素、-OR^{1a}、-SR^{1a}、CN、=O、=CH-R^{1a}、=NH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^{1a}、-C₁₋₆ 亚烷基-SR^{1a}、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{1a}R^{1b}、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-O-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}-C(O)R^{1b}、-NR^{1a}-C(=O)OR^{1b}、

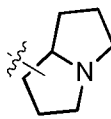

$-\text{NR}^{1a}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、 $-\text{NR}^{1a}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{1b}$ 、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、-(任选取代的 C_{1-6} 亚烷基)- C_{3-6} 环烷基、-(任选取代的 C_{1-6} 亚烷基)-(3-6 元杂环烷基)、 $-\text{NR}^{1a}$ -(任选取代的 C_{3-6} 环烷基)、 $-\text{NR}^{1a}$ -(任选取代的 C_{3-10} 环烯基)、 $-\text{NR}^{1a}$ -(任选取代的 4-7 元杂环基)和 $-\text{CR}^{1c}\text{R}^{1d}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$;

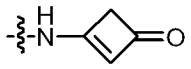
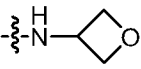
优选地, R^{11} 选自: $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_{3-10}$ 环烯基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-3-10$ 元杂环烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-3-10$ 元杂环烯基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_{5-10}$ 桥环烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_{5-10}$ 桥环烯基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-5-10$ 元桥杂环烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-5-10$ 元桥杂环烯基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_{5-11}$ 单螺环烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_{5-11}$ 单螺环烯基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-5-11$ 元单螺杂环烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-5-11$ 元单螺杂环烯基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -苯基和 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -5 或 6 元杂芳基, 它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列基团的取代基取代: 氘、卤素、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 CN 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{CH}-\text{R}^{1a}$ 、 $=\text{NH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- OR^{1a} 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- SR^{1a} 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-\text{O}$ -苯基、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- $\text{NR}^{1a}\text{COR}^{1b}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、 $-\text{NR}^{1a}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1b}$ 、 $-\text{NR}^{1a}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1b}$ 、 $-\text{NR}^{1a}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、 $-\text{NR}^{1a}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{1b}$ 、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-\text{NR}^{1a}$ -(任选取代的 C_{3-6} 环烷基)、 $-\text{NR}^{1a}$ -(任选取代的 C_{3-10} 环烯基)、 $-\text{NR}^{1a}$ -(任选取代的 4-7 元杂环基)和 $-\text{CR}^{1c}\text{R}^{1d}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$; 并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地选自 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- SH 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- NH_2 和 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- CN , 其中 R^{1c} 、 R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的 3-6 元杂环烷基;

更优选地, R^{11} 选自: C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基、 C_{5-11} 单螺环烷基、5-11 元单螺杂环烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -苯基、和 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -5 或 6 元杂芳基, 它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列基团的取代基取代: 氘、卤素、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 CN 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{NH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- OR^{1a} 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- SR^{1a} 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、 $-\text{NR}^{1a}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1b}$ 、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、5 或 6 元杂芳基、 $-\text{NR}^{1a}$ -(任选取代的 C_{3-6} 环烷基)、 $-\text{NR}^{1a}$ -(任选取代的 C_{3-10} 环烯基)、 $-\text{NR}^{1a}$ -(任选取代的 4-7 元杂环基)和 $-\text{CR}^{1c}\text{R}^{1d}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$; 并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基, 其中 R^{1c} 、 R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起任选地形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基;

更优选地, R^{11} 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷、噻唑烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、六氢噻



啶基、三嗪烷基、吗啉基、硫代吗啉基、、、二氢吡咯基、二氢咪唑基、氮杂环辛烯基、5-11 元单螺杂环烷基、苯基、 $-\text{CH}_2$ -苯基、吡咯基、 $-\text{CH}_2$ -吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、 $-\text{CH}_2$ -吡啶基、吡啶酮基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和嘧啶酮基, 它们中的每一个任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自下列的基团取代: F 、 Cl 、 OH 、 SH 、 CN 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{NH}$ 、 NH_2 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、乙烯基、乙炔基、 CH_2Cl 、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、-

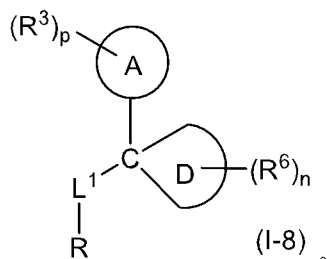
OCH_3 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、环丙基、氮杂环丁烷基、吡啶基、、和 $-\text{CR}^{1c}\text{R}^{1d}-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, 其中 R^{1c} 、 R^{1d} 与它们二者共同连接的碳原子一起形成环丙基。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物, 其中:

R^2 为 H 、卤素、 OH 、 SH 、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- SH 、 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2a}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2a}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2a}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 和 $-\text{NR}^{2a}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{2b}$; 并且 R^{2a} 和 R^{2b} 在每次出现时独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

优选地, R^2 为 H 、 F 、 Cl 、 OH 、 SH 、 CN 、甲基、乙基、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-8)的结构:



12. 根据权利要求 1 或 11 所述的化合物, 其中:

环 D 为 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₅₋₈ 桥环烷基或 5-8 元桥杂环烷基;

和/或

R⁶ 选自:

H、卤素、OH、SH、CN、N(R^{7a})₂,

各自任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个独立地选自卤素、OH、SH、NH₂ 和 CN 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基和 C₂₋₆ 炔基,

-O-C₁₋₆ 烷基、-O-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₆ 烷基,

C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-O-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基和 -C(O)-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代, 以及

4-7 元杂环烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-4-7 元杂环烷基, 其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代;

R^{7a} 各自独立地选自: H、C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_q-C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_q-4-7 元杂环烷基, q 选自 0 至 4 的整数, 且所述 C₁₋₆ 烷基、所述 -(CH₂)_q-C₃₋₆ 环烷基中的 C₃₋₆ 环烷基、以及所述 -(CH₂)_q-4-7 元杂环烷基中的 4-7 元杂环烷基各自独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代;

优选地, N(R^{7a})₂ 中的 1 个 R^{7a} 为 H;

优选地, R⁶ 选自:

H、F、Cl、OH、SH、CN、NH₂,

-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-NH(C₃₋₆ 环烷基)和 -NH(4-7 元杂环烷基), 其中所述 -NH(C₁₋₄ 烷基)和 -N(C₁₋₄ 烷基)₂ 中的 C₁₋₄ 烷基、所述 -NH(C₃₋₆ 环烷基)中的 C₃₋₆ 环烷基以及所述 -NH(4-7 元杂环烷基)中的 4-7 元杂环烷基各自独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、氧代、SH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基的取代基取代,

-NH(C₁₋₄ 亚烷基)-(C₃₋₆ 环烷基)、-NH(C₁₋₄ 亚烷基)-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 卤代烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-SH、-C₁₋₄ 卤代烷基-SH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN、-C₁₋₄ 卤代烷基-CN、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-O-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-卤代 C₁₋₄ 烷基,

C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-O-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基和 -C(O)-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代, 以及

4-7 元杂环烷基和 -C₁₋₄ 亚烷基-4-7 元杂环烷基, 其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代;

优选地, R⁶ 选自:

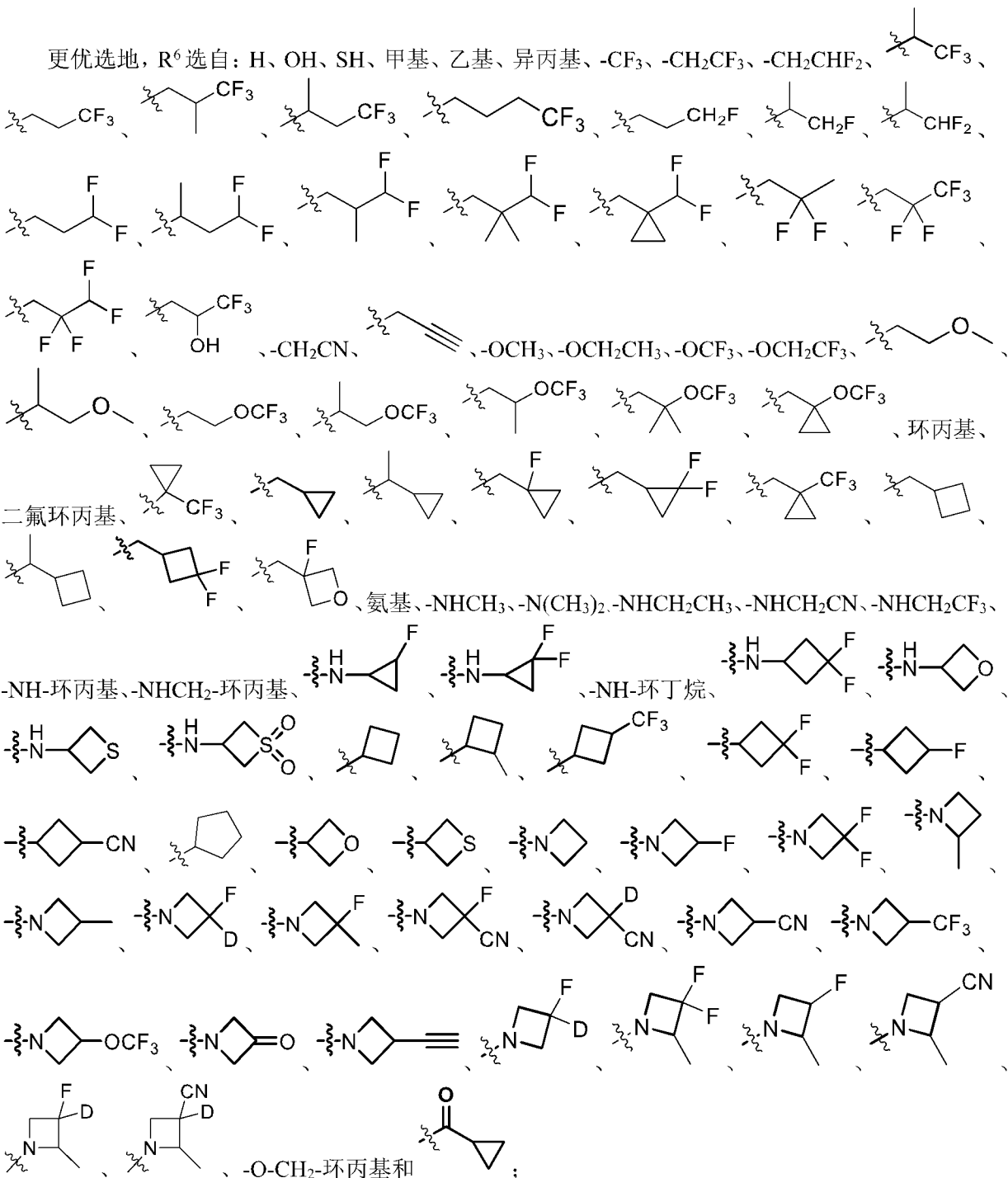
H、OH、SH,

-NH(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₃₋₆ 部分不饱和环烷基)和 -NH(4-6 元杂环烷基), 所述 -NH(C₁₋₄ 烷基)中的 C₁₋₄ 烷基、所述 -NH(C₃₋₆ 部分不饱和环烷基)中的 C₃₋₆ 部分不饱和环烷基以及所述 -NH(4-6 元杂环烷基)中的 4-6 元杂环烷基各自独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、氧代、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代,

-NH(C₁₋₄亚烷基)-(C₃₋₆环烷基)、-NH(C₁₋₄亚烷基)-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、-C₁₋₄卤代烷基-OH、-C₁₋₄亚烷基-CN、C₂₋₄炔基、-O-C₁₋₄烷基、-O-卤代C₁₋₄烷基、-C₁₋₄亚烷基-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-O-卤代C₁₋₄烷基，

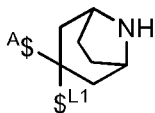
C₃₋₆环烷基、-C₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基和-O-C₁₋₄亚烷基-C₃₋₆环烷基，其中所述C₃₋₆环烷基在每次出现时独立地任选地被1个、2个或更多个独立地选自氘、氟、氯、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基的取代基取代，以及

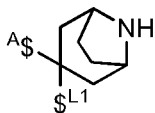
4-7元杂环烷基和-C₁₋₄亚烷基-4-7元杂环烷基，其中所述4-7元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被1个、2个或更多个独立地选自氘、氟、氯、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基的取代基取代；

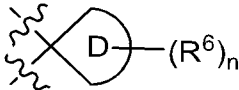
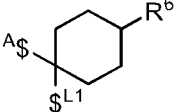
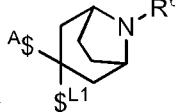


和/或
n为1。

13. 根据权利要求 1 或 11 所述的化合物, 其中:
环 D 为 C₄₋₆ 环烷基、4-7 元杂环烷基、C₅₋₈ 桥环烷基或 5-8 元桥杂环烷基;
优选地, 环 D 为 C₄₋₆ 环烷基或 5-8 元桥杂环烷基;



更优选地, 环 D 为环己烷或 , 其中, \$A\$ 为与环 A 的连接点, \$L^1\$ 为与 L¹ 的连接点;

更优选地,  部分为  或 , 其中, \$A\$ 为与环 A 的连接点, \$L^1\$ 为与 L¹ 的连接点;

和/或

R⁶ 选自:

H、F、Cl、OH、SH、CN、NH₂,

-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-NH(C₃₋₆ 环烷基)、-NH(4-7 元杂环烷基), 其中所述 -NH(C₁₋₄ 烷基)和 -N(C₁₋₄ 烷基)₂ 中的 C₁₋₄ 烷基、所述 -NH(C₃₋₆ 环烷基)中的 C₃₋₆ 环烷基以及所述 -NH(4-7 元杂环烷基)中的 4-7 元杂环烷基各自独立任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、氧代、SH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基的取代基取代,

-NH(C₁₋₄ 亚烷基)-(C₃₋₆ 环烷基)、-NH(C₁₋₄ 亚烷基)-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 卤代烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-SH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基,

C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基和 -O-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代, 以及

4-7 元杂环烷基和 -C₁₋₄ 亚烷基-4-7 元杂环烷基, 其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代;

优选地, R⁶ 选自:

C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₁₋₄ 卤代烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN、C₂₋₄ 炔基,

C₃₋₆ 环烷基和 -C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代,

4-7 元杂环烷基和 -C₁₋₄ 亚烷基-4-7 元杂环烷基, 其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、SH、NH₂、CN、氧代、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代, 以及

-NH(4-7 元杂环烷基), 其中所述 4-7 元杂环烷基各自独立任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、氧代、SH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基的取代基取代;

更优选地, R⁶ 选自:

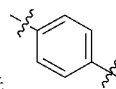
C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₁₋₄ 卤代烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN、C₂₋₄ 炔基、-NH(4-6 元杂环烷基),

C₃₋₆ 环烷基和 -C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代, 以及

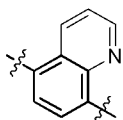
4-7 元杂环烷基和 -C₁₋₄ 亚烷基-4-7 元杂环烷基, 其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₄ 烷基的取代基取代。

14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物, 其中:

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5 或 6 元杂芳基, 优选苯基 (更优选



萘基、苯并吡啶基 (优选



喹啉基, 更优选
和/或

R³ 选自: 卤素、OH、SH、CN、-NR^{3a}R^{3b}、-C₁₋₄ 烷基-OH、-C₁₋₄ 烷基-SH、-C₁₋₄ 亚烷基-C(O)OR^{3a}、-C₁₋₄ 亚烷基-C(O)-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)OR^{3a}、-C(O)-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)-NR^{3a}-S(O)₂-R^{3b}、-S(O)₂-R^{3a}、-S(O)₂-NR^{3a}R^{3b}、-S(O)₂-NR^{3a}-C(O)R^{3b} 和具有 1-4 个氮杂原子和 0-1 个氧或硫杂原子的 5 元杂芳基;

优选地, R³ 选自: F、Cl、OH、CN、-NH₂、-CH₂-OH、-CH₂-SH、-CH₂-C(O)OR^{3a}、-CH₂-C(O)-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)OR^{3a}、-C(O)-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)-NR^{3a}-S(O)₂-R^{3b}、-S(O)₂-R^{3a}、-S(O)₂-NR^{3a}R^{3b}、-S(O)₂-NR^{3a}-C(O)R^{3b} 和具有 1-4 个氮杂原子和 0-1 个氧或硫杂原子的 5 元杂芳基;

和/或

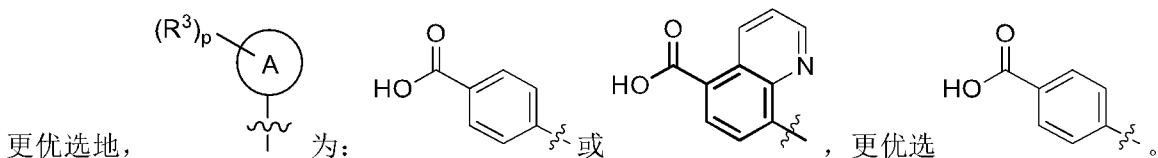
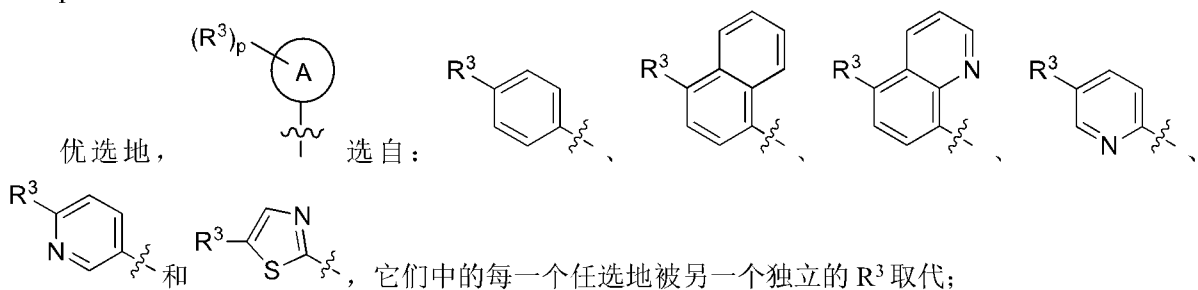
R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基;

更优选地, R³ 选自: F、Cl、OH、CN、-NH₂、-CH₂-OH、-CH₂-SH、-CH₂-C(O)OH、-CH₂-C(O)OCH₃、-CH₂-C(O)-NH₂、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH-S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-NH₂、-S(O)₂-NH-C(O)CH₃ 和具有 1-4 个氮杂原子和 0-1 个氧或硫杂原子的 5 元杂芳基;

更优选地, R³ 选自: F、Cl、-CH₂-C(O)OH、-C(O)OH、-C(O)-NH₂、-S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-NH₂、-S(O)₂-NH-C(O)CH₃、四唑基和吡唑基;

和/或

p 为 1 或 2;



15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 其中:

X 为 CR⁷; 或 X 为 C(R⁷)₂; 或 X 为 N; 和/或

Y 为 CR⁸; 或 Y 为 C(R⁸)₂; 或 Y 为 N; 和/或

Z 为 O; 或 Z 为 S; 或 Z 为 NH; 和/或

X 为 CR⁷, Y 为 CR⁸, 且 Z 为 NH; 和/或

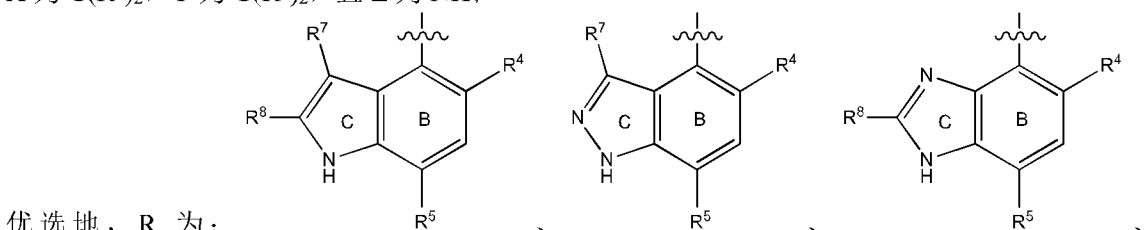
X 为 CR⁷, Y 为 CR⁸, 且 Z 为 O; 和/或

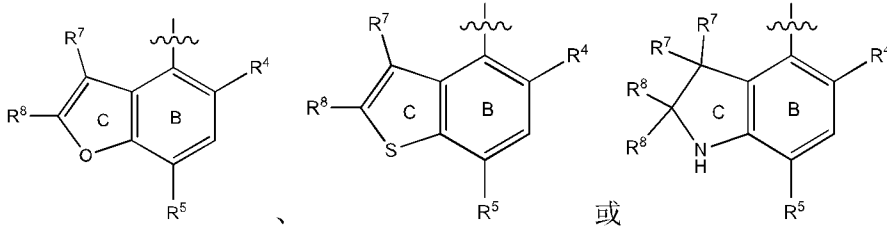
X 为 CR⁷, Y 为 CR⁸, 且 Z 为 S; 和/或

X 为 CR⁷, Y 为 N, 且 Z 为 NH; 和/或

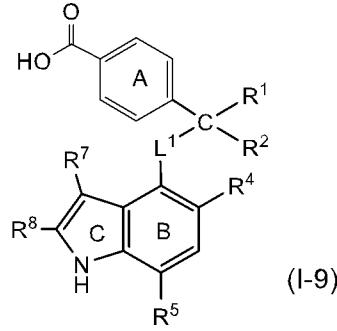
X 为 N, Y 为 CR⁸, 且 Z 为 NH; 和/或

X 为 C(R⁷)₂, Y 为 C(R⁸)₂, 且 Z 为 NH;



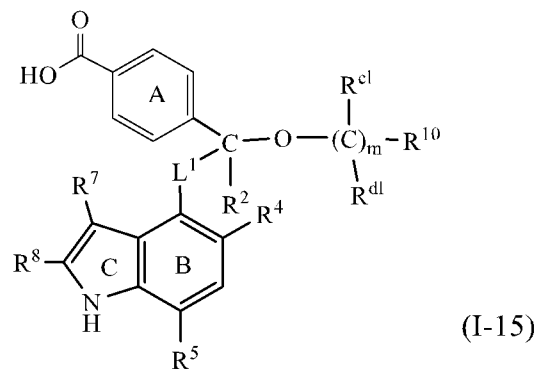
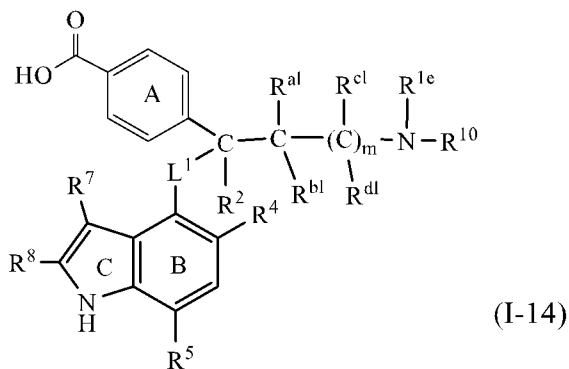
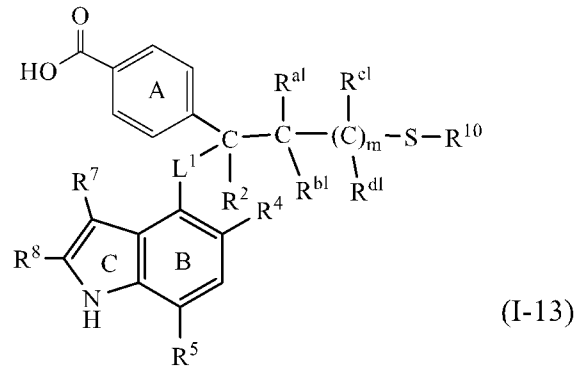
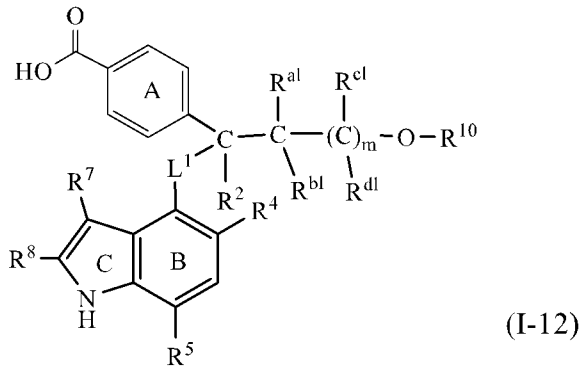
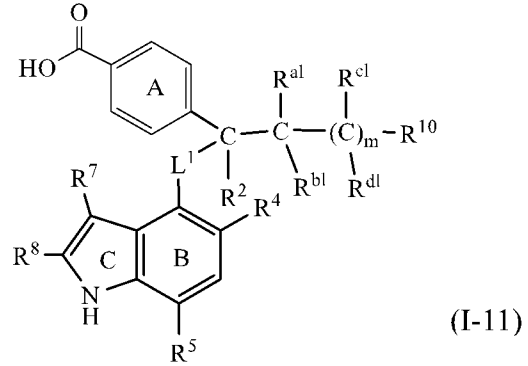
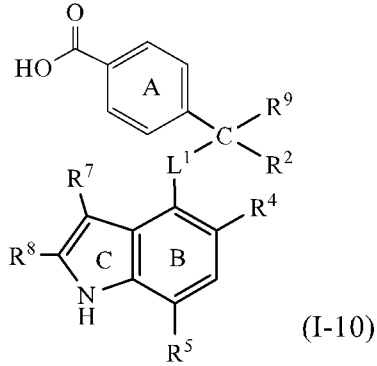


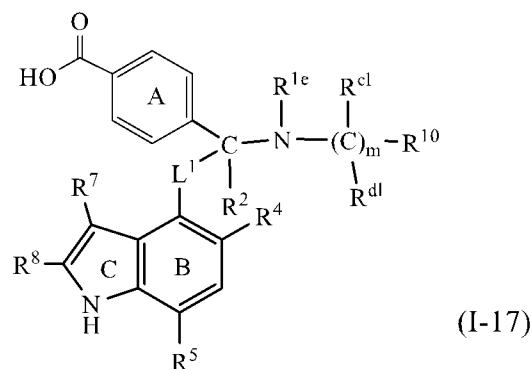
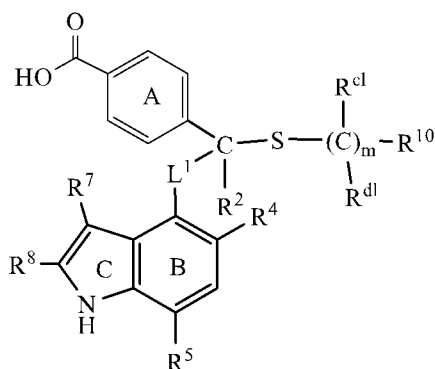
16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物，其中：



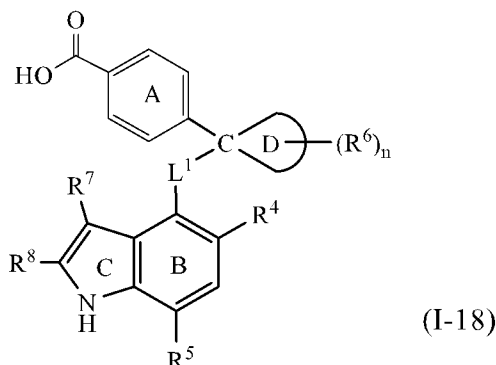
所述化合物具有式(I-9)的结构；

优选地，所述化合物具有式(I-10)、式(I-11)、式(I-12)、式(I-13)、式(I-14)、式(I-15)、式(I-16)、式(I-17)或式(I-18)的结构：





或



17. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物，其中：

R^4 在每次出现时独立地选自：H、卤素、OH、SH、CN、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基- OC_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-SH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $NR^{6a}-C(O)R^{6b}$ 、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $C(O)OR^{6a}$ 、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{3-6} 环烷基和 $-OC_{1-4}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基- OC_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-SH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $NR^{6a}-C(O)R^{6b}$ 、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $C(O)OR^{6a}$ 、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{3-6} 环烷基和 $-OC_{1-4}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基各自任选地被一个或多个 D 取代，以及

R^5 在每次出现时独立地选自：H、卤素、OH、SH、CN、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基- OC_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-SH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $NR^{6a}-C(O)R^{6b}$ 、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $C(O)OR^{6a}$ 、 $-OC_{1-4}$ 亚烷基 $C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{3-6} 环烷基和 $-OC_{1-4}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基；

优选地， R^4 在每次出现时独立地选自：H、卤素、OH、SH、CN、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基和 C_{3-6} 环烷基各自任选地被一个或多个 D 取代，以及

R^5 在每次出现时独立地选自：H、卤素、OH、SH、CN、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

和/或

R^{6a} 和 R^{6b} 在每次出现时独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

优选地， R^4 在每次出现时独立地选自：H、F、Cl、OH、SH、CN、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH(CH_3)_2$ 、甲基、乙基、 CF_3 、乙烯基、乙炔基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CD_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-CD_3$ 和环丙基，以及

R^5 在每次出现时独立地选自：H、F、Cl、OH、SH、CN、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH(CH_3)_2$ 、甲基、乙基、 CF_3 、乙烯基、乙炔基、 $-O-CH_3$ 、 $-S-CH_3$ 和环丙基；

更优选地， R^4 为 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O$ -氘代 C_{1-4} 烷基、或环丙基，并且 R^5 为 H 或 C_{1-4} 烷基；

更优选地， R^4 为 $-O-CH_3$ 、 $-O-CD_3$ 、或环丙基，和/或 R^5 为甲基；

和/或

R⁷和R⁸在每次出现时各自独立地选自：H、卤素、OH、SH、CN、NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基；优选地，R⁷和R⁸在每次出现时各自独立地选自：H、F、Cl、OH、SH、CN、NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、甲基、乙基和环丙基，优选H、F、Cl、甲基、乙基和环丙基；

和/或

L¹选自：*-CR^{4a}R^{4b}-NR^{4c}-、*-C(O)-NR^{4c}-、*-C(S)-NR^{4c}-、*-S(O)₂-NR^{4c}-、*-NR^{4c}-C(O)-、*-NR^{4c}-S(O)₂-、*-NR^{4c}-CR^{4a}R^{4b}-和*-NR^{4c}-C(S)-，其中用*标识的键连接至苯基环B；并且R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自H、氘、卤素、OH、SH、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a}和-C(O)-NR^{5a}R^{5b}；或者R^{4a}和R^{4b}与它们二者共同连接的碳原子一起形成C₃₋₄环烷基或4-5元杂环烷基；

和/或

R^{5a}和R^{5b}在每次出现时独立地选自H和C₁₋₄烷基；

和/或

R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自H、氘、F、Cl、OH、SH、CN、-NH₂、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)-NH₂和-C(O)-NCH₃；或者R^{4a}和R^{4b}与它们二者共同连接的碳原子一起形成环丙烷基；

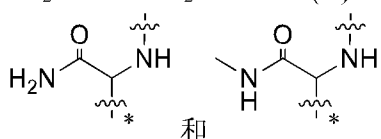
和/或

R^{4c}选自H、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基；优选地，R^{4c}选自H、甲基、乙基、-CH₂F、-CHF₂和-CF₃；

优选地，L¹选自：*-CR^{4a}R^{4b}-NR^{4c}-、*-C(O)-NR^{4c}-、*-C(S)-NR^{4c}-、*-S(O)₂-NR^{4c}-、*-NR^{4c}-C(O)-、*-NR^{4c}-S(O)₂-、*-NR^{4c}-CR^{4a}R^{4b}-和*-NR^{4c}-C(S)-，其中用*标识的键连接至苯基环B；并且R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自：H、氘、F、Cl、OH、SH、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a}和-C(O)-NR^{5a}R^{5b}，优选H、F、Cl、OH、SH、CN、CH₃、CF₃、NR^{5a}R^{5b}、-C(O)OR^{5a}和-C(O)-NR^{5a}R^{5b}；或者R^{4a}和R^{4b}与它们二者共同连接的碳原子一起形成C₃₋₄环烷基或4-5元杂环烷基；

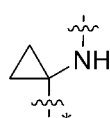
更优选地，L¹选自：*-CH₂-NH-、*-CF₂-NH-、*-CD₂-NH-、*-CH(CF₃)-NH-、*-C(CH₃)₂-NH-、*-CH₂-N(CH₃)-、*-CH₂-N(CH₂CH₃)-、*-CH₂-N(CH₂F)-、*-C(O)-NH-、*-C(S)-NH-、*-S(O)₂-NH-、*-NH-

CH₂-、*-NH-CF₂-、*-NH-C(O)-、*-NH-C(S)-、*-NH-S(O)₂-、



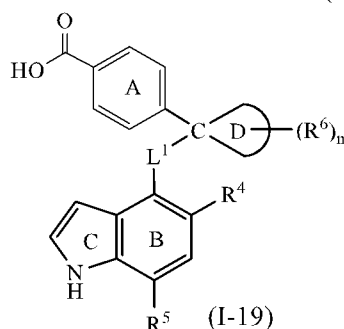
和

，更优选*-CH₂-NH-、*-CD₂-NH-、*-C(CH₃)₂-NH-、*-C(O)-NH-和



，其中用*标识的键连接至苯基环B。

18. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有式(I-19)的结构：



其中：

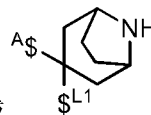
L¹选自*-CR^{4a}R^{4b}-NR^{4c}-和*-C(O)-NR^{4c}-，其中用*标识的键连接至苯基环B；

R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自H和氘；

R^{4c}为H；

R⁴选自-O-C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基，其中所述-O-C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基各自任选地被1、2、3或更多个D取代；

R⁵选自C₁₋₆烷基；



环 D 为 C₄₋₆ 环烷基或 5-8 元桥杂环烷基, 优选环己烷或
点, \$L^1\$ 为与 L¹ 的连接点;

R⁶ 选自:

各自任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个独立地选自卤素、OH、NH₂ 和 CN 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基和 C₂₋₆ 炔基,

-C₁₋₆ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₆ 烷基,

C₃₋₆ 环烷基和-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基取代,

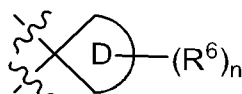
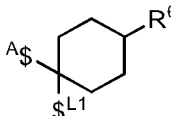
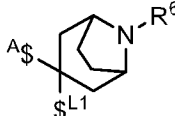
4-7 元杂环烷基和-C₁₋₆ 亚烷基-4-7 元杂环烷基, 其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基的取代基取代, 以及

-NH(4-7 元杂环烷基); 以及

n 为 1;

优选地, L¹ 选自 *-CH₂-NH-、*-CD₂-NH-和*-C(O)-NH-, 其中用*标识的键连接至苯基环 B; 和/

或

或



 优选地, 部分为 或 , 其中, \$A\$ 为与环 A 的连接点, \$L^1\$ 为与 L¹ 的连接点; 和/或

优选地, R⁴ 选自 -O-C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 -O-C₁₋₄ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基各自任选地被 1、2、3 或更多个 D 取代; 更优选地, R⁴ 选自 -O-C₁₋₂ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 -O-C₁₋₂ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基各自任选地被 1、2、3 或更多个 D 取代; 和/或

优选地, R⁵ 选自 C₁₋₄ 烷基, 更优选 C₁₋₂ 烷基; 和/或

更优选地, R⁴ 为 -O-CH₃、-O-CD₃、或环丙基, 并且 R⁵ 为甲基; 和/或

优选地, R⁶ 选自:

任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个独立地选自卤素、OH、NH₂ 和 CN 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基和各自 C₂₋₄ 炔基,

-C₁₋₄ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH(4-6 元杂环烷基),

C₃₋₆ 环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代,

4-7 元杂环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-4-7 元杂环烷基, 其中所述 4-7 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代;

更优选地, R⁶ 选自:

各自任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个独立地选自卤素、OH 和 CN 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基和 C₂₋₄ 炔基,

-C₁₋₄ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH(4-6 元杂环烷基),

C₃₋₆ 环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素和 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代,

4-6 元杂环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-4-6 元杂环烷基, 其中所述 4-6 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、CN 和 C₁₋₄ 烷基的取代基取代, 并且

其中以上所述卤代或卤素在每次出现时独立地选自 F 和 Cl;

更优选地, R⁶ 选自:

C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₁₋₄ 卤代烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN、C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₄ 亚烷基-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH(4-6 元杂环烷基),

C₃₋₆ 环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代,

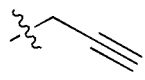
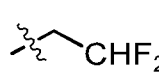
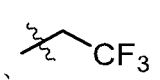
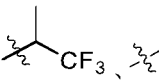
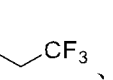
4-6 元杂环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-4-6 元杂环烷基, 其中所述 4-6 元杂环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、卤素、CN 和 C₁₋₄ 烷基的取代基取代, 并且

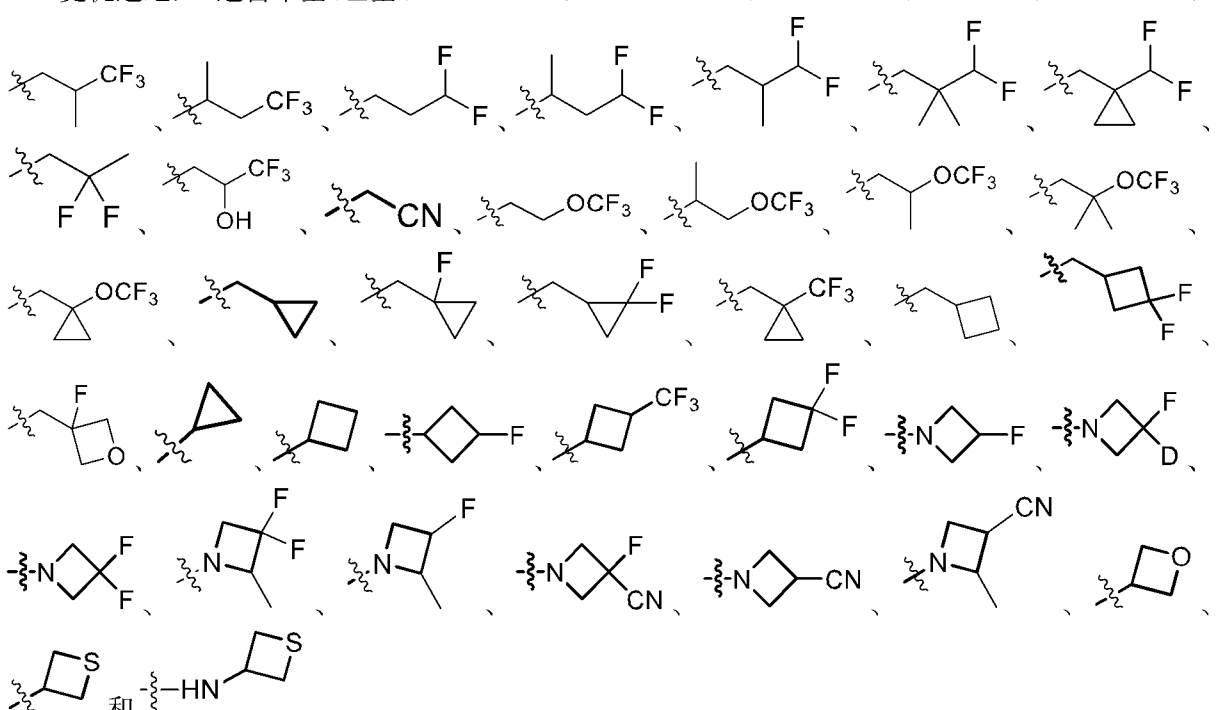
其中以上所述卤代或卤素在每次出现时独立地选自 F 和 Cl;
更优选地, R⁶ 选自:

C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、-C₁₋₄ 氟烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN、C₂₋₄ 炔基、-NH(具有 1 个 O 或 S 杂原子的 4-6 元杂环烷基),

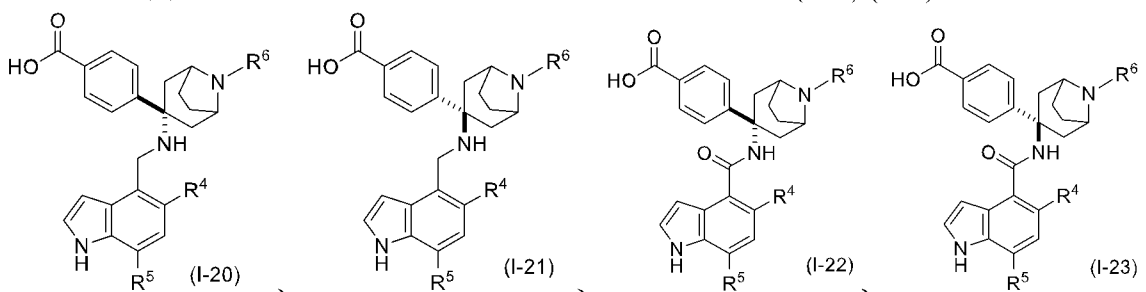
C₃₋₆ 环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基在每次出现时独立地任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自 F、C₁₋₄ 氟烷基和 C₁₋₄ 氟烷氧基的取代基取代, 以及

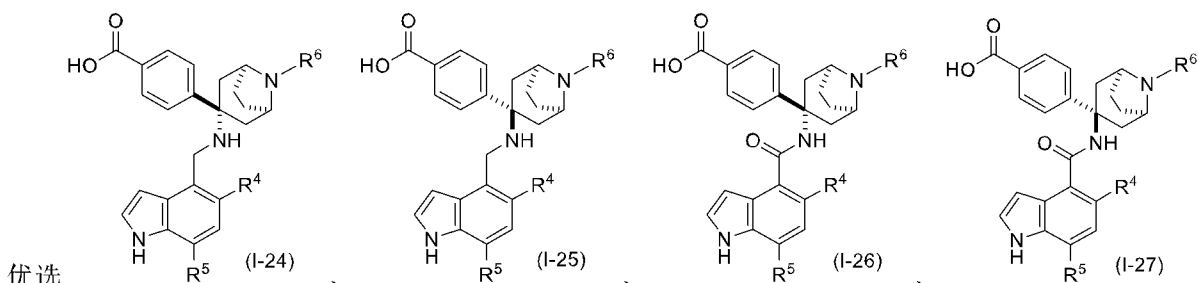
4-6 元杂环烷基和-C₁₋₄ 亚烷基-4-6 元杂环烷基, 其中所述 4-6 元杂环烷基在每次出现时独立地为具有 1 个 N 杂原子的 4-6 元杂环烷基并且任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自氘、F、CN 和 C₁₋₄ 烷基的取代基取代;

更优选地, R⁶ 选自甲基、乙基、、、、、、

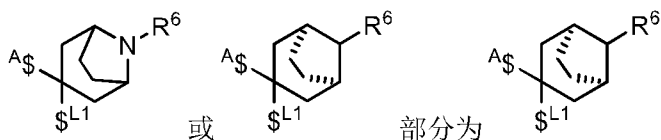


19. 根据权利要求 18 所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-20)-(I-27)之一的结构:





20. 根据权利要求 18 或 19 所述的化合物，其中：



的连接点；和/或

R⁴为-O-CH₃或环丙基，并且R⁵为甲基；和/或

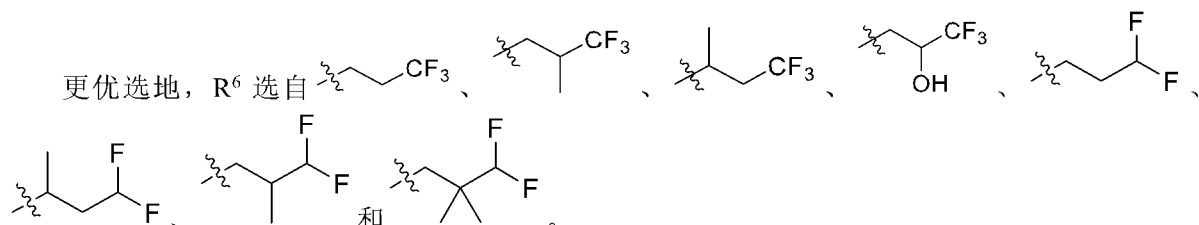
R⁶选自被1、2、3、4或更多个独立地选自卤素和OH的取代基取代的C₁₋₄烷基；

优选地，R⁶选自被1、2、3、4或更多个独立地选自F、Cl和OH的取代基取代的C₁₋₆烷基；

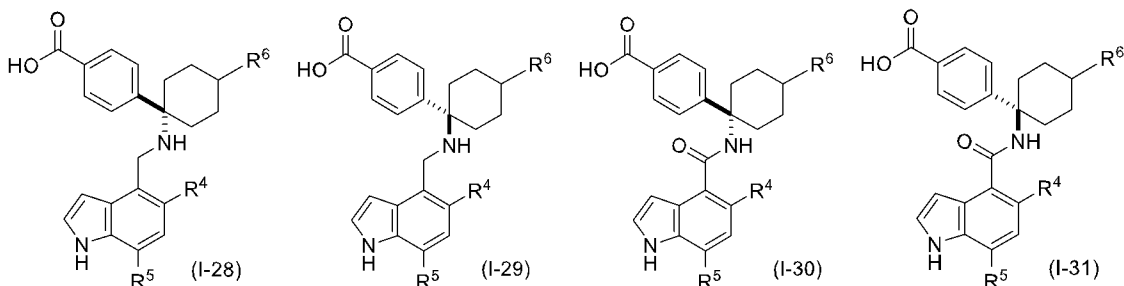
更优选地，R⁶选自被1、2、3、4或更多个独立地选自F和OH的取代基取代的C₁₋₆烷基；

更优选地，R⁶选自被1、2、3或更多个F和0或1个OH取代的C₁₋₆烷基；

更优选地，R⁶选自被1、2、3或更多个F和0或1个OH取代的C₃₋₆烷基；



21. 根据权利要求 18 所述的化合物，其中所述化合物具有式(I-28)-(I-31)之一的结构：



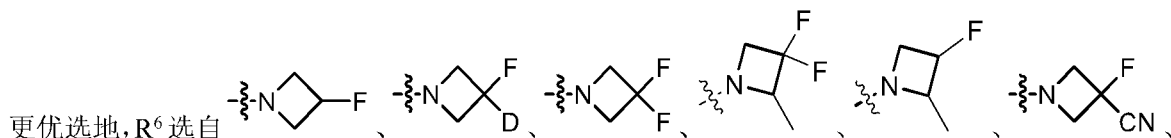
22. 根据权利要求 21 所述的化合物，其中：

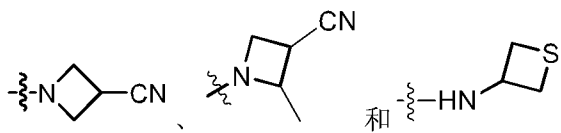
R⁴为-O-CH₃或环丙基，并且R⁵为甲基；和/或

R⁶选自：-NH(4-6元杂环烷基)，以及具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基，其中所述具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基通过N杂原子与分子的其余部分连接并且任选地被1个、2个、3个或更多个独立地选自氘、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基的取代基取代；

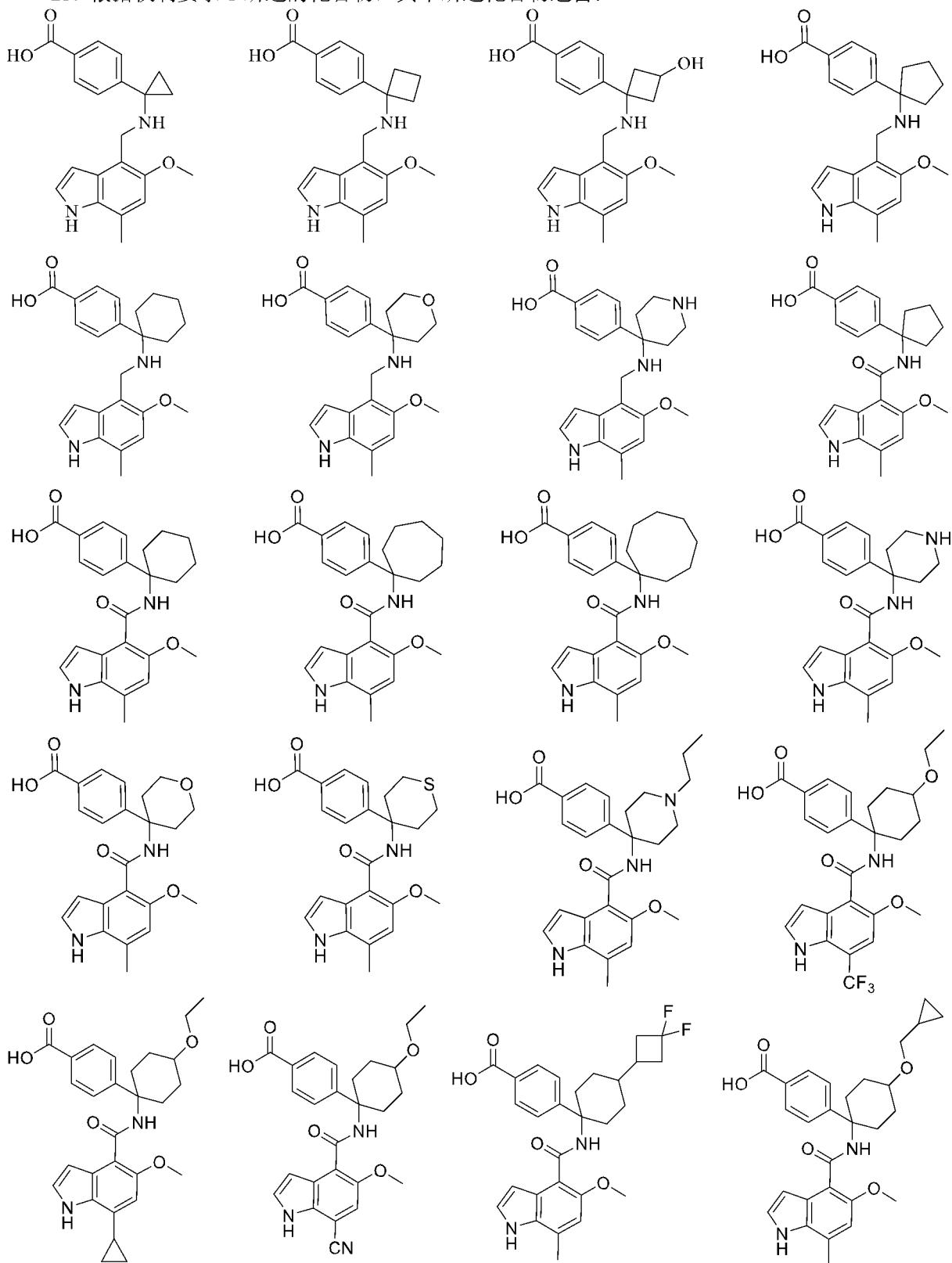
优选地，R⁶选自-NH(4-6元杂环烷基)，以及具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基，其中所述具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基通过N杂原子与分子的其余部分连接并且任选地被1个、2个、3个或更多个独立地选自氘、F、Cl、CN和C₁₋₄烷基的取代基取代；

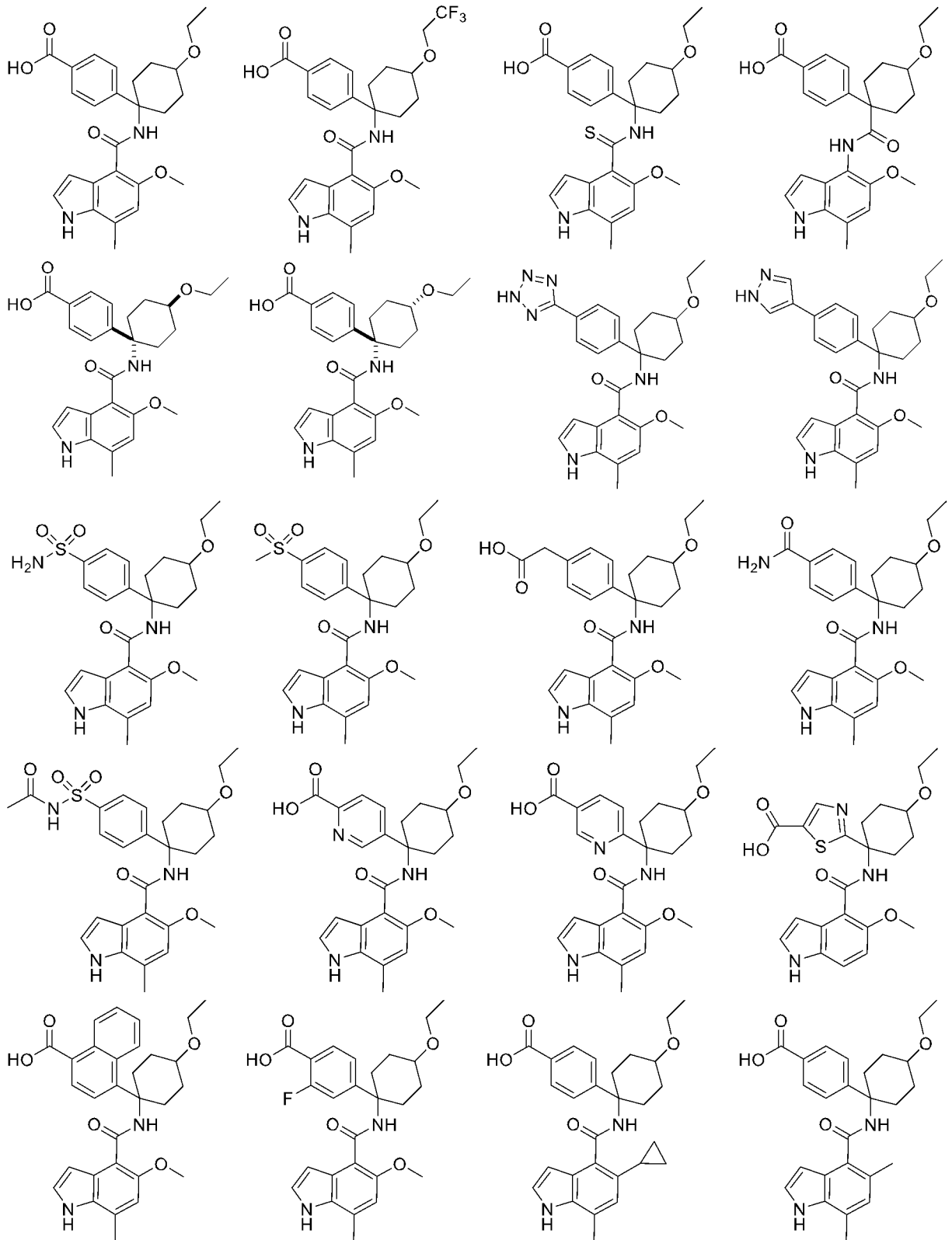
更优选地，R⁶选自-NH(具有1个O或S杂原子的4-6元杂环烷基)，以及具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基，其中所述具有1个N杂原子的4-6元杂环烷基通过N杂原子与分子的其余部分连接并且任选地被1个、2个、3个或更多个独立地选自氘、F、CN和C₁₋₄烷基的取代基取代；

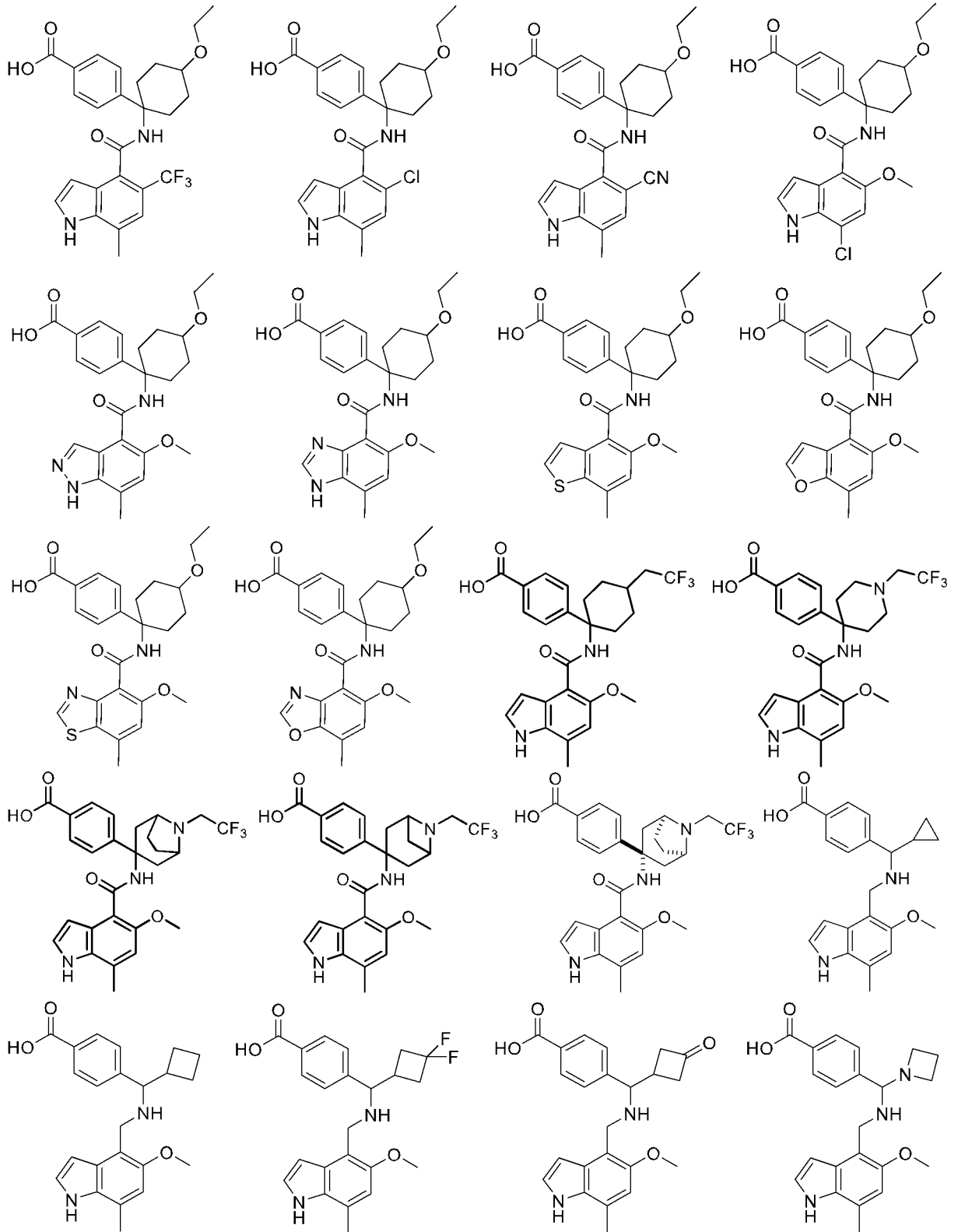


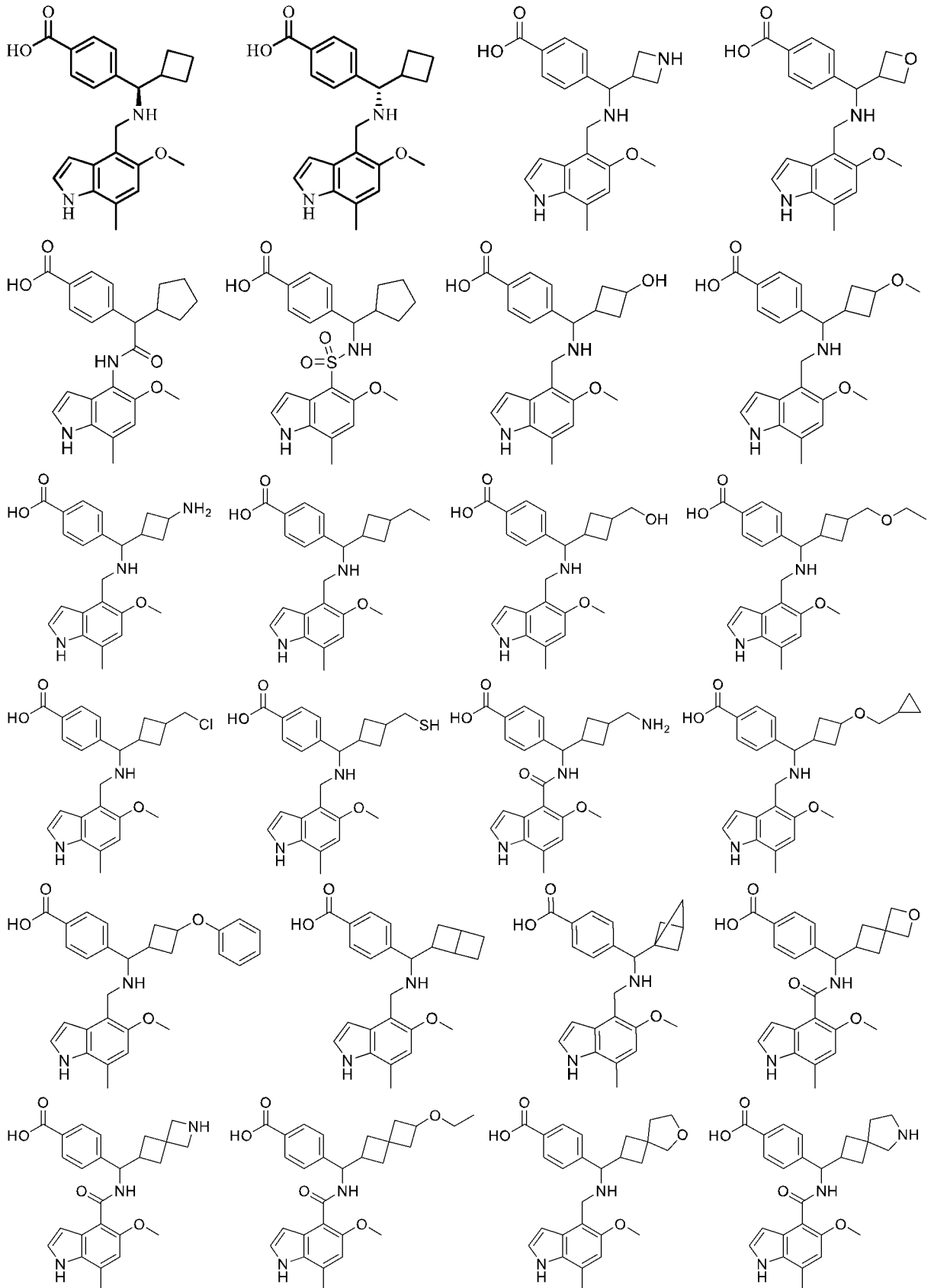


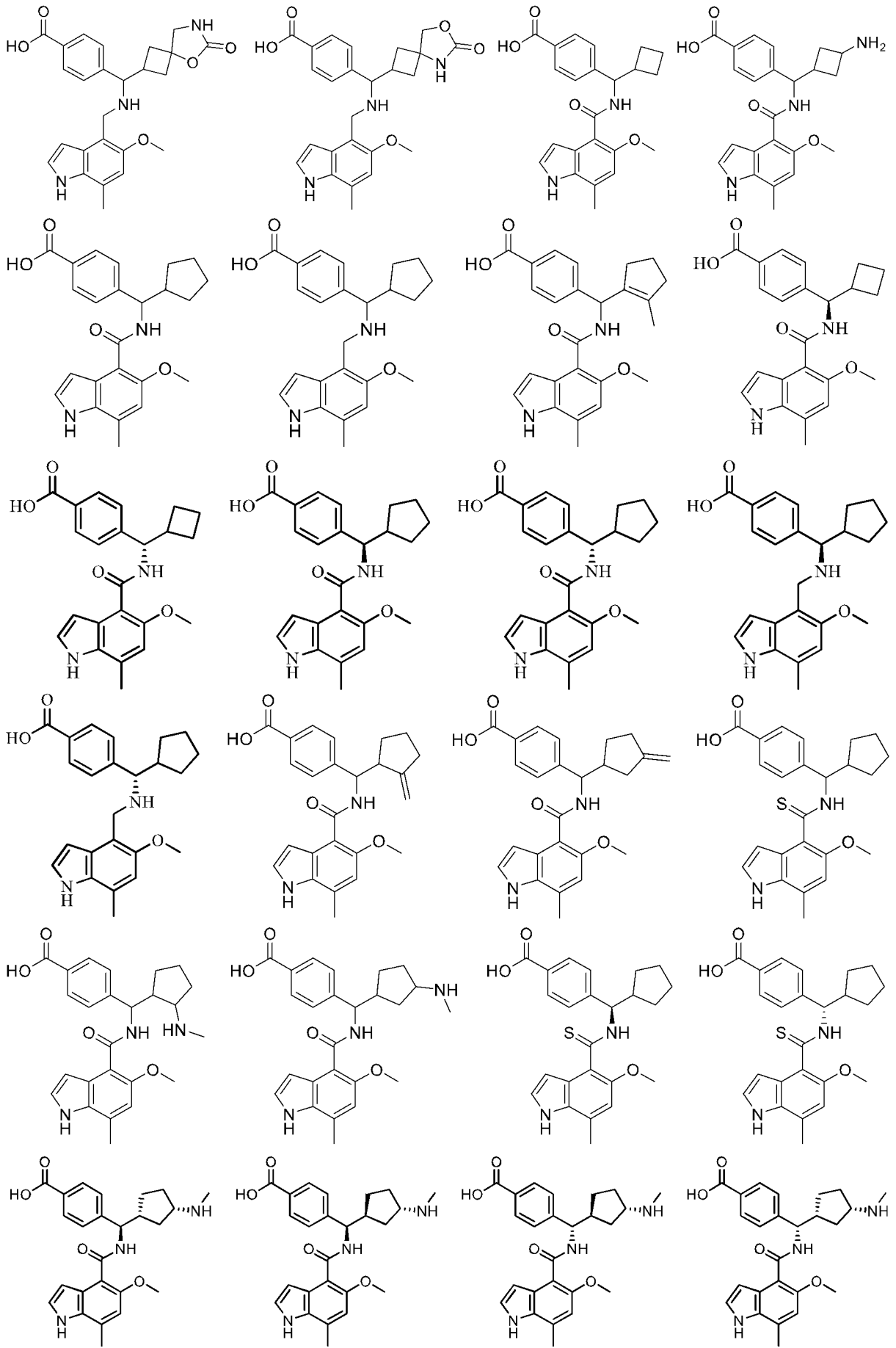
23. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物选自：

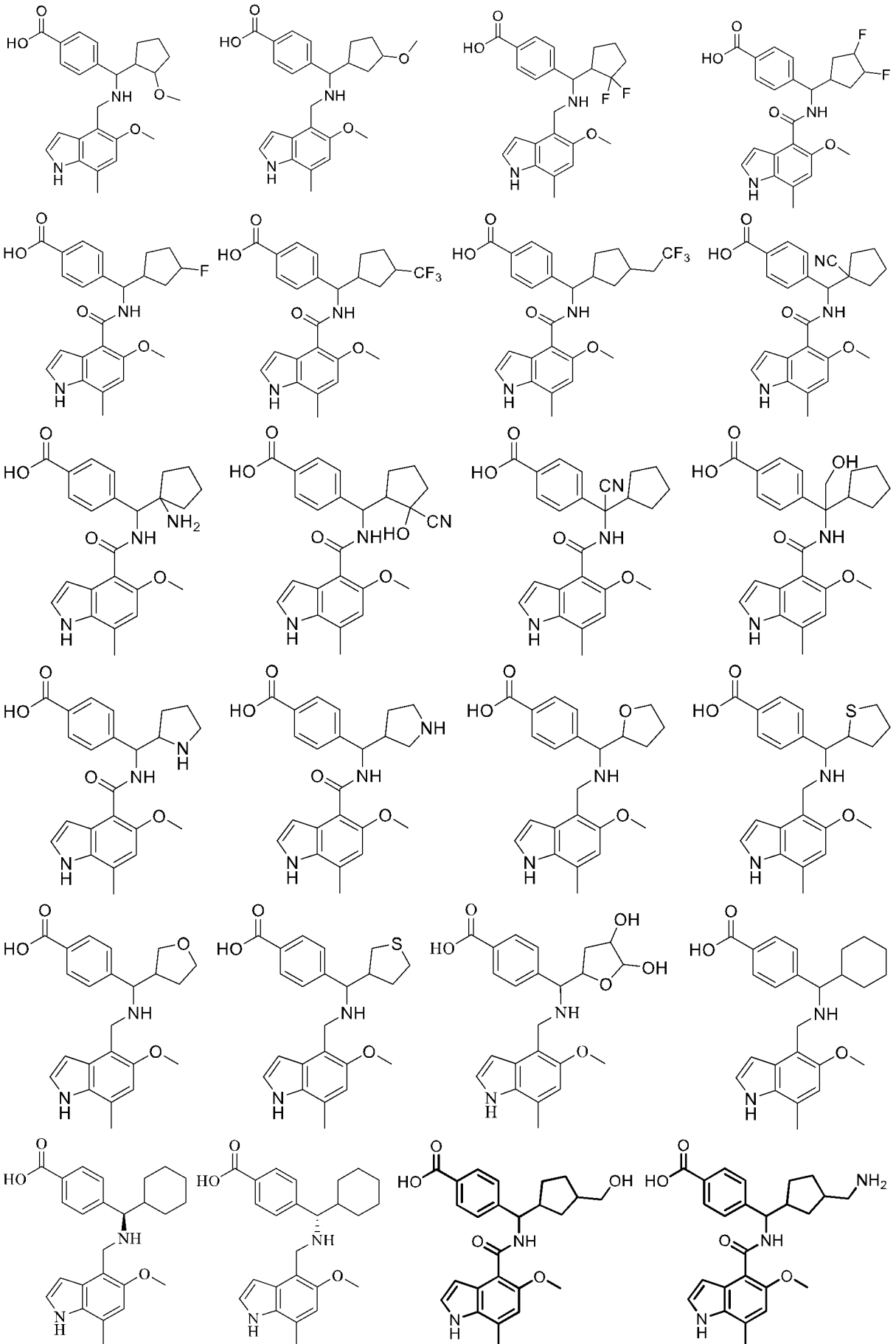


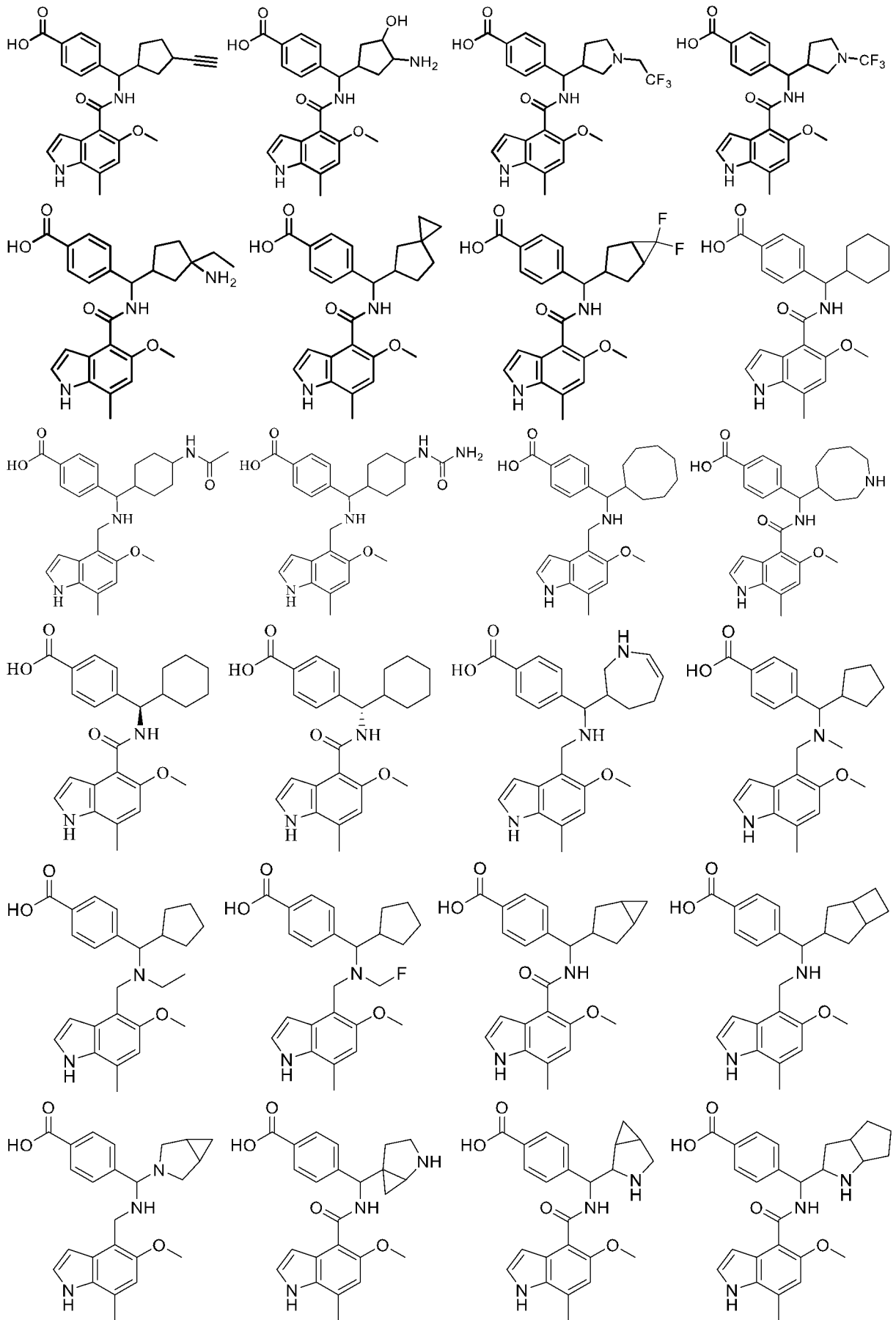


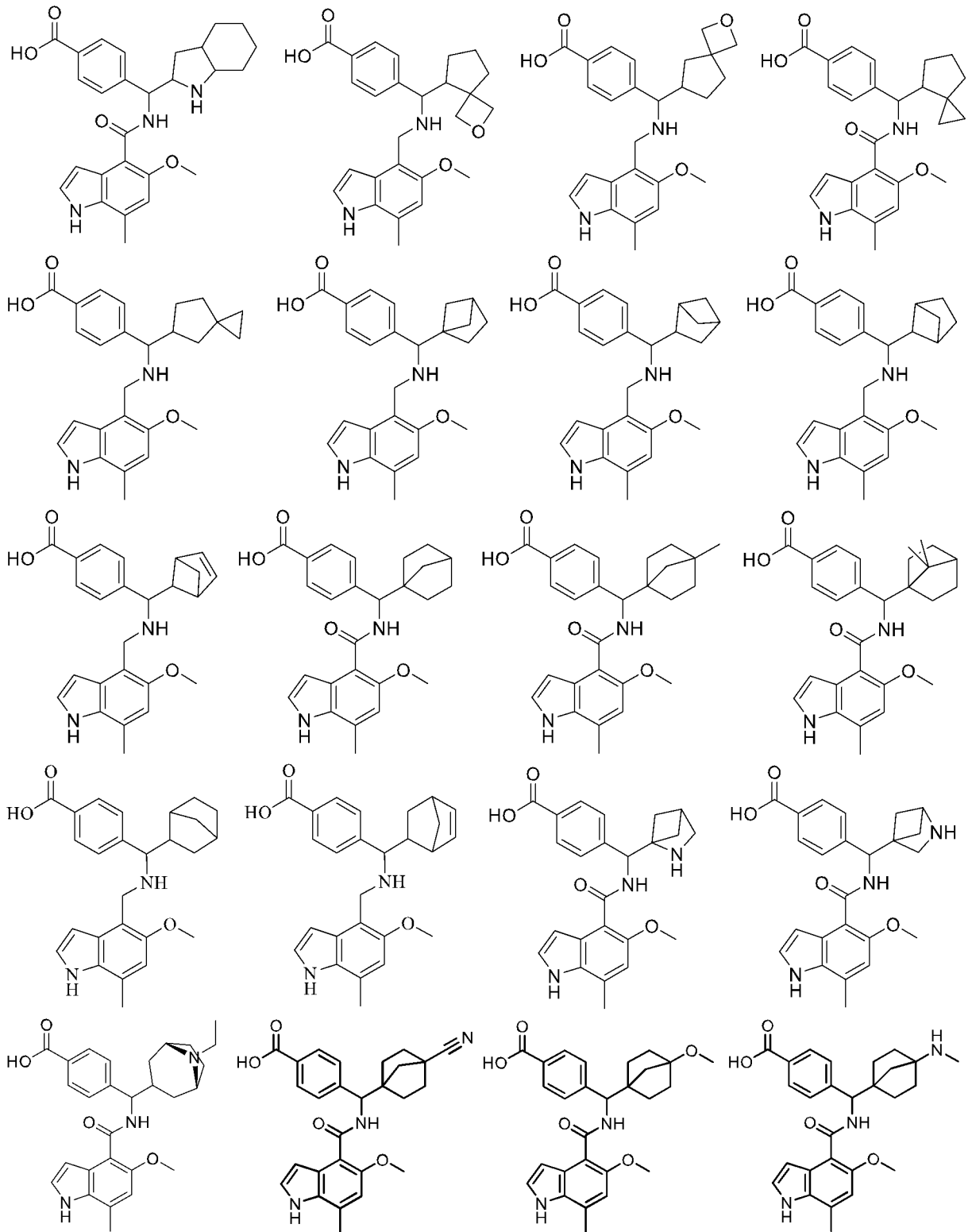


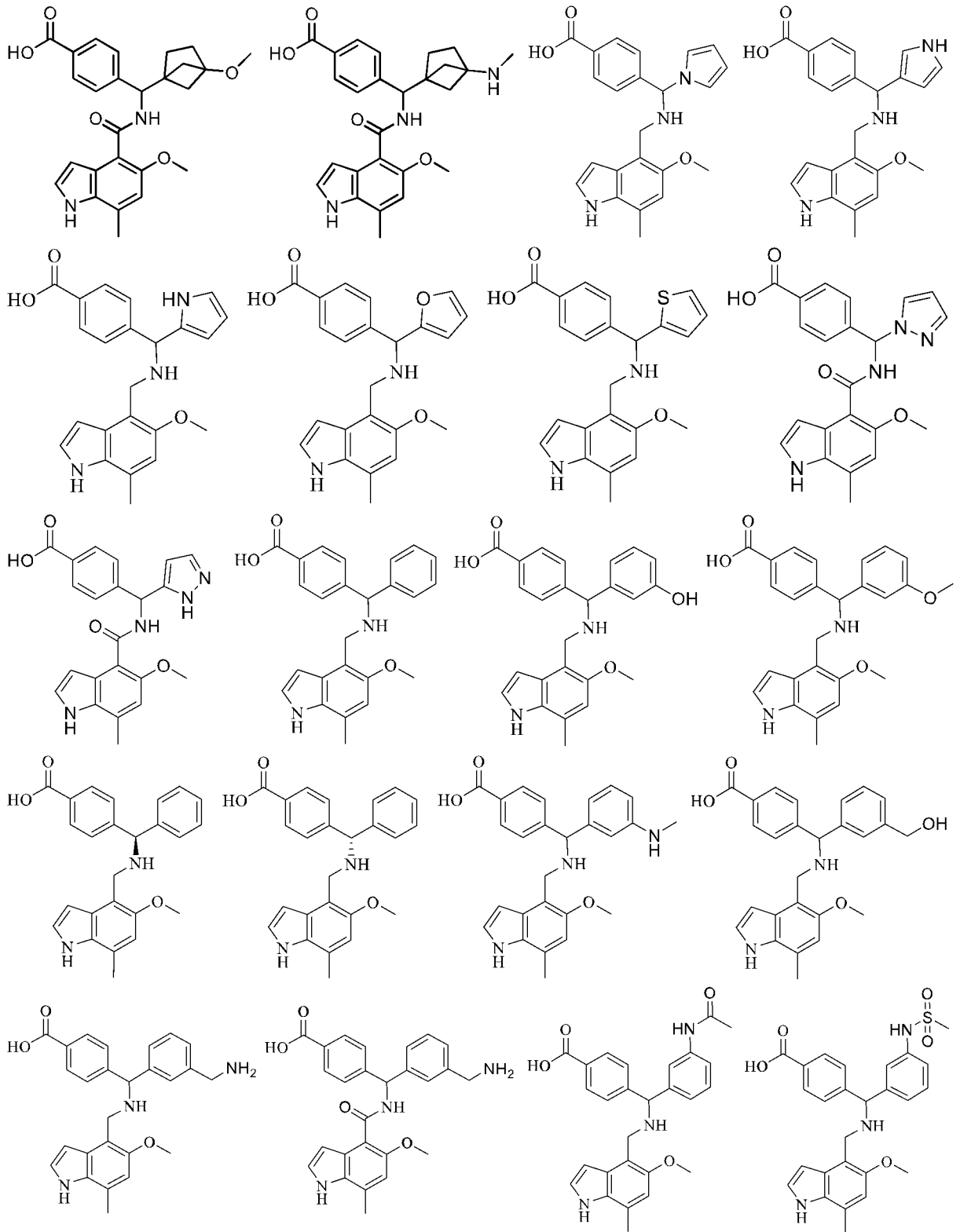


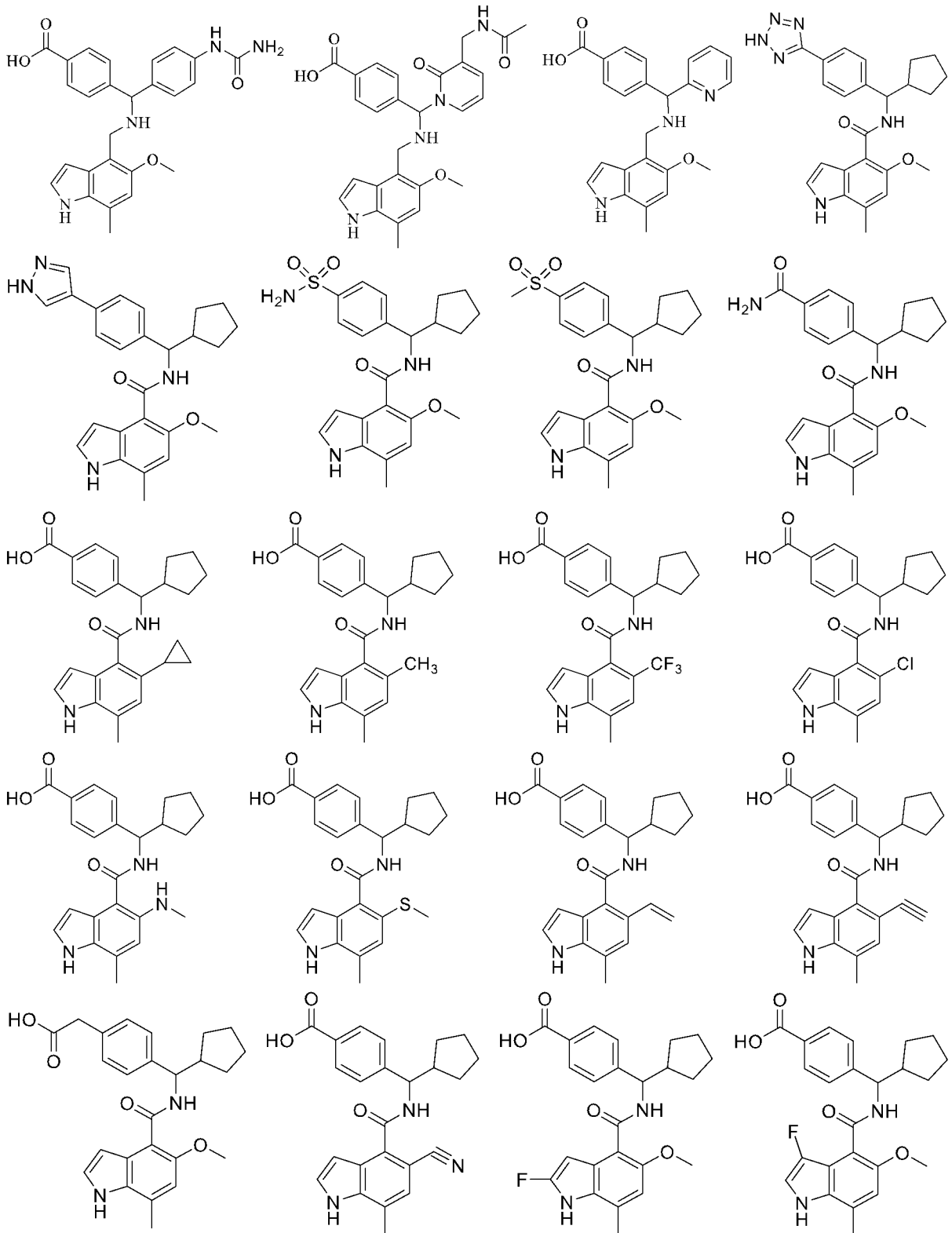


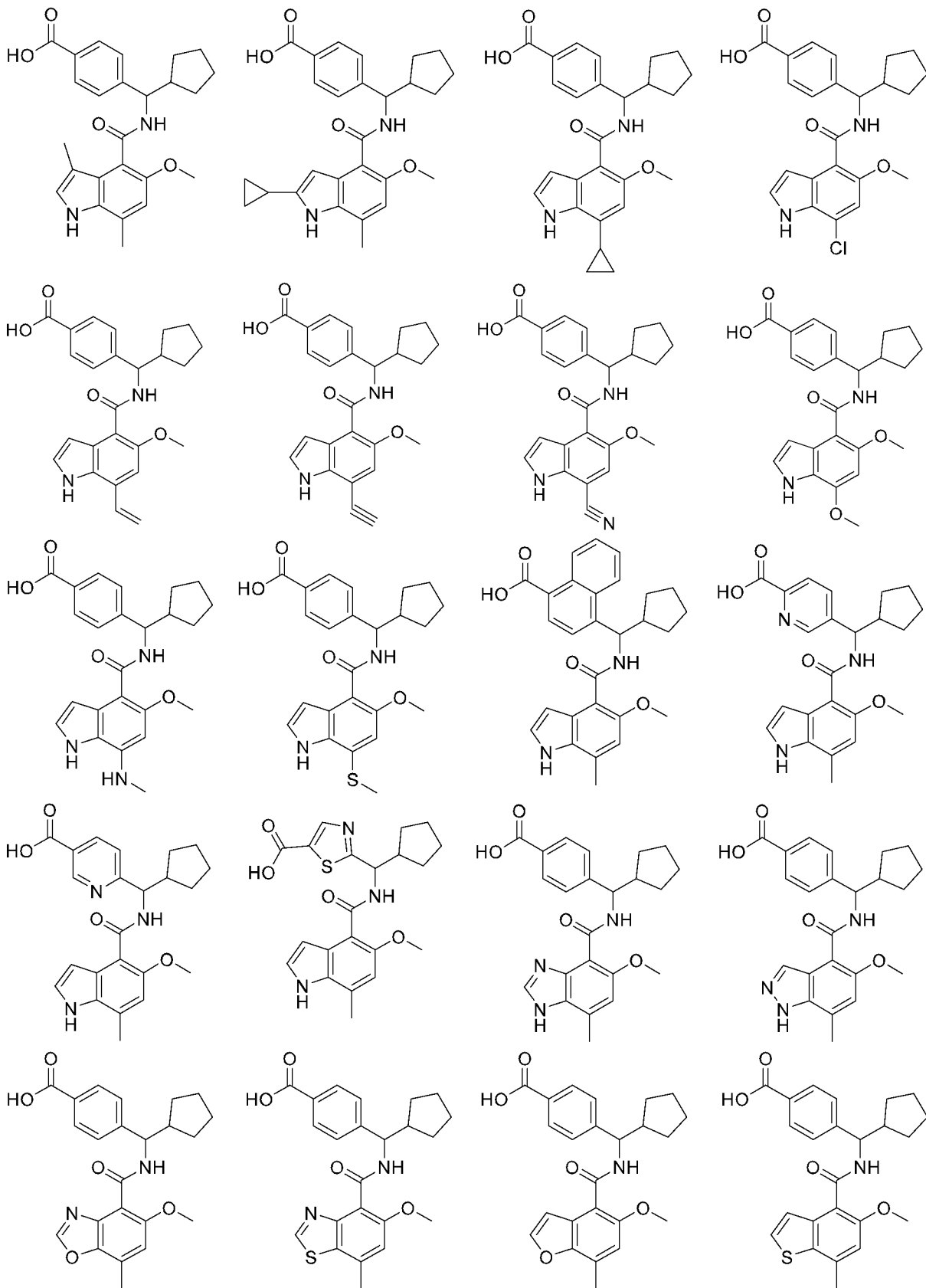


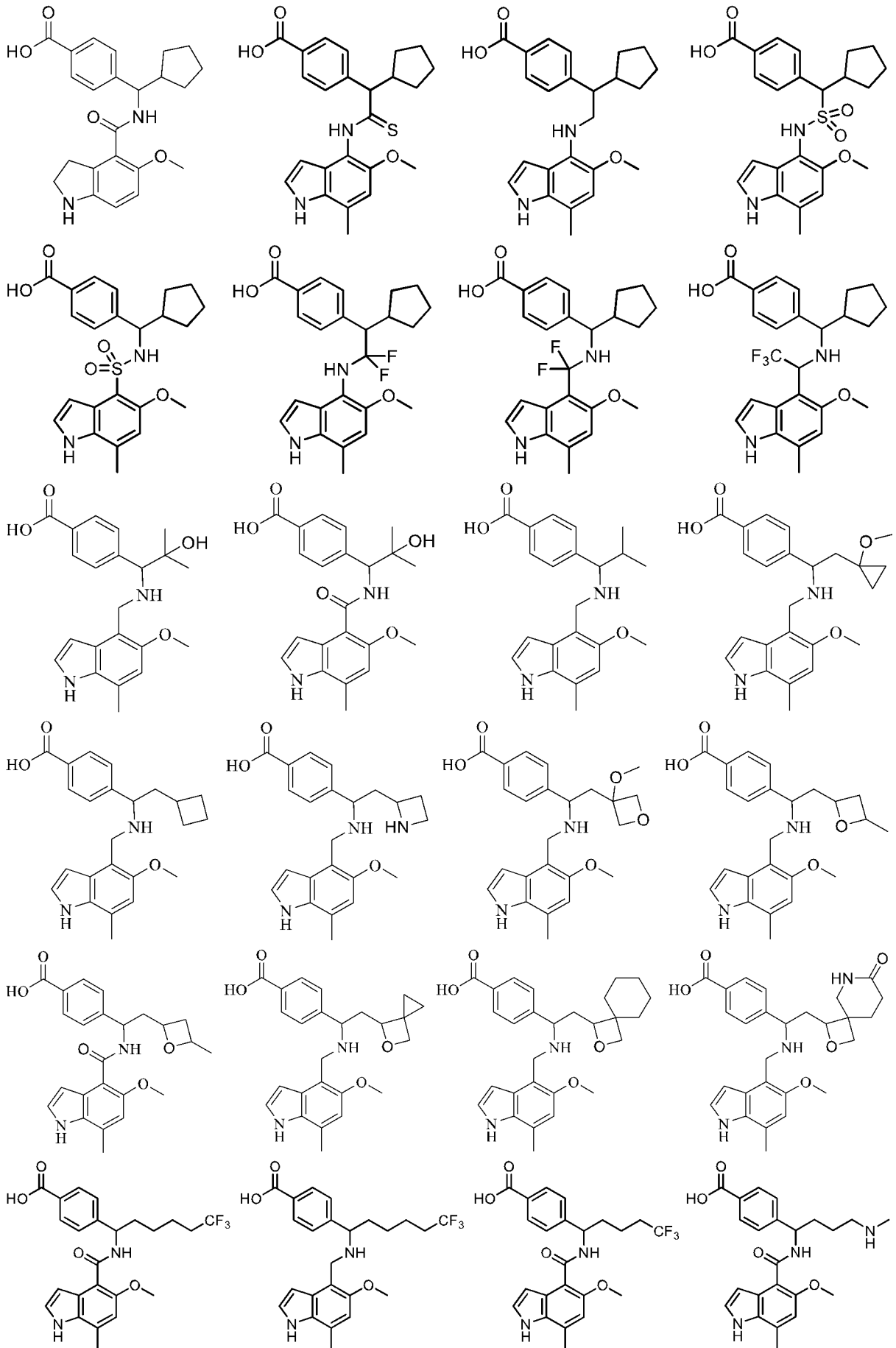


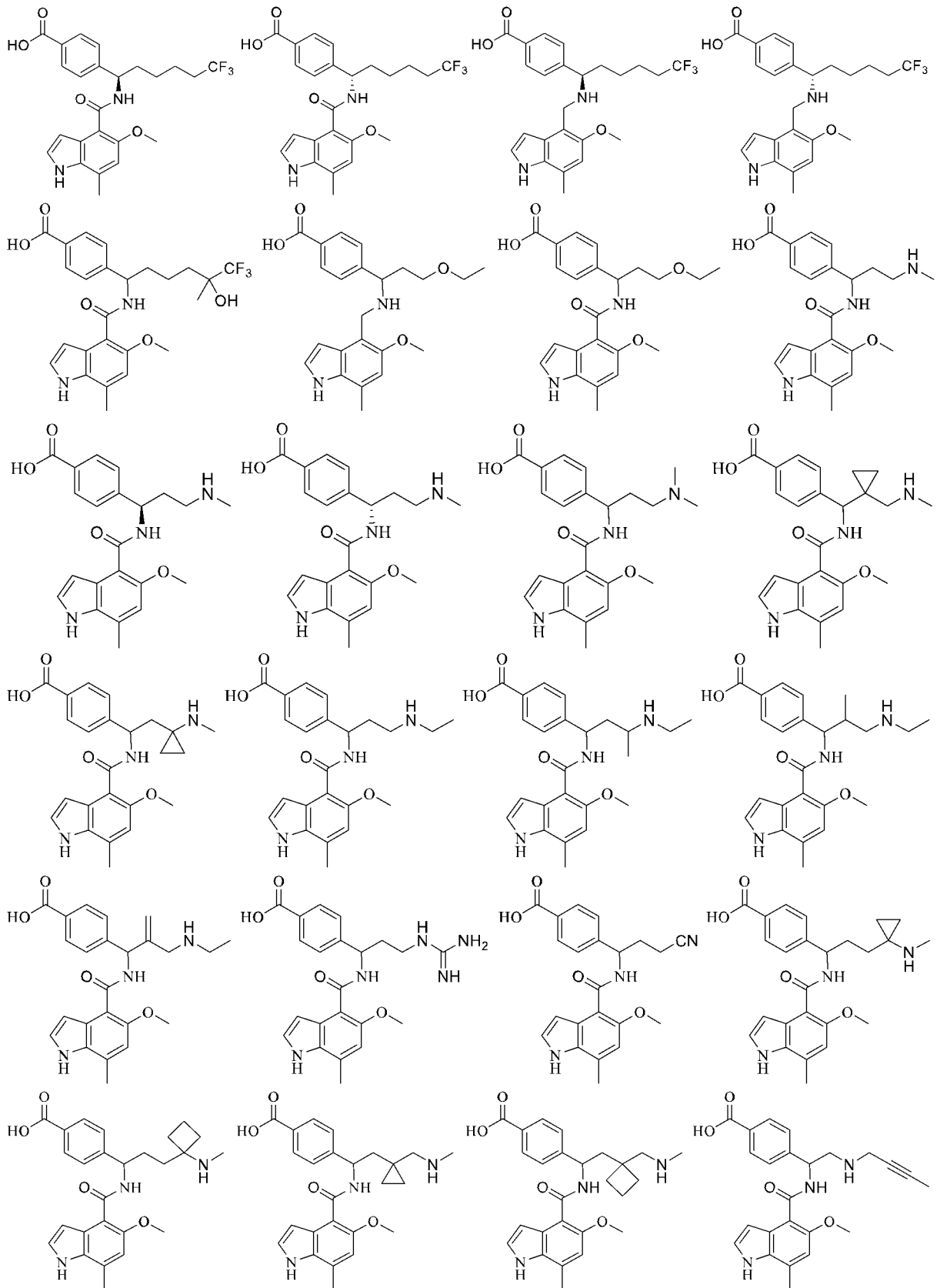


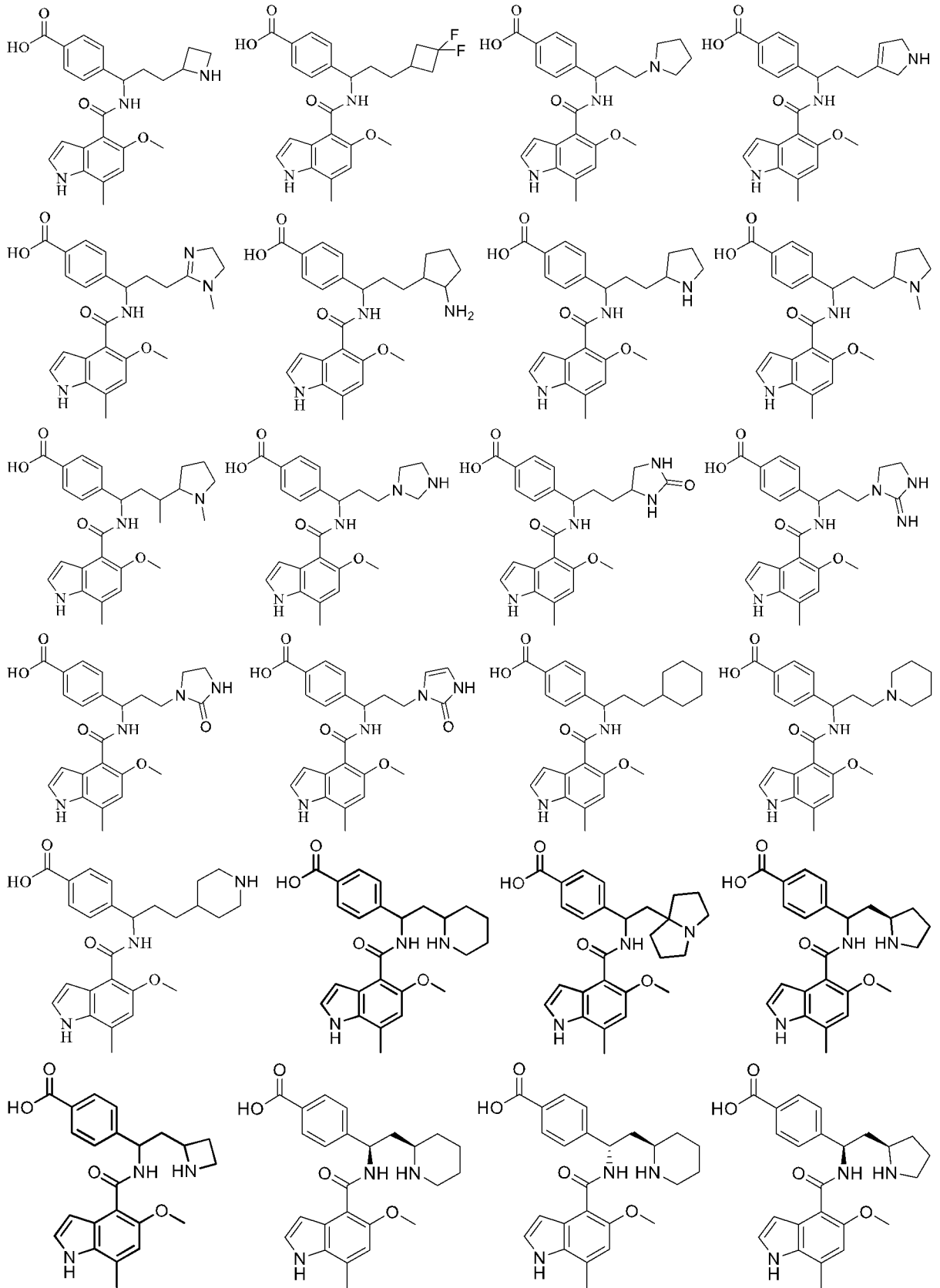


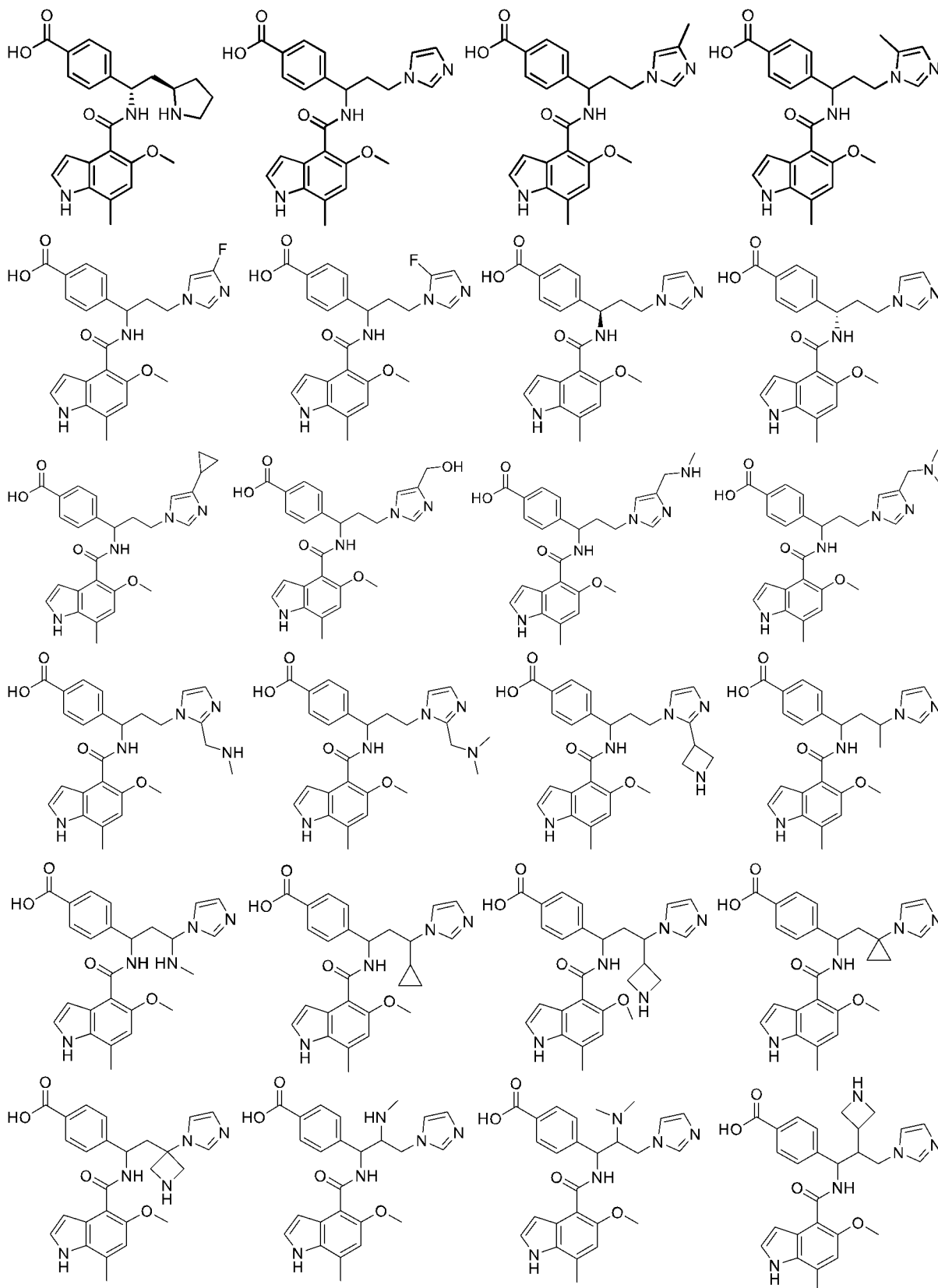


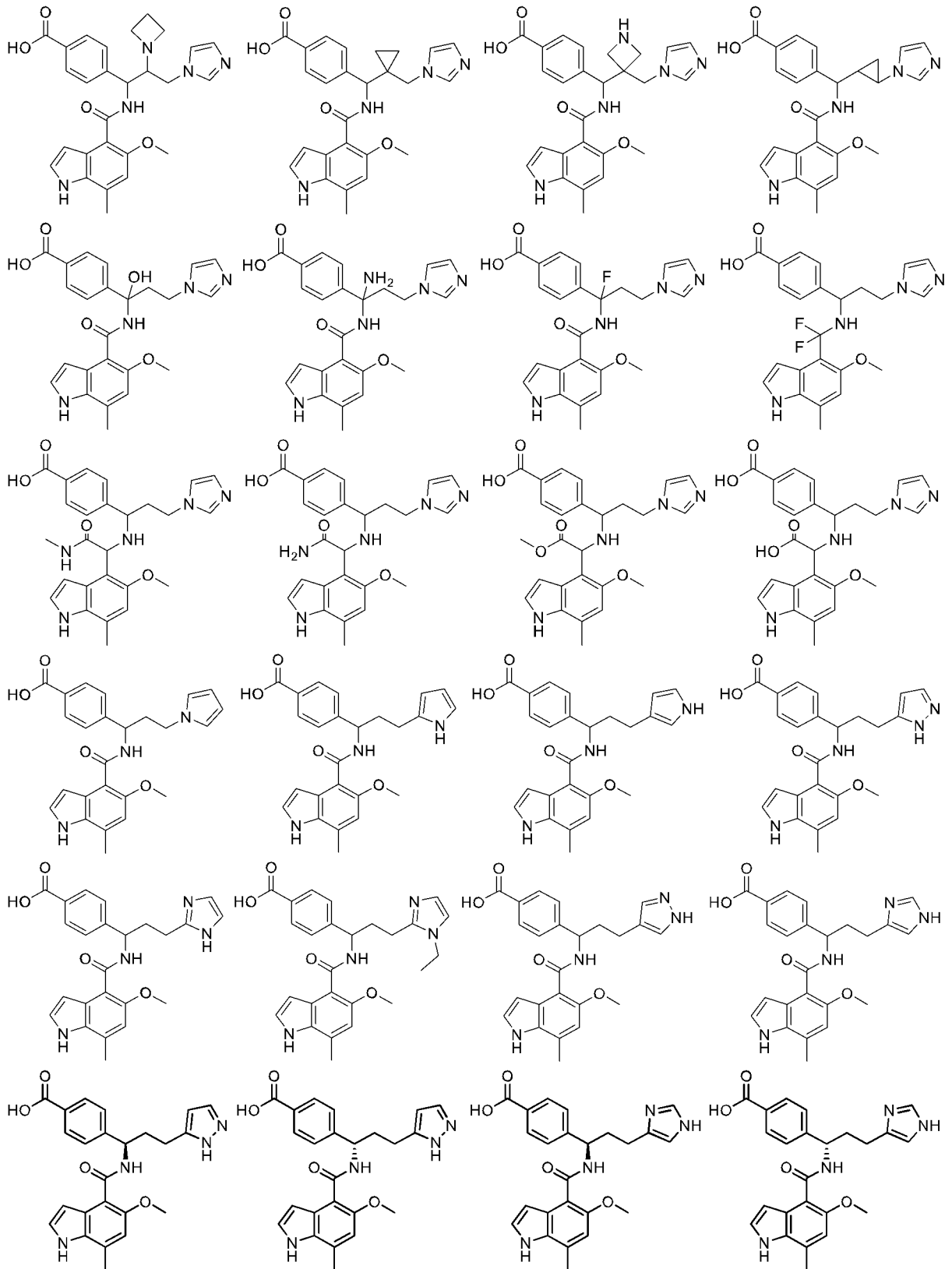


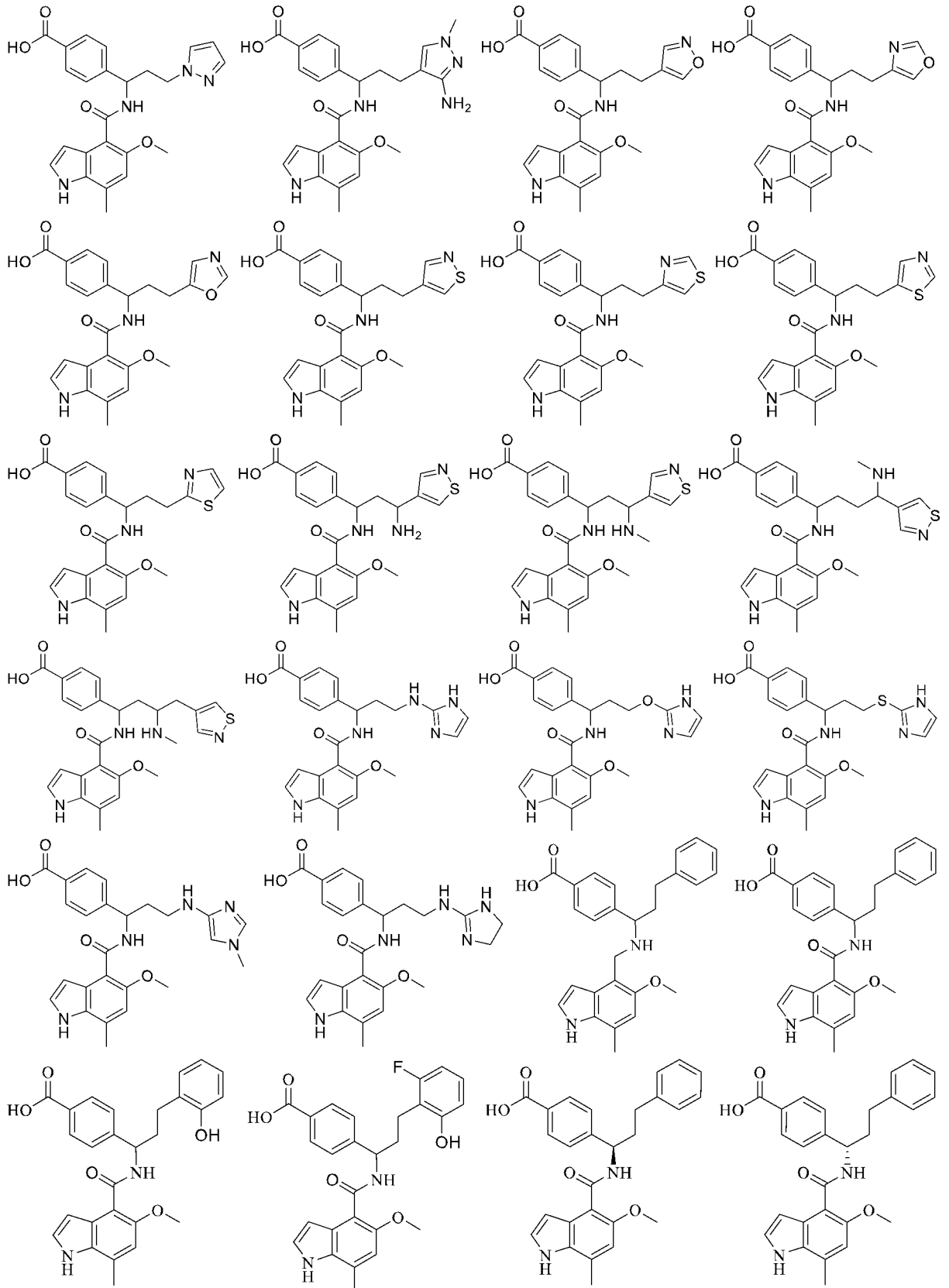


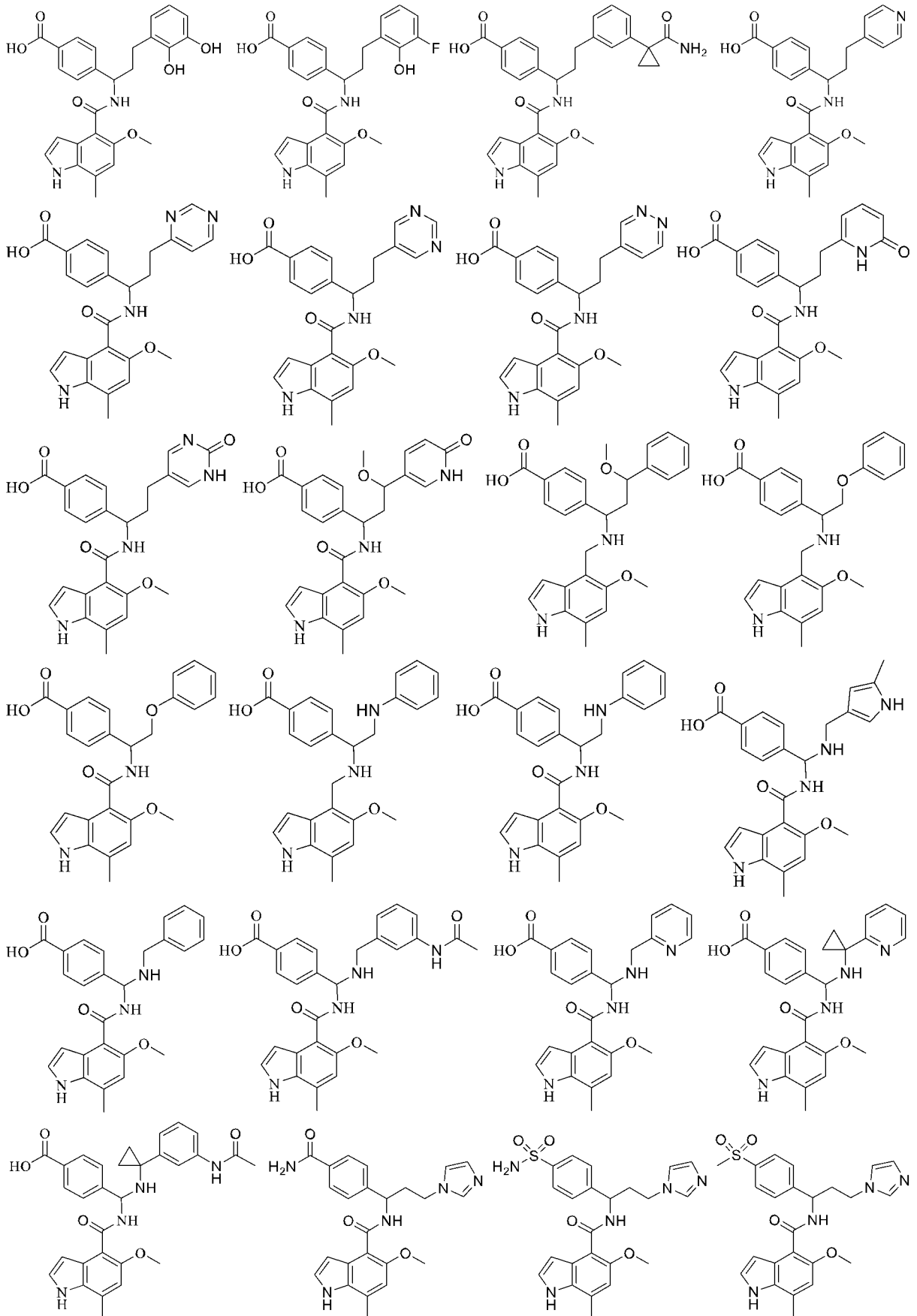


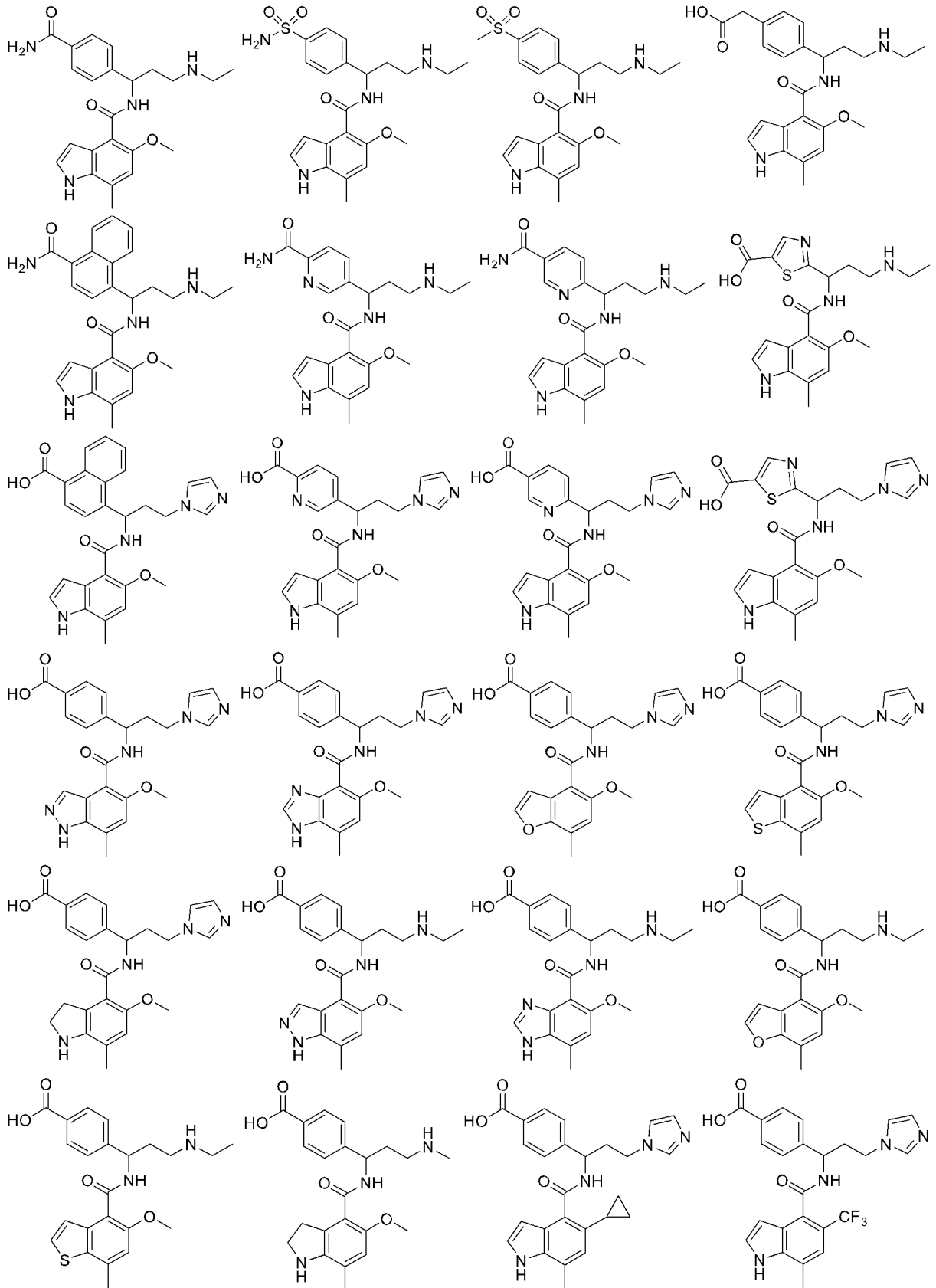


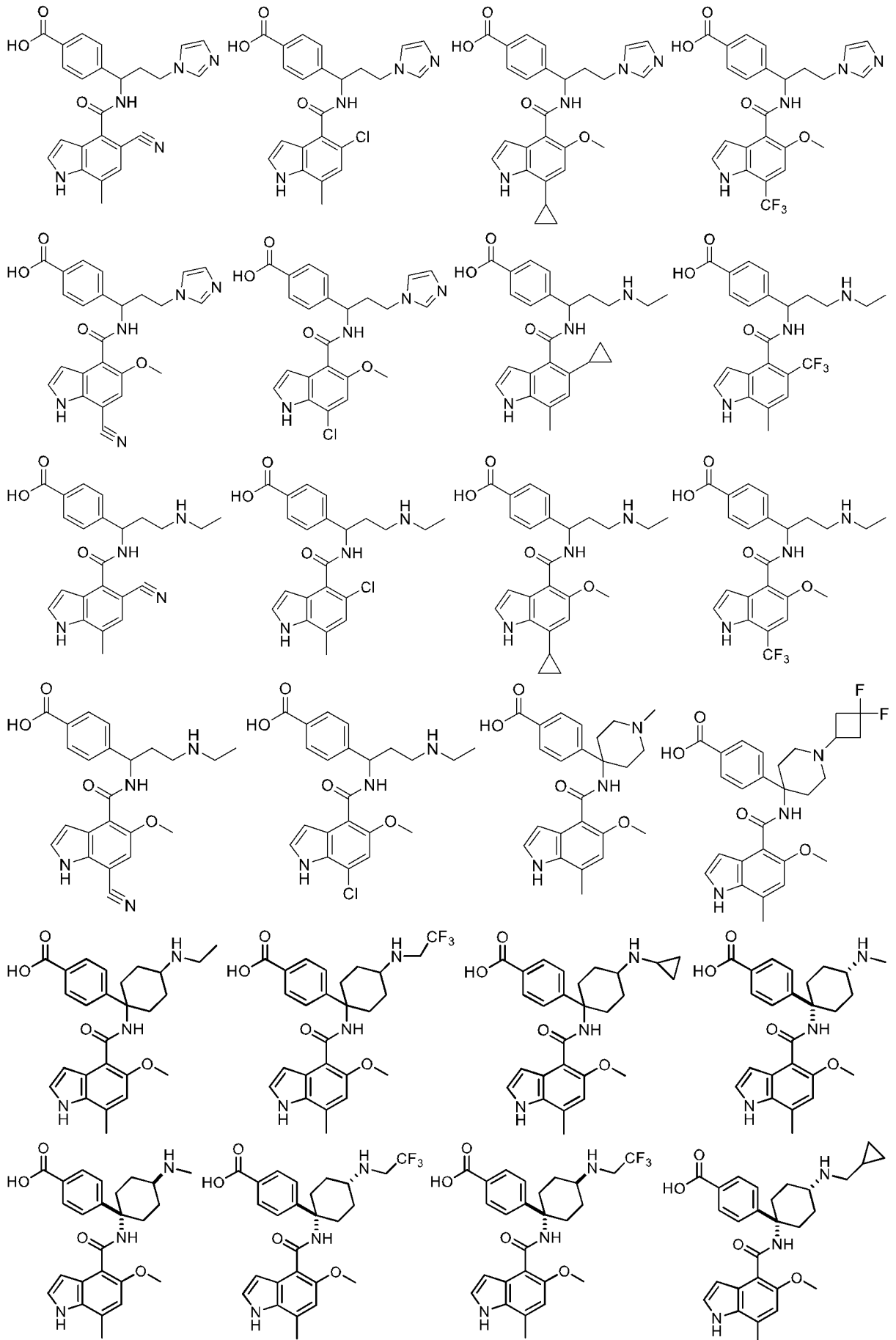


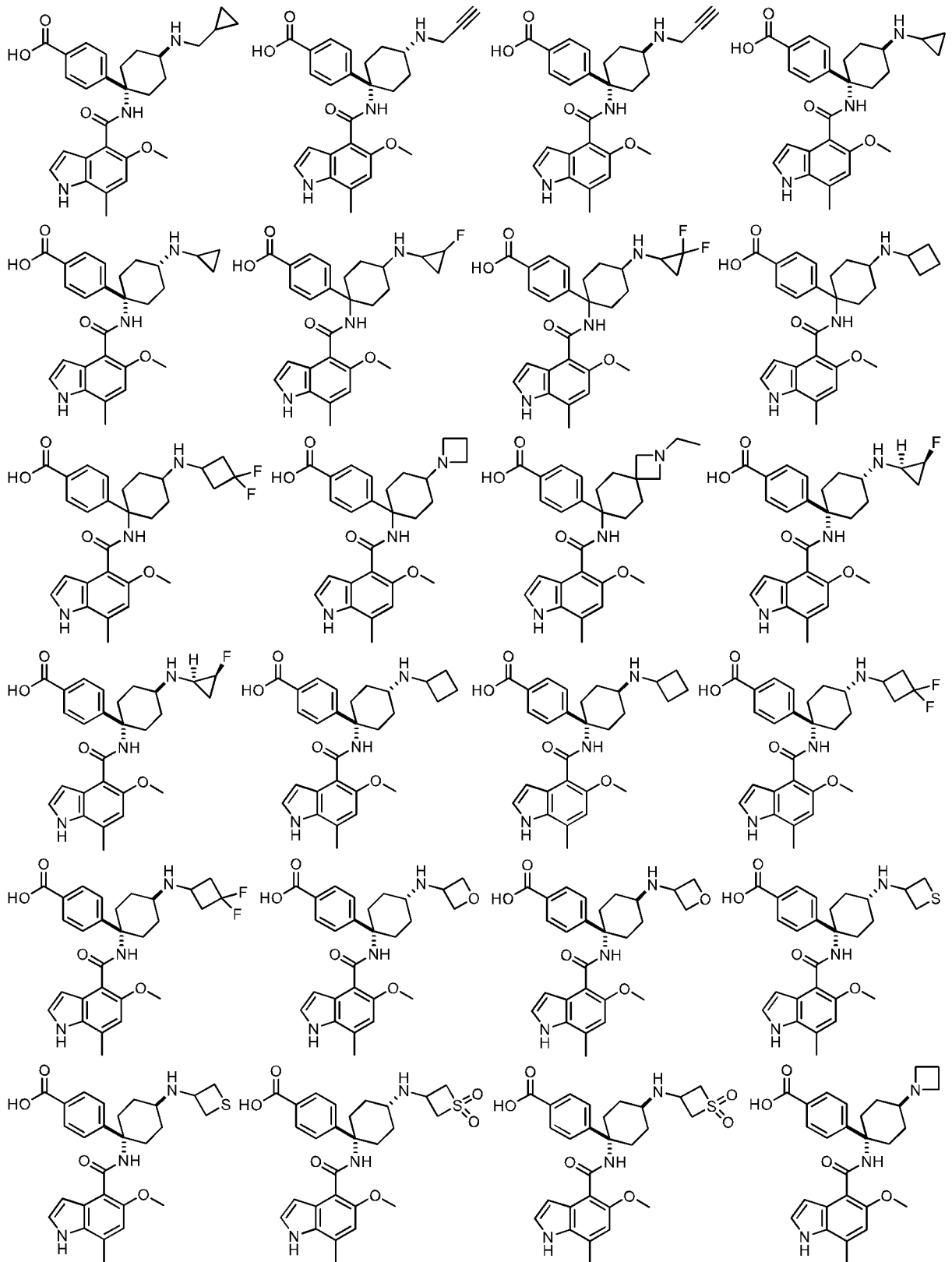


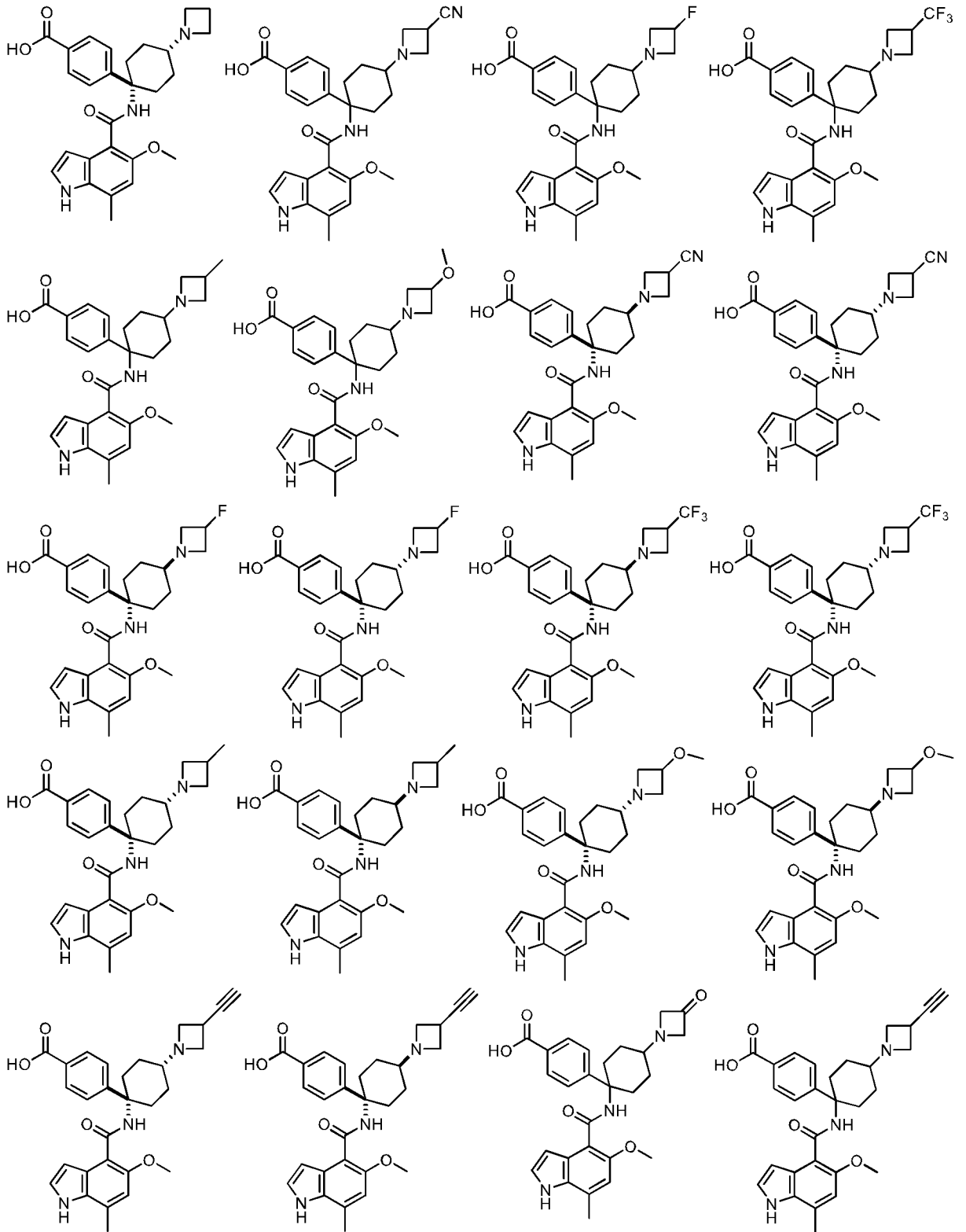


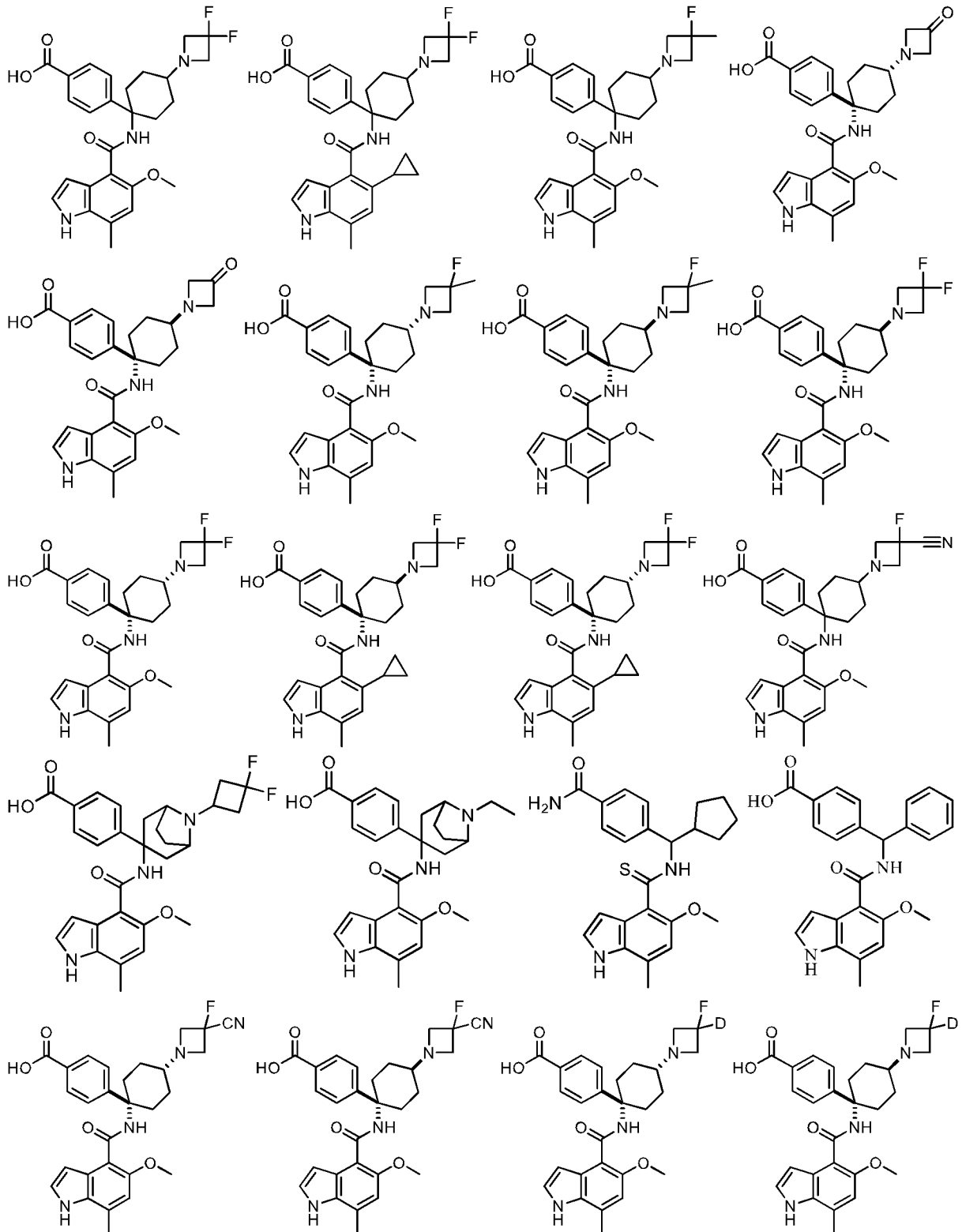


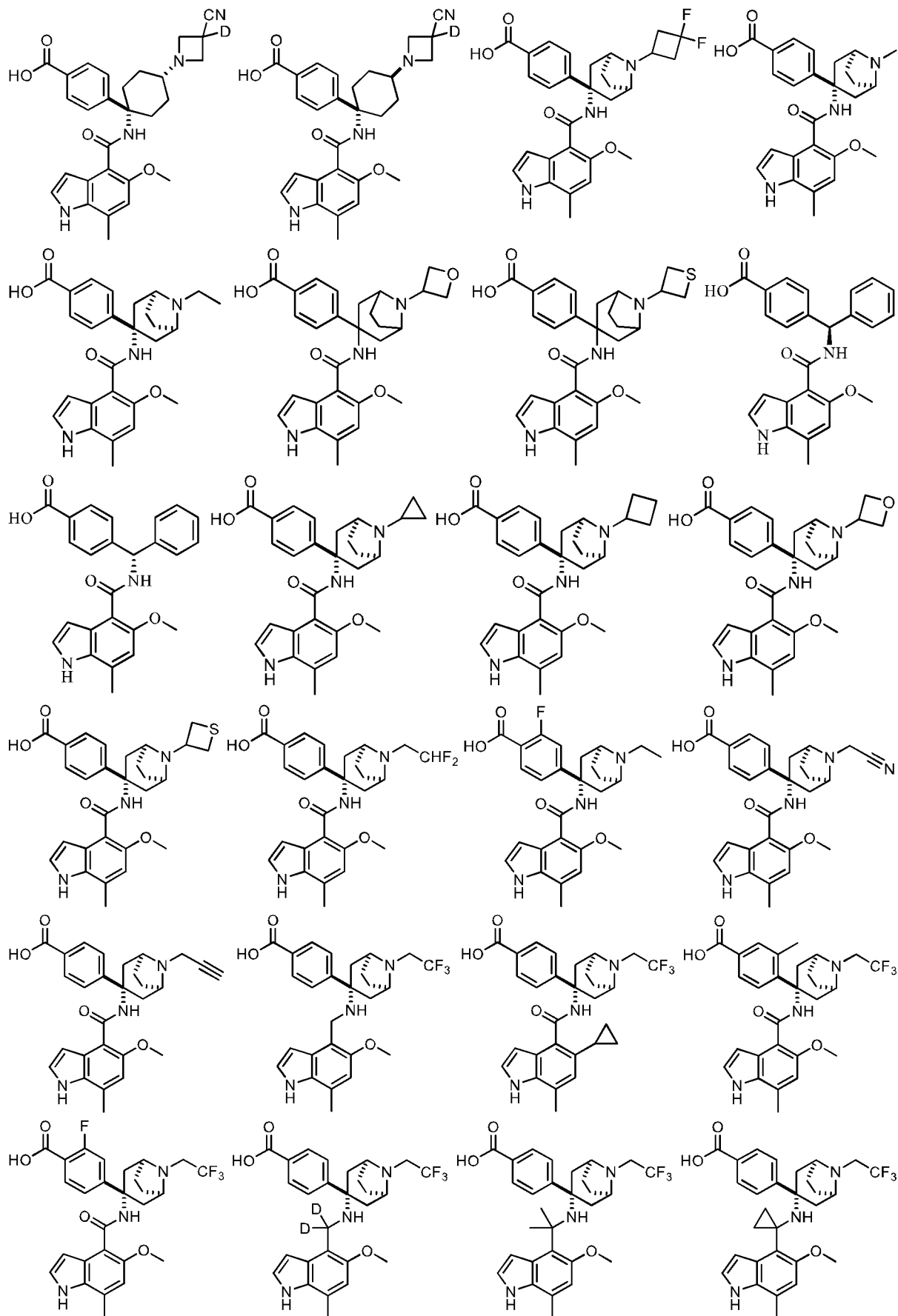


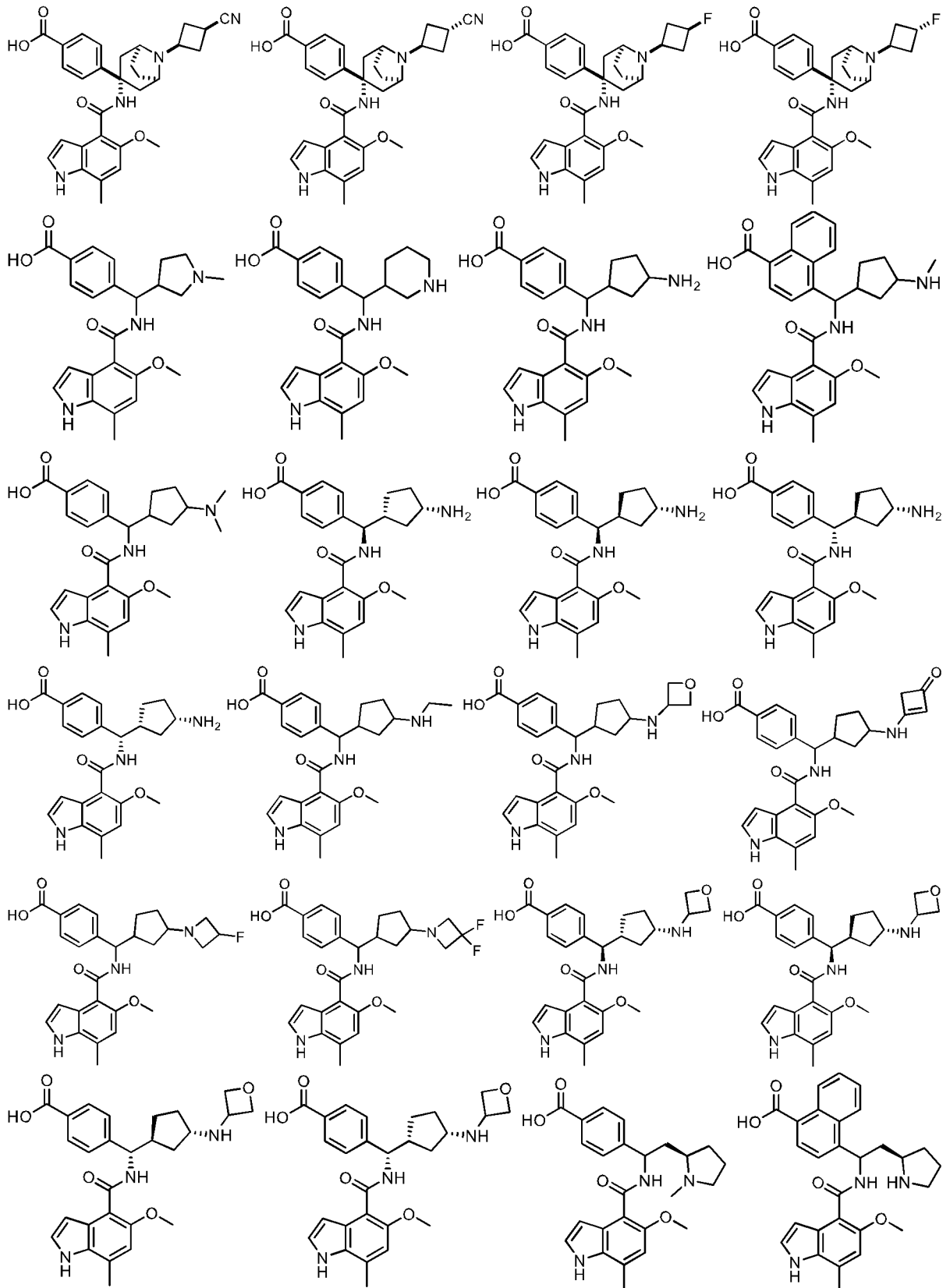


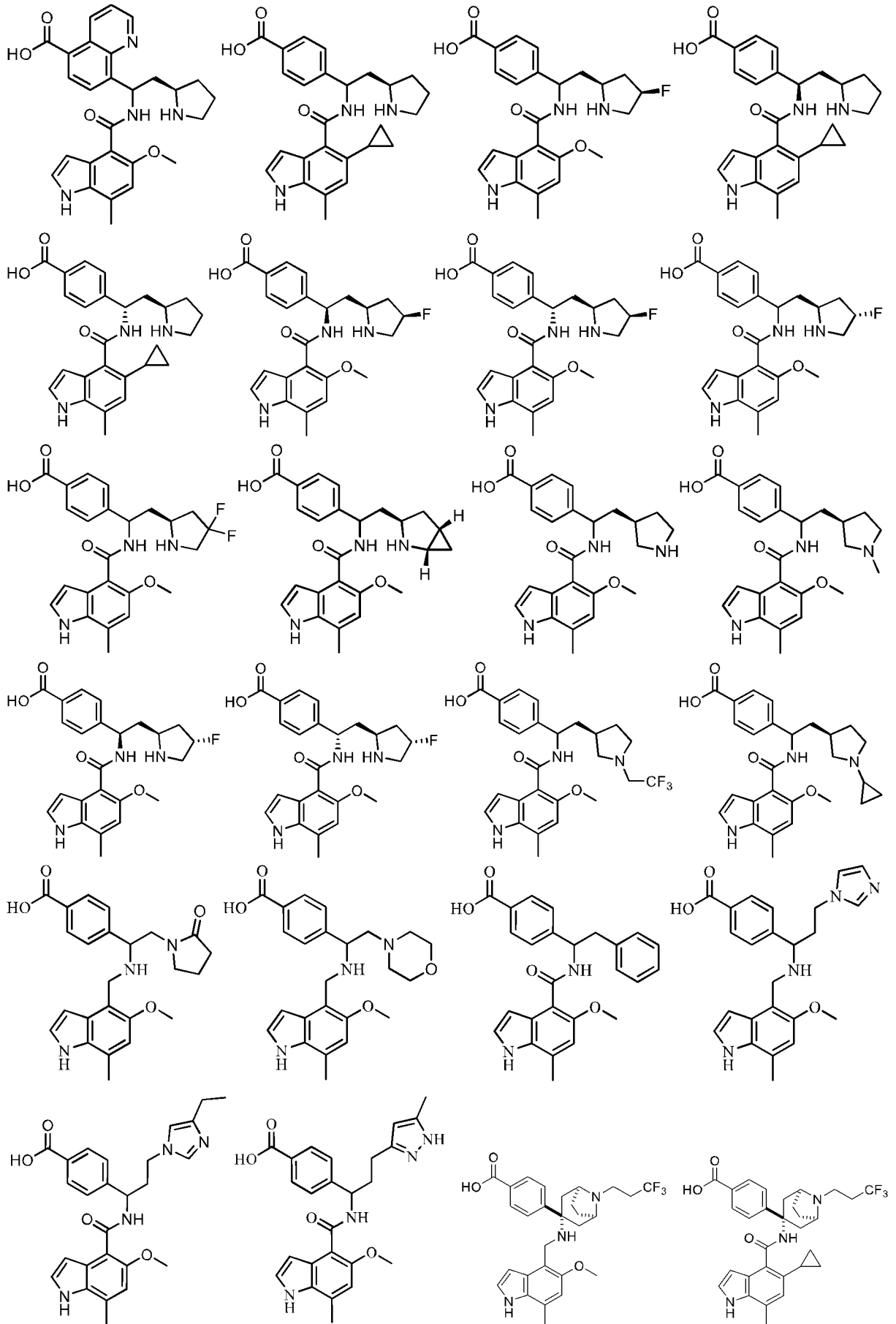


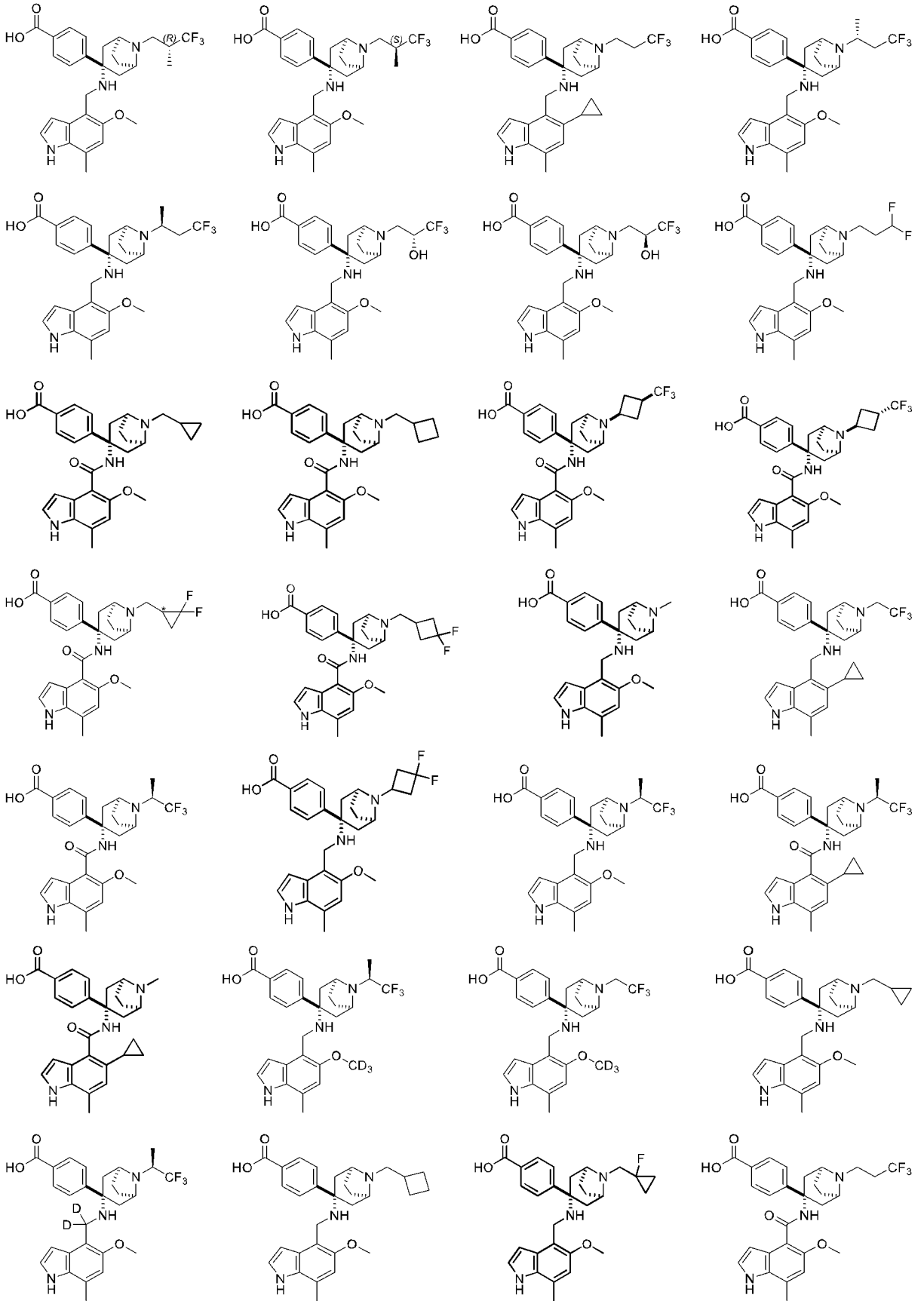


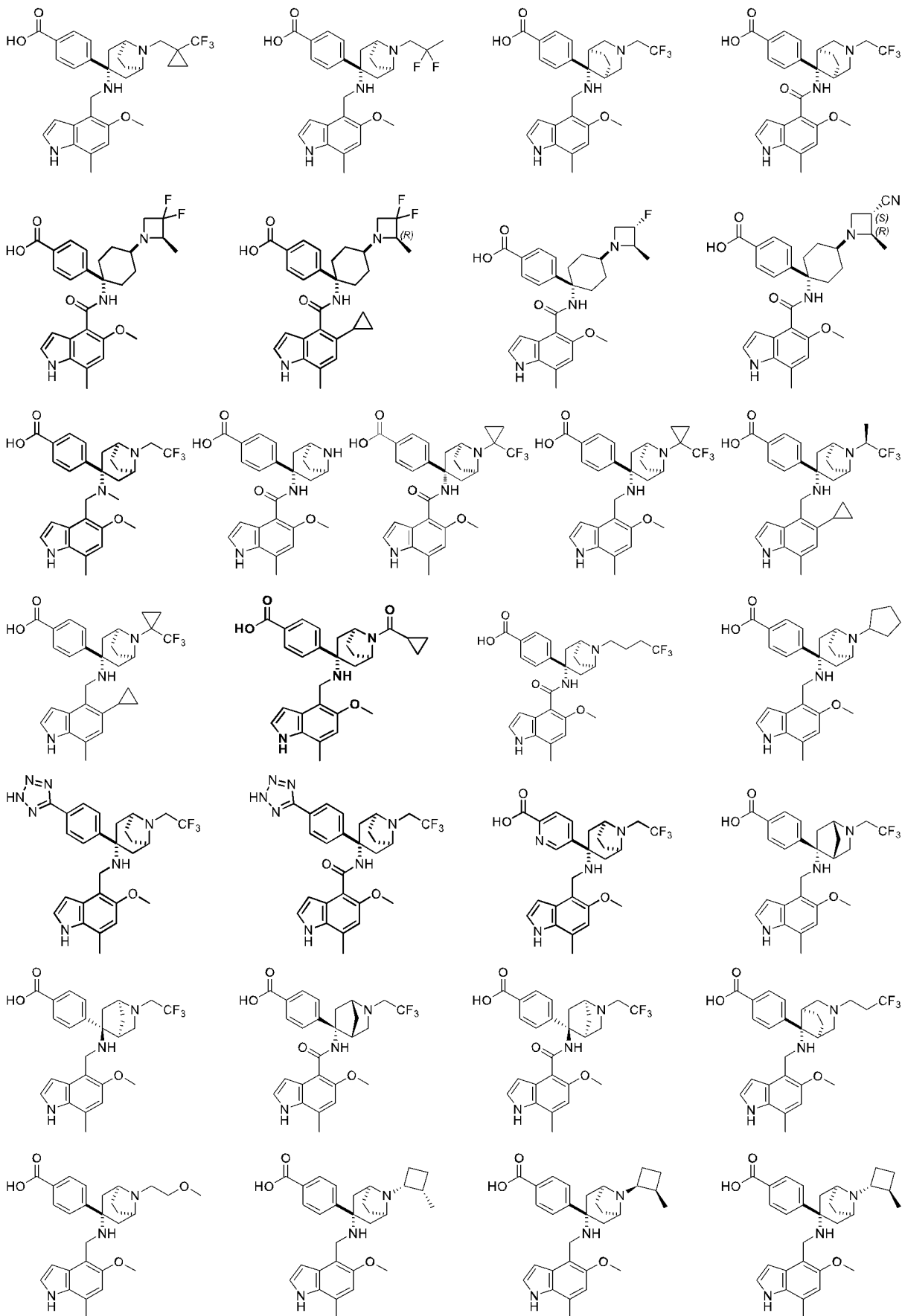


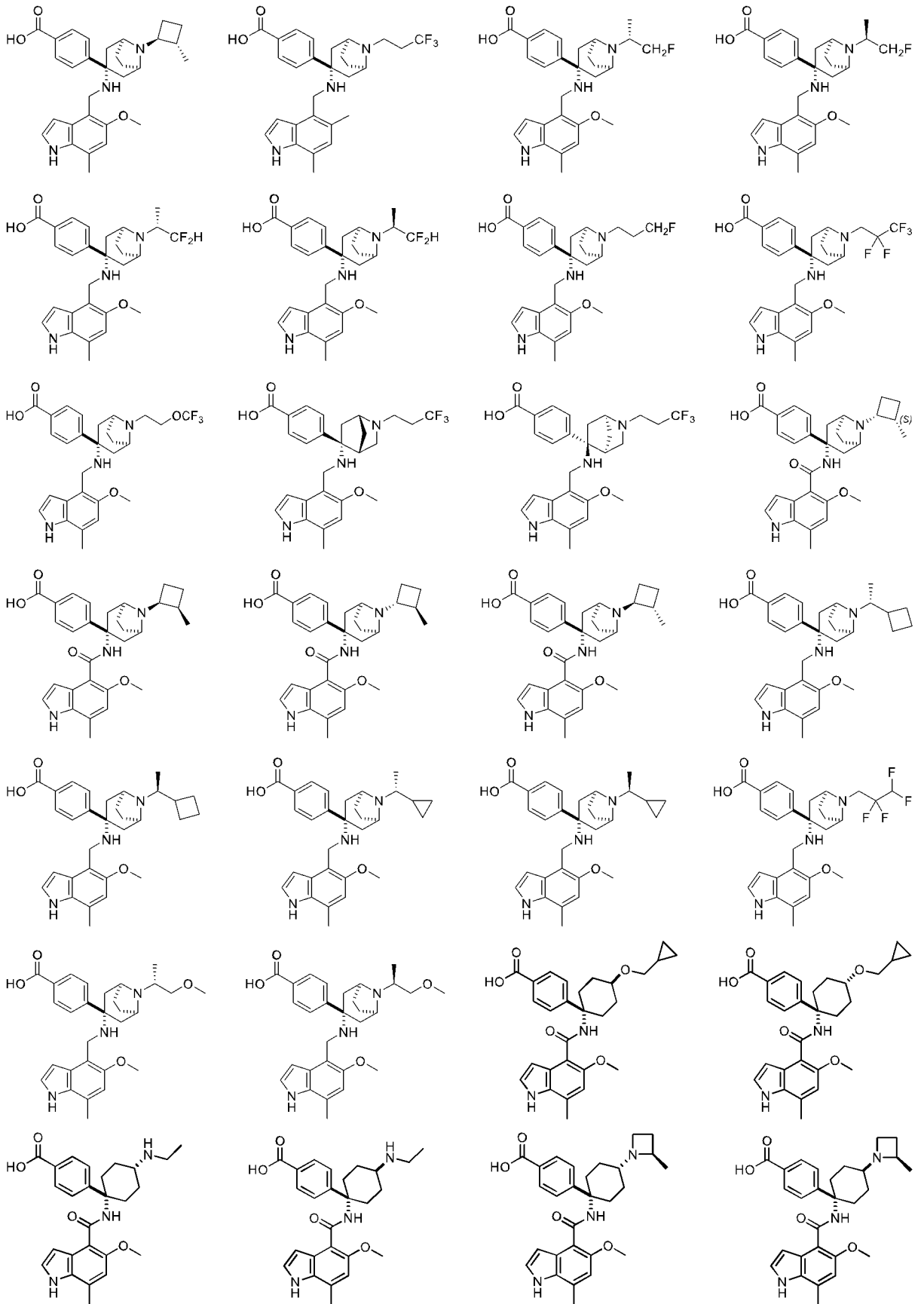


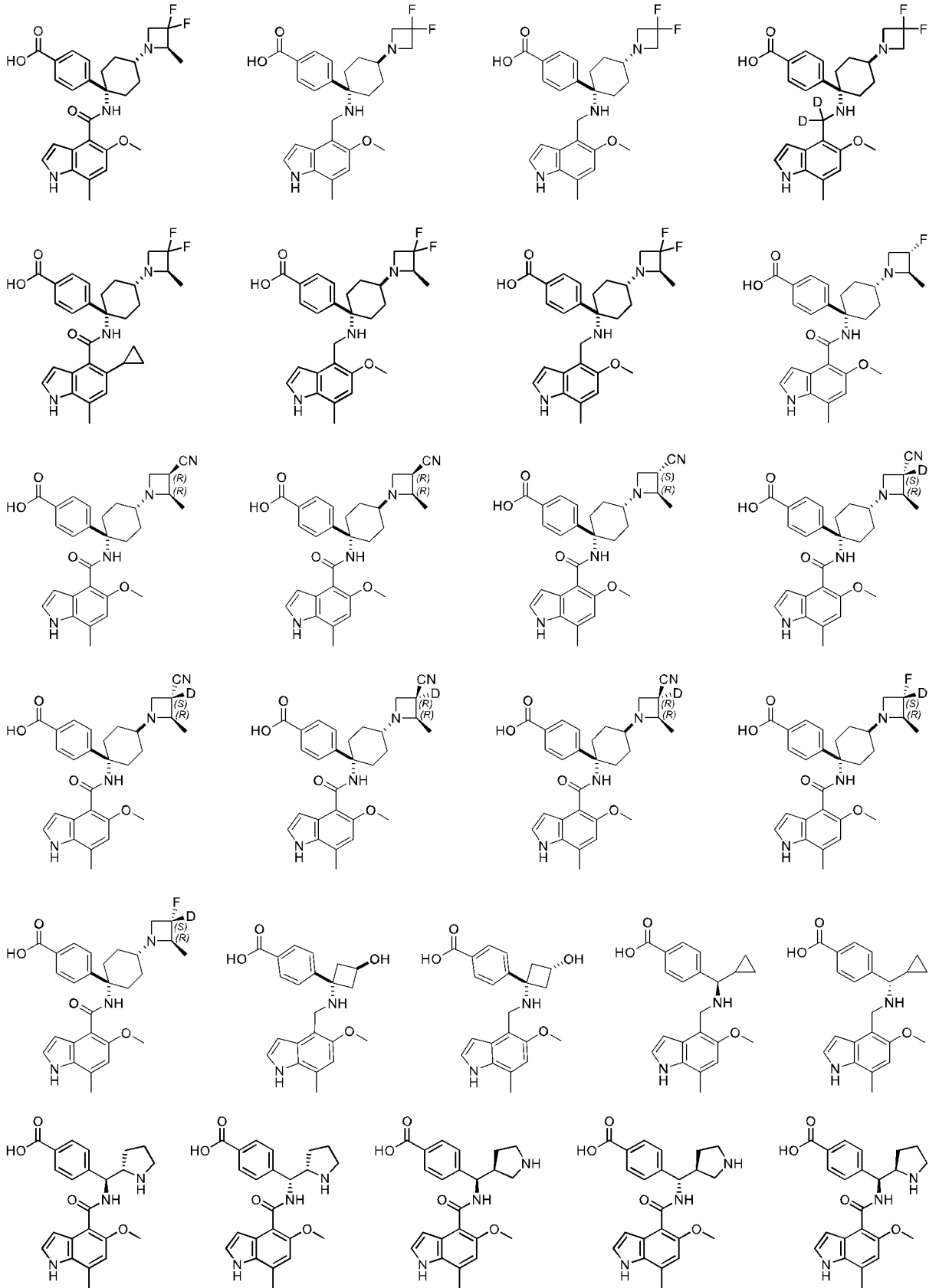


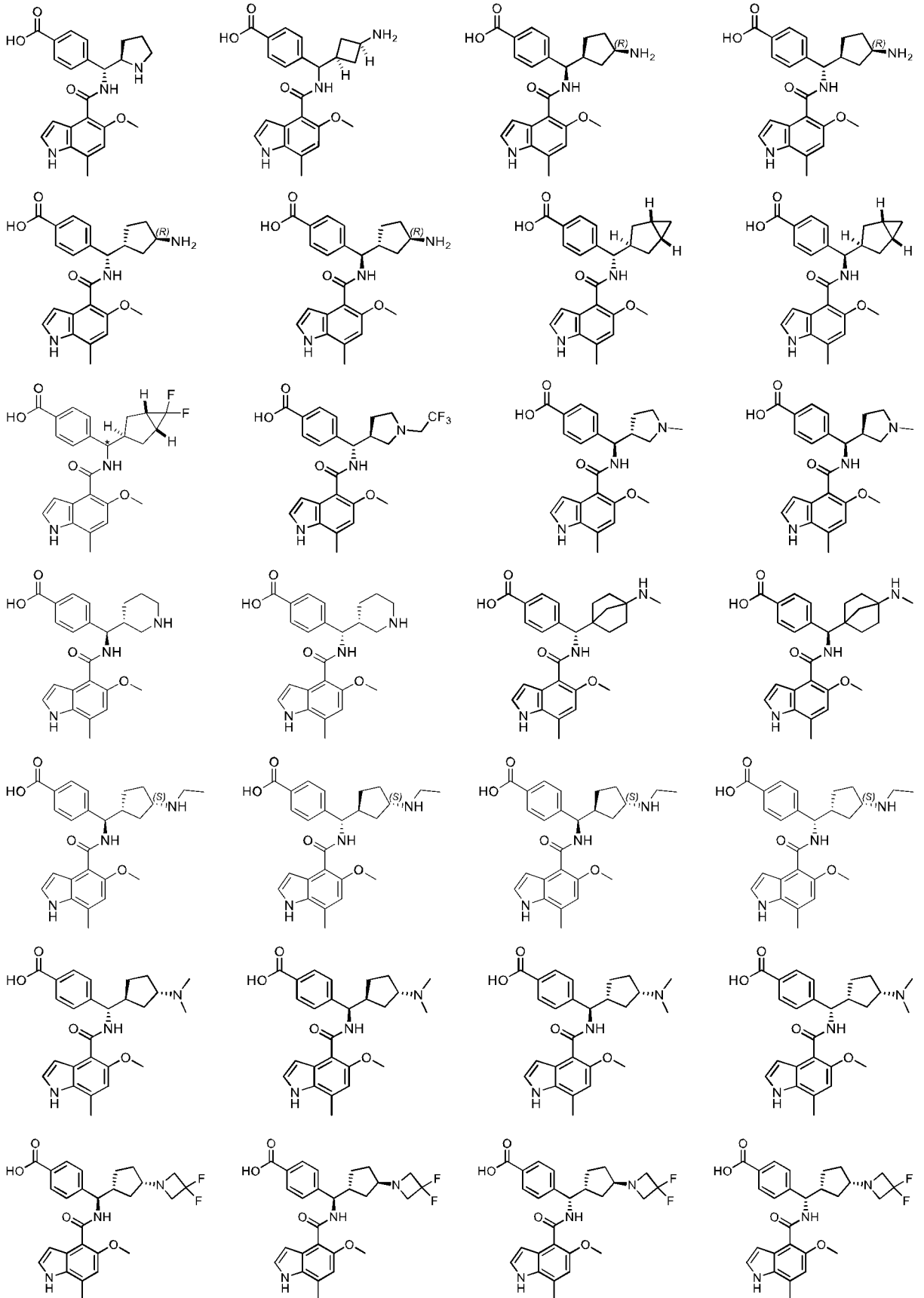


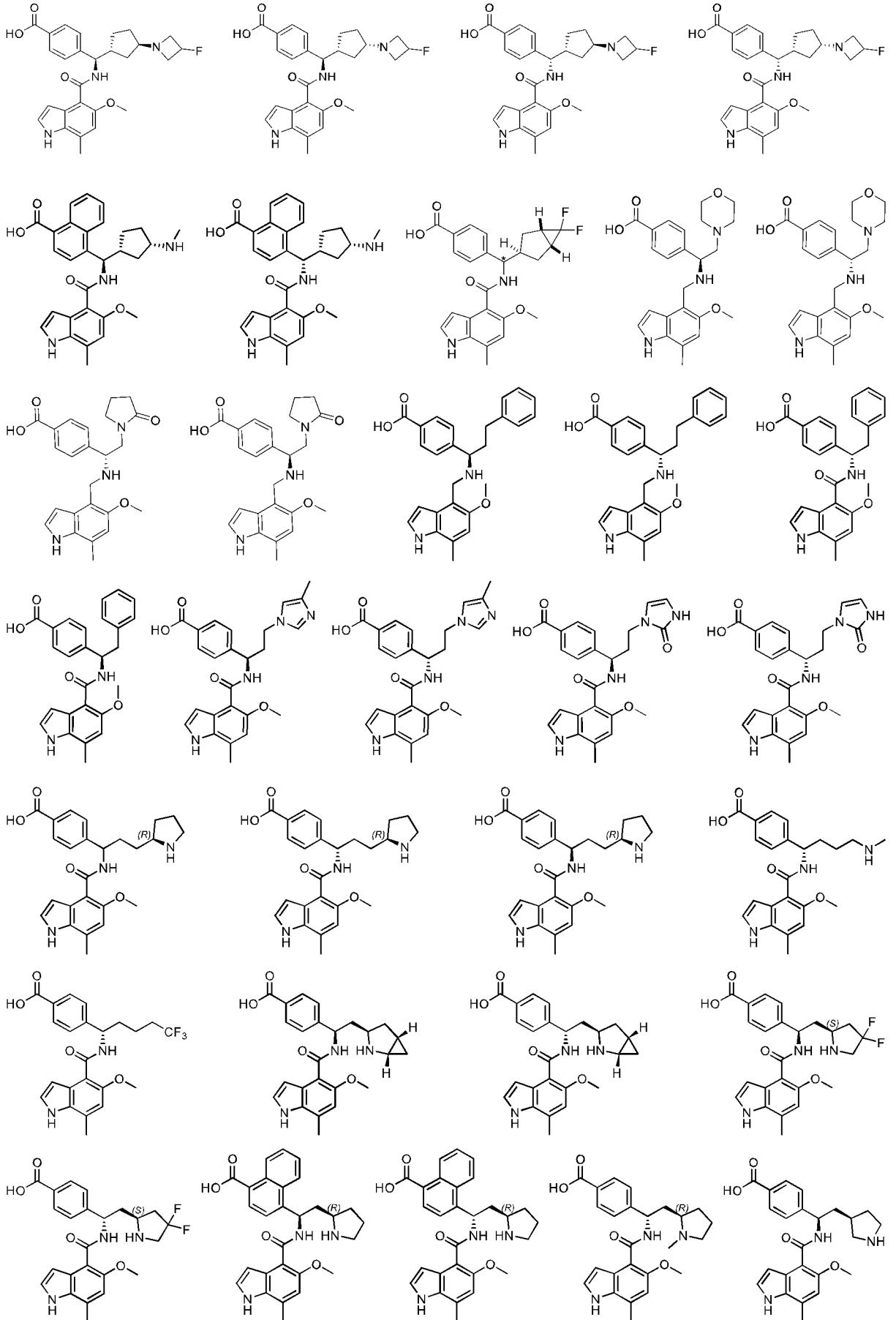


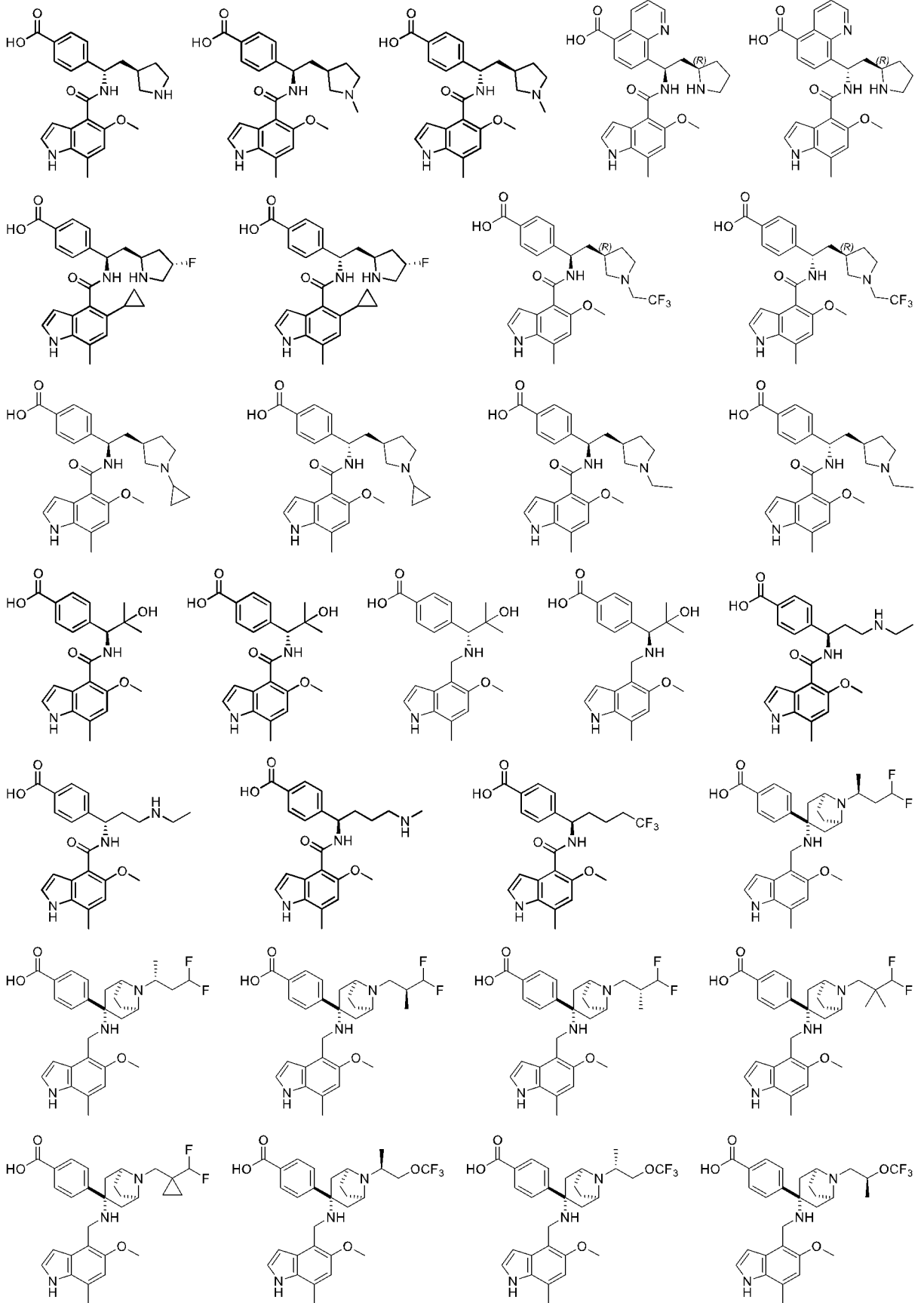


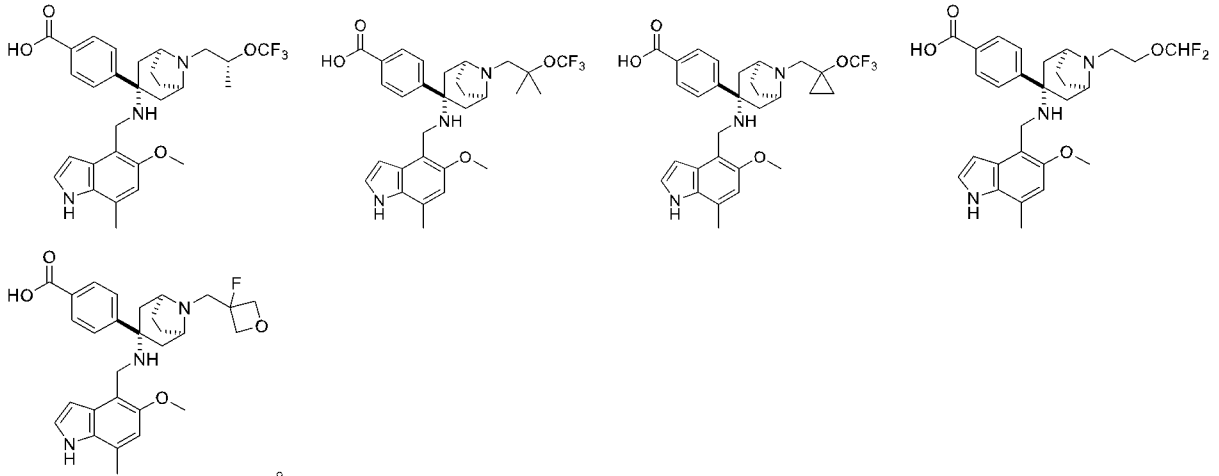












24. 药物组合物, 其包含根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

25. 药物组合, 其包括根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 以及另一种治疗活性剂。

26. 调节个体的补体旁途径活性的方法, 其中所述方法包括: 向所述个体施用治疗有效量的根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐; 或者向所述个体施用治疗有效量的根据权利要求 24 所述的药物组合物; 或者向所述个体施用治疗有效量的根据权利要求 25 所述的药物组合。

27. 预防或治疗个体中由补体激活介导的疾病、障碍或病症, 特别是由补体旁途径的激活介导的疾病、障碍或病症的方法, 其中所述方法包括: 向所述个体施用治疗有效量的根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐; 或者向所述个体施用治疗有效量的根据权利要求 24 所述的药物组合物; 或者向所述个体施用治疗有效量的根据权利要求 25 所述的药物组合;

优选地, 所述疾病、障碍或病症选自与年龄相关的黄斑变性 (AMD)、黄斑地图状萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞氏葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、Vogt-Koyangi-Harada 综合征、中间葡萄膜炎、鸟眼视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、神经系统疾病、多发性硬化、中风、格林-巴利综合征、创伤性脑损伤、帕金森氏病、不适当或不期望的补体激活导致的病症、血液透析并发症、超急性同种异体移植排斥、异种移植排斥、白细胞介素-2 (IL-2) 治疗期间 IL-2 诱导的毒性、炎症性疾病、自身免疫性疾病的炎症、克罗恩病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗死、球囊血管成形术、心肺转流术或肾转流术中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或败血症、免疫复合物病症和自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮 (SLE)、狼疮肾炎 (LN)、增生性肾炎、C3 肾小球疾病 (C3G)、免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 或具有肾小球 C3 沉积证据的其他肾病 (例如膜性肾病 (MN) 和溶血性尿毒症综合征 (HUS))、阵发性夜间血红蛋白尿 (PNH)、非典型溶血性尿毒症综合征 (aHUS)、免疫性血小板减少性紫癜 (ITP)、冷凝集素疾病 (CAD)、肝纤维化、溶血性贫血、重症肌无力、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维原性粉尘病、肺纤维化、过敏、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、肺出血肾炎综合征、肺血管炎、Pauci 免疫血管炎、免疫复合物相关炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症。

28. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者根据权利要求 24 所述的药物组合物、或者根据权利要求 25 所述的药物组合, 其用作药物。

29. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者根据权利要求 24 所述的药物组合物、或者根据权利要求 25 所述的药物组合在制备用于治疗个体中由补体激活介导的疾病、障碍或病症，特别是由补体旁路途径的激活介导的疾病、障碍或病症的药物中的用途。

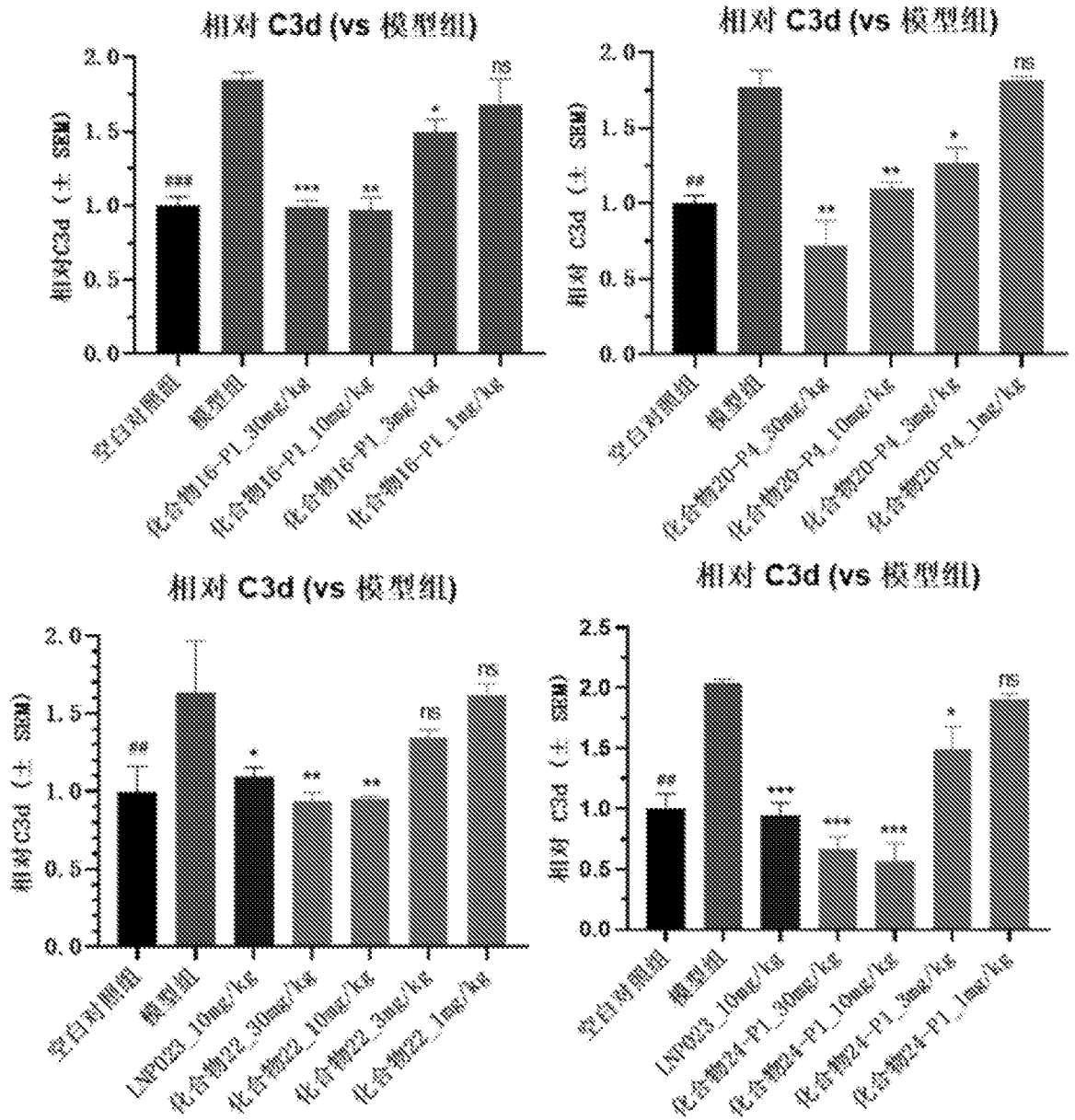


图 1

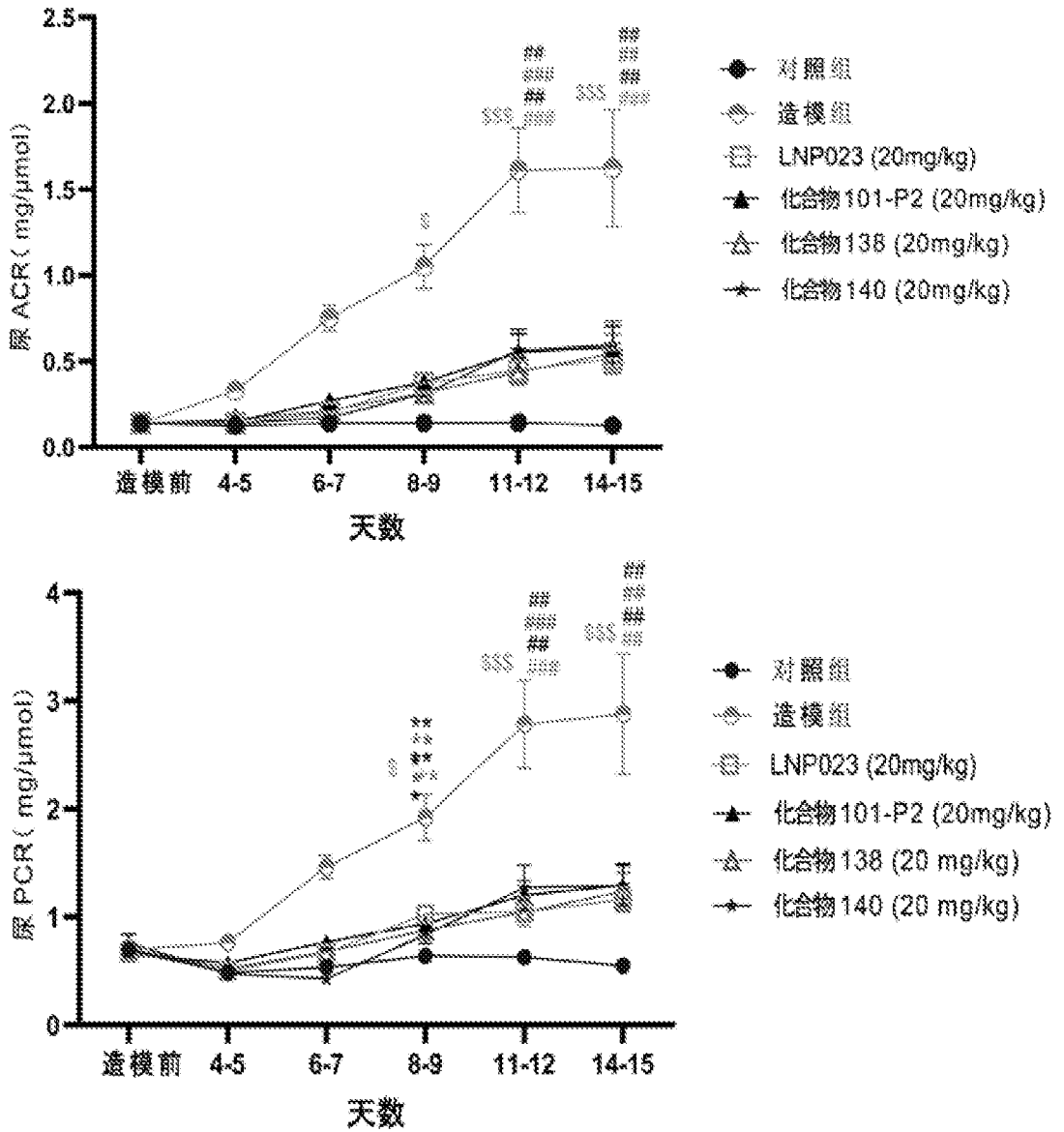


图 2

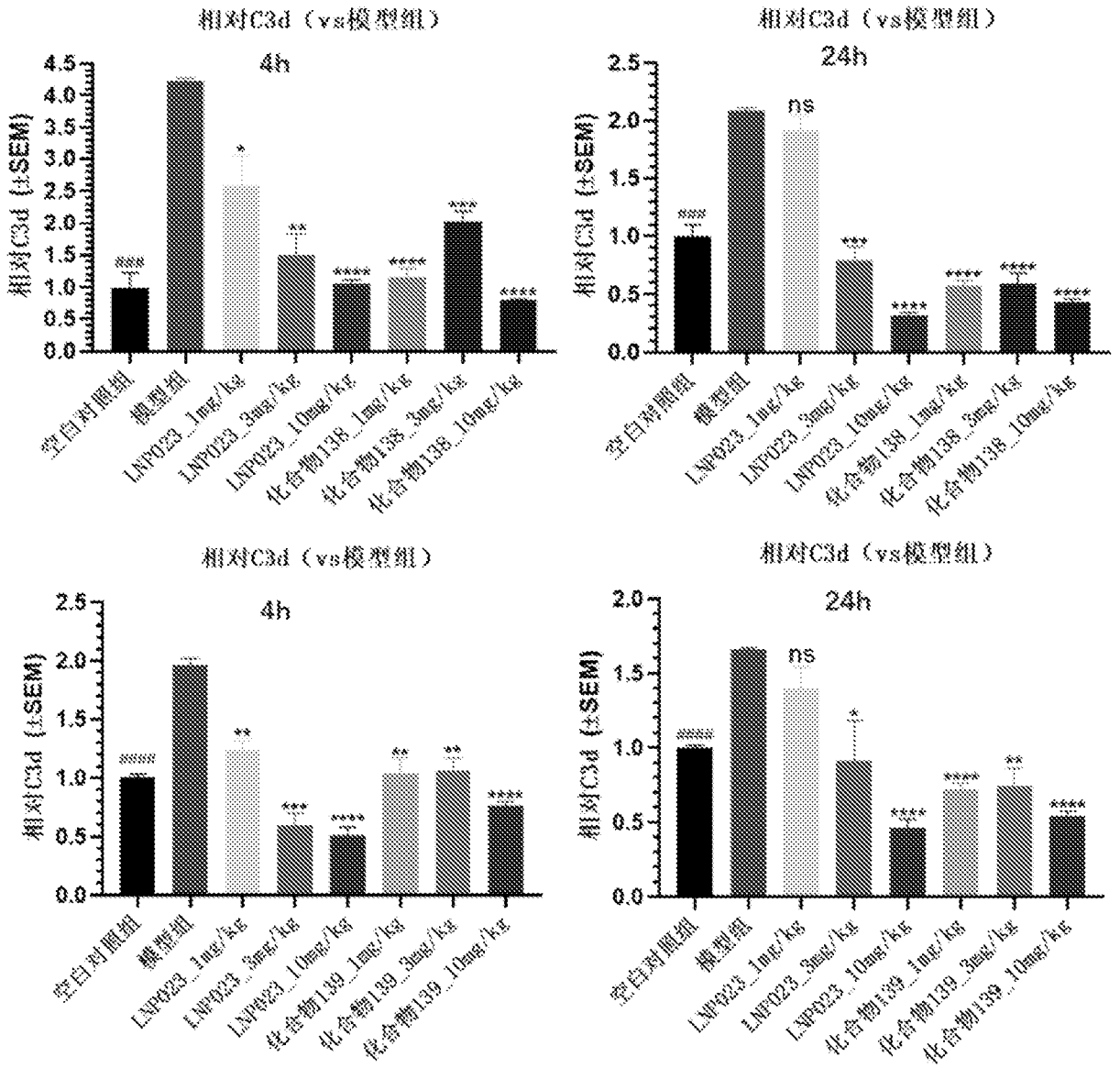


图 3A

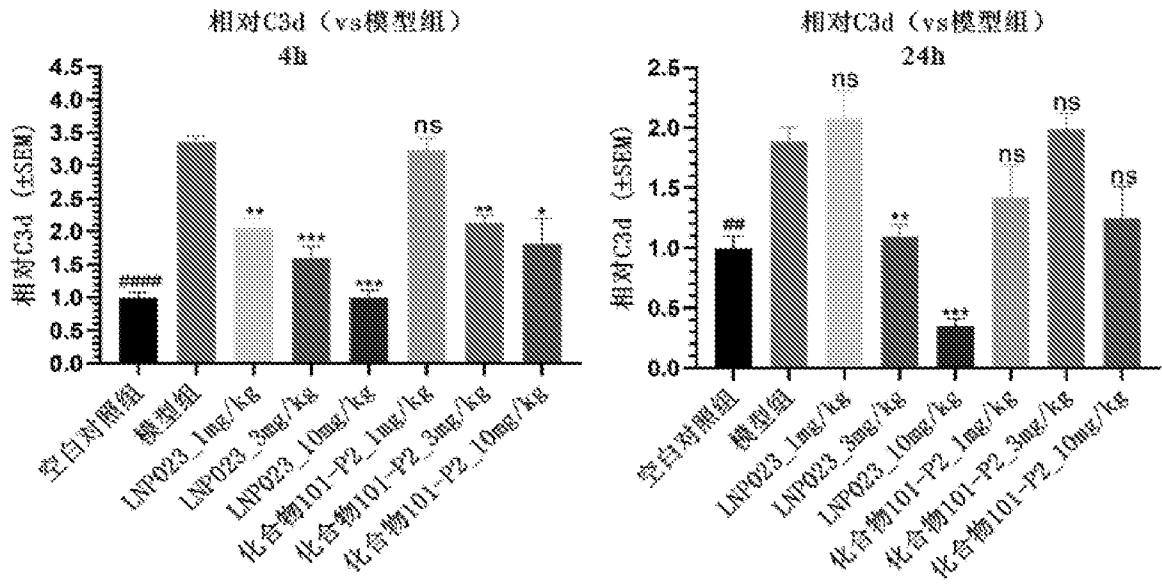


图 3B

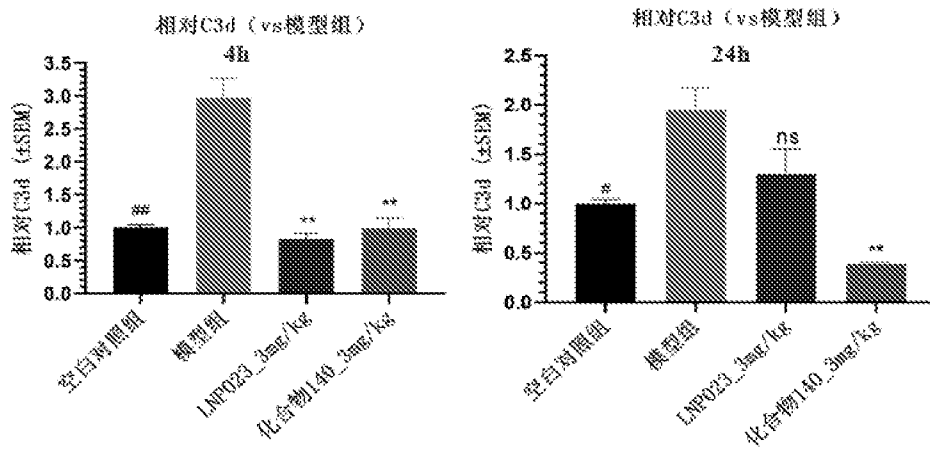


图 3C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/143205

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61P 13/12(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) IPC:C07D, A61K, A61P | | |
| 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) CNTXT, WPABS, WPABSC, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 补体因子, 深圳晶泰+, 补体旁路, 咧咪, FB, Complement factor B, indol+, 结构检索, structure search | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | Registry. "RN 2701672-85-5" STN, 28 September 2021 (2021-09-28), pages 1-2 | 1, 3, 5, 9-17 |
| A | CN 114057758 A (SHANGHAI MEIYUE BIOTECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) 18 February 2022 (2022-02-18) claims 1-10 | 1-29 |
| A | CN 103402996 A (NOVARTIS AG) 20 November 2013 (2013-11-20) claims 1-27 | 1-29 |
| A | CN 104603127 A (NOVARTIS AG) 06 May 2015 (2015-05-06) claims 1-31 | 1-29 |
| A | CN 105579444 A (NOVARTIS AG) 11 May 2016 (2016-05-11) claims 1-25 | 1-29 |
| A | CN 111032042 A (NOVARTIS AG) 17 April 2020 (2020-04-17) claims 1-11 | 1-29 |
| <input 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 06 March 2024 | | Date of mailing of the international search report 18 March 2024 |
| Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 | | Authorized officer Telephone No. |

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.: **26-27**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 26-27 relate to a method for preventing or treating diseases. The present search opinion is provided on the basis of the use of a compound or a stereoisomer, tautomer, diastereoisomer, racemate, cis-trans isomer, isotopically labeled compound, N-oxide, metabolite, ester, prodrug, crystal form, hydrate, solvate or pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of a drug for preventing or treating diseases.
2. Claims Nos.: **1-15, 17**
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:

The compound of formula (I) involved in claims 1-15 and 17 covers a large number of known compounds in the prior art, and it is difficult for the examiner to carry out an exhaustive search of the prior art with regard to the current scope of the claims. Meanwhile, a substituent in formula (I) is defined by means of iteration, so that the claims cover a relatively large scope of protection; however, the description of the present application only verifies the inhibitory activity of some specific compounds, of which R³ in general formulae is selected from -COOH, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂COOH, -C(O)NH₂, -SO₂-NH-C(O)-CH₃, 1H-tetrazole and pyrazole, against complement factor B. According to the content disclosed in the present application, a person skilled in the art would not have been able to determine that the compound of formula (I) involved in claims 1-15 and 17 can also solve the technical problem of the present application, and therefore claims 1-15 and 17 are not supported by the description. In the present report, a search is performed on the basis of the scope reasonably summarized on the basis of the content sufficiently disclosed in the description, that is, the search is performed with regard to the range of the following technical solution: R³ defined in claim 1 is independently selected from -C1-6 alkylene-C(O)OR^{3a}, -C(O)OR^{3a}, -C(O)-NR^{3a}R^{3b}, -S(O)2-R^{3a}, -S(O)2-NR^{3a}R^{3b}, -S(O)2-NR^{3a}-C(O)R^{3b} and a 5-membered heteroaryl group having 1-4 nitrogen heteroatoms, and other substituents are as defined in claim 1.
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/CN2023/143205

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) | | | | |
|----------------------------------------|--------------|----|-----------------------------------|-------------------------|--------------|----|-----------------------------------|----|------------|----|--------------|
| CN | 114057758 | A | 18 February 2022 | IL | 308491 | A | 01 January 2024 | | | | |
| | | | | EP | 4282486 | A2 | 29 November 2023 | | | | |
| | | | | US | 2023286947 | A1 | 14 September 2023 | | | | |
| | | | | AU | 2021323300 | A1 | 06 April 2023 | | | | |
| | | | | KR | 20230049115 | A | 12 April 2023 | | | | |
| | | | | BR | 112023001195 | A2 | 28 February 2023 | | | | |
| | | | | JP | 2023538844 | A | 12 September 2023 | | | | |
| | | | | IL | 300432 | A | 01 April 2023 | | | | |
| | | | | CA | 3188363 | A1 | 10 February 2022 | | | | |
| | | | | AU | 2024200019 | A1 | 25 January 2024 | | | | |
| | | | | EP | 4194451 | A1 | 14 June 2023 | | | | |
| | | | | KR | 20230161545 | A | 27 November 2023 | | | | |
| | | | | WO | 2022028527 | A1 | 10 February 2022 | | | | |
| | | | | TW | 202214653 | A | 16 April 2022 | | | | |
| | | | | TWI | 811756 | B | 11 August 2023 | | | | |
| | | | | ----- | | | | | | | |
| | | | | CN | 103402996 | A | 20 November 2013 | WO | 2012093101 | A1 | 12 July 2012 |
| PT | 2661433 | T | 24 October 2017 | | | | | | | | |
| SG | 191844 | A1 | 30 August 2013 | | | | | | | | |
| BR | 112013017316 | A2 | 24 September 2019 | | | | | | | | |
| TN | 2013000275 | A1 | 10 November 2014 | | | | | | | | |
| AP | 2013006986 | A0 | 31 July 2013 | | | | | | | | |
| UY | 33858 | A | 31 August 2012 | | | | | | | | |
| CL | 2013001891 | A1 | 05 September 2014 | | | | | | | | |
| ZA | 201304684 | B | 26 March 2014 | | | | | | | | |
| TW | 201242959 | A | 01 November 2012 | | | | | | | | |
| US | 2012295884 | A1 | 22 November 2012 | | | | | | | | |
| US | 9085555 | B2 | 21 July 2015 | | | | | | | | |
| CR | 20130333 | A | 04 September 2013 | | | | | | | | |
| AP | 201306986 | D0 | 31 July 2013 | | | | | | | | |
| ES | 2647664 | T3 | 26 December 2017 | | | | | | | | |
| CA | 2823665 | A1 | 12 July 2012 | | | | | | | | |
| EP | 2661433 | A1 | 13 November 2013 | | | | | | | | |
| EP | 2661433 | B1 | 16 August 2017 | | | | | | | | |
| MX | 2013007867 | A | 17 July 2013 | | | | | | | | |
| MX | 347391 | B | 25 April 2017 | | | | | | | | |
| PE | 20140471 | A1 | 13 April 2014 | | | | | | | | |
| KR | 20140027090 | A | 06 March 2014 | | | | | | | | |
| CU | 20130094 | A7 | 29 October 2013 | | | | | | | | |
| PL | 2661433 | T3 | 31 January 2018 | | | | | | | | |
| AR | 084768 | A1 | 26 June 2013 | | | | | | | | |
| CO | 6791608 | A2 | 14 November 2013 | | | | | | | | |
| MA | 34837 | B1 | 02 January 2014 | | | | | | | | |
| AU | 2012204920 | A1 | 18 July 2013 | | | | | | | | |
| AU | 2012204920 | B2 | 07 August 2014 | | | | | | | | |
| NZ | 612899 | A | 31 July 2015 | | | | | | | | |
| GT | 201300174 | A | 06 June 2014 | | | | | | | | |
| EA | 201391000 | A1 | 30 December 2013 | | | | | | | | |
| EA | 023259 | B1 | 31 May 2016 | | | | | | | | |
| JP | 2014506877 | A | 20 March 2014 | | | | | | | | |
| JP | 5921572 | B2 | 24 May 2016 | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/143205

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|----------------------------------------|-----------|-------|-----------------------------------|-------------------------|--------------|-------|-----------------------------------|
| CN | 104603127 | A | 06 May 2015 | TW | 201348199 | A | 01 December 2013 |
| | | | | TN | 2014000449 | A1 | 30 March 2016 |
| | | | | EA | 201492023 | A1 | 31 March 2015 |
| | | | | EA | 027113 | B1 | 30 June 2017 |
| | | | | MX | 2014013428 | A | 04 February 2015 |
| | | | | JP | 2015515976 | A | 04 June 2015 |
| | | | | JP | 6180514 | B2 | 16 August 2017 |
| | | | | PE | 20150623 | A1 | 17 May 2015 |
| | | | | AP | 201408040 | D0 | 31 October 2014 |
| | | | | IL | 235362 | A0 | 31 December 2014 |
| | | | | HK | 1206017 | A1 | 31 December 2015 |
| | | | | CR | 20140508 | A | 13 March 2015 |
| | | | | EP | 2855456 | A1 | 08 April 2015 |
| | | | | EP | 2855456 | B1 | 29 March 2017 |
| | | | | ES | 2630079 | T3 | 17 August 2017 |
| | | | | CA | 2872000 | A1 | 07 November 2013 |
| | | | | AU | 2013255470 | A1 | 13 November 2014 |
| | | | | AU | 2013255470 | B2 | 17 September 2015 |
| | | | | BR | 112014027359 | A2 | 18 July 2017 |
| | | | | UY | 34781 | A | 31 December 2013 |
| | | | | PH | 12014502462 | A1 | 22 December 2014 |
| | | | | PL | 2855456 | T3 | 29 September 2017 |
| | | | | CL | 2014002919 | A1 | 03 July 2015 |
| | | | | WO | 2013164802 | A1 | 07 November 2013 |
| | | | | KR | 20150003903 | A | 09 January 2015 |
| | | | | AR | 090945 | A1 | 17 December 2014 |
| | | | | AP | 2014008040 | A0 | 31 October 2014 |
| | | | | PT | 2855456 | T | 10 July 2017 |
| | | | | SG | 11201406973 | PA | 30 December 2014 |
| ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- |
| CN | 105579444 | A | 11 May 2016 | IL | 243540 | A0 | 29 February 2016 |
| | | | | IL | 243540 | B | 26 September 2019 |
| | | | | PL | 3022192 | T3 | 30 March 2018 |
| | | | | DK | 3022192 | T3 | 22 January 2018 |
| | | | | MY | 187454 | A | 22 September 2021 |
| | | | | UA | 117371 | C2 | 25 July 2018 |
| | | | | JP | 2016526576 | A | 05 September 2016 |
| | | | | JP | 6378761 | B2 | 22 August 2018 |
| | | | | NZ | 715780 | A | 26 March 2021 |
| | | | | AP | 201608992 | D0 | 31 January 2016 |
| | | | | EA | 201690223 | A1 | 30 June 2016 |
| | | | | EA | 031030 | B1 | 30 November 2018 |
| | | | | AP | 2016008992 | A0 | 31 January 2016 |
| | | | | PH | 12016500072 | A1 | 18 April 2016 |
| | | | | JO | 3425 | B1 | 20 October 2019 |
| | | | | CU | 20160006 | A7 | 31 August 2016 |
| | | | | CU | 24397 | B1 | 04 April 2019 |
| | | | | PE | 20161066 | A1 | 30 October 2016 |
| | | | | US | 2018009795 | A1 | 11 January 2018 |
| | | | | US | 10093663 | B2 | 09 October 2018 |
| | | | | AU | 2014290298 | A1 | 11 February 2016 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/143205

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) | |
|----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | | AU 2014290298 B2 | 15 June 2017 | |
| | | MX 351291 B | 09 October 2017 | |
| | | CA 2917839 A1 | 22 January 2015 | |
| | | CA 2917839 C | 03 May 2022 | |
| | | SG 11201600086 PA | 26 February 2016 | |
| | | HRP 20172000 T1 | 09 February 2018 | |
| | | PT 3022192 T | 15 January 2018 | |
| | | TW 201546058 A | 16 December 2015 | |
| | | TWI 641600 B | 21 November 2018 | |
| | | CY 1119767 T1 | 27 June 2018 | |
| | | HK 1221217 A1 | 26 May 2017 | |
| | | LT 3022192 T | 27 December 2017 | |
| | | SI 3022192 T1 | 31 January 2018 | |
| | | UY 35663 A | 27 February 2015 | |
| | | IL 268623 A | 31 October 2019 | |
| | | IL 268623 B | 30 January 2020 | |
| | | GT 201600007 A | 18 December 2018 | |
| | | EP 3299365 A1 | 28 March 2018 | |
| | | HUE 037510 T2 | 28 September 2018 | |
| | | CL 2016000060 A1 | 10 June 2016 | |
| | | WO 2015009616 A1 | 22 January 2015 | |
| | | MY 196427 A | 10 April 2023 | |
| | | TN 2016000017 A1 | 05 July 2017 | |
| | | SV 2016005137 A | 12 June 2018 | |
| | | BR 112016000909 A2 | 25 July 2017 | |
| | | BR 112016000909 A8 | 07 January 2020 | |
| | | BR 112016000909 B1 | 02 May 2023 | |
| | | ES 2655855 T3 | 21 February 2018 | |
| | | US 2016152605 A1 | 02 June 2016 | |
| | | US 9682968 B2 | 20 June 2017 | |
| | | KR 20160030556 A | 18 March 2016 | |
| | | KR 102242742 B1 | 23 April 2021 | |
| | | EP 3022192 A1 | 25 May 2016 | |
| | | EP 3022192 B1 | 11 October 2017 | |
| | | RS 56721 B1 | 30 March 2018 | |
| CN | 111032042 A | 17 April 2020 | US 2022152011 A1 | 19 May 2022 |
| | | | RU 2020111788 A | 30 September 2021 |
| | | | RU 2020111788 A3 | 28 December 2021 |
| | | | WO 2019043609 A1 | 07 March 2019 |
| | | | JP 6754919 B1 | 16 September 2020 |
| | | | JP 2020529466 A | 08 October 2020 |
| | | | JP 2021181471 A | 25 November 2021 |
| | | | JP 7297016 B2 | 23 June 2023 |
| | | | US 2020338059 A1 | 29 October 2020 |
| | | | US 11723901 B2 | 15 August 2023 |
| | | | CA 3073346 A1 | 07 March 2019 |
| | | | EP 3675854 A1 | 08 July 2020 |
| | | | CL 2020000483 A1 | 04 September 2020 |
| | | | KR 20230024432 A | 20 February 2023 |
| | | | MX 2020002185 A | 14 July 2020 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/143205

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| | | JP 2020193222 A | 03 December 2020 |
| | | JP 6929425 B2 | 01 September 2021 |
| | | AU 2018326768 A1 | 06 February 2020 |
| | | AU 2018326768 B2 | 29 July 2021 |
| | | IL 272888 A | 30 April 2020 |
| | | IL 272888 B1 | 01 September 2023 |
| | | IL 272888 B2 | 01 January 2024 |
| | | BR 112020003737 A2 | 01 September 2020 |
| | | KR 20200047540 A | 07 May 2020 |
| | | KR 102497487 B1 | 08 February 2023 |
| ----- | | | |

| <p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i</p> <p>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</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------|-----|-------------------|---------|---|---------------------------------------------------------------------------|------------|---|-------------------------------------------------------------------------|------|---|------------------------------------------------------------------|------|---|------------------------------------------------------------------|------|---|-------------------------------------------------------------------|------|---|-------------------------------------------------------------------|------|
| <p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC:C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNXTX,WPABS,WPABSC,REGISTRY(STN),CAPLUS(STN):补体因子,深圳晶泰+,补体旁路, 呗啉, FB,Complement factor B, indol+,结构检索</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Registry. "RN 2701672-85-5" STN, 2021年9月28日 (2021 - 09 - 28), 第1-2页</td> <td>1,3,5,9-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 114057758 A (上海美悦生物科技发展有限公司) 2022年2月18日 (2022 - 02 - 18) 权利要求1-10</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103402996 A (诺瓦提斯公司) 2013年11月20日 (2013 - 11 - 20) 权利要求1-27</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104603127 A (诺华股份有限公司) 2015年5月6日 (2015 - 05 - 06) 权利要求1-31</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105579444 A (诺华股份有限公司) 2016年5月11日 (2016 - 05 - 11) 权利要求1-25</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 111032042 A (诺华股份有限公司) 2020年4月17日 (2020 - 04 - 17) 权利要求1-11</td> <td>1-29</td> </tr> </tbody> </table> <p><input 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。</p> <p>* 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 "D" 申请人在国际申请中引证的文件 "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</p> | | | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | X | Registry. "RN 2701672-85-5" STN, 2021年9月28日 (2021 - 09 - 28), 第1-2页 | 1,3,5,9-17 | A | CN 114057758 A (上海美悦生物科技发展有限公司) 2022年2月18日 (2022 - 02 - 18) 权利要求1-10 | 1-29 | A | CN 103402996 A (诺瓦提斯公司) 2013年11月20日 (2013 - 11 - 20) 权利要求1-27 | 1-29 | A | CN 104603127 A (诺华股份有限公司) 2015年5月6日 (2015 - 05 - 06) 权利要求1-31 | 1-29 | A | CN 105579444 A (诺华股份有限公司) 2016年5月11日 (2016 - 05 - 11) 权利要求1-25 | 1-29 | A | CN 111032042 A (诺华股份有限公司) 2020年4月17日 (2020 - 04 - 17) 权利要求1-11 | 1-29 |
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | Registry. "RN 2701672-85-5" STN, 2021年9月28日 (2021 - 09 - 28), 第1-2页 | 1,3,5,9-17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 114057758 A (上海美悦生物科技发展有限公司) 2022年2月18日 (2022 - 02 - 18) 权利要求1-10 | 1-29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 103402996 A (诺瓦提斯公司) 2013年11月20日 (2013 - 11 - 20) 权利要求1-27 | 1-29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 104603127 A (诺华股份有限公司) 2015年5月6日 (2015 - 05 - 06) 权利要求1-31 | 1-29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 105579444 A (诺华股份有限公司) 2016年5月11日 (2016 - 05 - 11) 权利要求1-25 | 1-29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 111032042 A (诺华股份有限公司) 2020年4月17日 (2020 - 04 - 17) 权利要求1-11 | 1-29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2024年3月6日</p> | <p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年3月18日</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> | <p>授权官员</p> <p>秦雪</p> <p>电话号码 (+86) 010-53962164</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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:

- 权利要求: 26-27
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:
权利要求26-27涉及疾病的预防或治疗方法, 本检索意见是以化合物或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐在制备预防或治疗疾病的药物中的用途为基础作出的。
- 权利要求: 1-15,17
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:
权利要求1-15,17中涉及的式(I)化合物覆盖了现有技术中大量的已知化合物, 审查员难以针对目前权利要求的范围进行穷尽现有技术的检索。同时, 所述式(I)中取代基采用迭代的方式进行限定致使上述权利要求覆盖了较大保护范围, 但本申请说明书仅验证了通式中R³选自-COOH、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂CH₃、-CH₂COOH、-C(O)NH₂、-SO₂-NH-C(O)-CH₃、1H-四氮唑和吡唑时的部分具体化合物对补体因子B的抑制活性, 根据本申请公开的内容, 本领域技术人员并不能确定权利要求1-15,17涉及的式(I)化合物也能解决本申请的技术问题, 权利要求1-15,17得不到说明书的支持。本报告根据说明书充分公开的内容合理概括的范围进行检索, 即检索针对的范围是权利要求1中限定的R³独立地选自: -C1-6亚烷基-C(O)OR^{3a}、-C(O)OR^{3a}、-C(O)-NR^{3a}R^{3b}、-S(O)₂-R^{3a}、-S(O)₂-NR^{3a}R^{3b}、-S(O)₂-NR^{3a}-C(O)R^{3b}和具有1-4个氮杂原子5元杂芳基, 且其它取代基如权利要求1中的定义时的技术方案。
- 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/CN2023/143205

| 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) |
|-------------|-----------|---|----------------|------|--------------|----|----------------|
| CN | 114057758 | A | 2022年2月18日 | IL | 308491 | A | 2024年1月1日 |
| | | | | EP | 4282486 | A2 | 2023年11月29日 |
| | | | | US | 2023286947 | A1 | 2023年9月14日 |
| | | | | AU | 2021323300 | A1 | 2023年4月6日 |
| | | | | KR | 20230049115 | A | 2023年4月12日 |
| | | | | BR | 112023001195 | A2 | 2023年2月28日 |
| | | | | JP | 2023538844 | A | 2023年9月12日 |
| | | | | IL | 300432 | A | 2023年4月1日 |
| | | | | CA | 3188363 | A1 | 2022年2月10日 |
| | | | | AU | 2024200019 | A1 | 2024年1月25日 |
| | | | | EP | 4194451 | A1 | 2023年6月14日 |
| | | | | KR | 20230161545 | A | 2023年11月27日 |
| | | | | WO | 2022028527 | A1 | 2022年2月10日 |
| | | | | TW | 202214653 | A | 2022年4月16日 |
| | | | | TWI | 811756 | B | 2023年8月11日 |
| ----- | | | | | | | |
| CN | 103402996 | A | 2013年11月20日 | WO | 2012093101 | A1 | 2012年7月12日 |
| | | | | PT | 2661433 | T | 2017年10月24日 |
| | | | | SG | 191844 | A1 | 2013年8月30日 |
| | | | | BR | 112013017316 | A2 | 2019年9月24日 |
| | | | | TN | 2013000275 | A1 | 2014年11月10日 |
| | | | | AP | 2013006986 | A0 | 2013年7月31日 |
| | | | | UY | 33858 | A | 2012年8月31日 |
| | | | | CL | 2013001891 | A1 | 2014年9月5日 |
| | | | | ZA | 201304684 | B | 2014年3月26日 |
| | | | | TW | 201242959 | A | 2012年11月1日 |
| | | | | US | 2012295884 | A1 | 2012年11月22日 |
| | | | | US | 9085555 | B2 | 2015年7月21日 |
| | | | | CR | 20130333 | A | 2013年9月4日 |
| | | | | AP | 201306986 | D0 | 2013年7月31日 |
| | | | | ES | 2647664 | T3 | 2017年12月26日 |
| | | | | CA | 2823665 | A1 | 2012年7月12日 |
| | | | | EP | 2661433 | A1 | 2013年11月13日 |
| | | | | EP | 2661433 | B1 | 2017年8月16日 |
| | | | | MX | 2013007867 | A | 2013年7月17日 |
| | | | | MX | 347391 | B | 2017年4月25日 |
| | | | | PE | 20140471 | A1 | 2014年4月13日 |
| | | | | KR | 20140027090 | A | 2014年3月6日 |
| | | | | CU | 20130094 | A7 | 2013年10月29日 |
| | | | | PL | 2661433 | T3 | 2018年1月31日 |
| | | | | AR | 084768 | A1 | 2013年6月26日 |
| | | | | CO | 6791608 | A2 | 2013年11月14日 |
| | | | | MA | 34837 | B1 | 2014年1月2日 |
| | | | | AU | 2012204920 | A1 | 2013年7月18日 |
| | | | | AU | 2012204920 | B2 | 2014年8月7日 |
| | | | | NZ | 612899 | A | 2015年7月31日 |
| | | | | GT | 201300174 | A | 2014年6月6日 |
| | | | | EA | 201391000 | A1 | 2013年12月30日 |
| | | | | EA | 023259 | B1 | 2016年5月31日 |
| | | | | JP | 2014506877 | A | 2014年3月20日 |
| | | | | JP | 5921572 | B2 | 2016年5月24日 |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/143205

| 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) |
|-------------|-----------|---|----------------|------|--------------|----|----------------|
| CN | 104603127 | A | 2015年5月6日 | TW | 201348199 | A | 2013年12月1日 |
| | | | | TN | 2014000449 | A1 | 2016年3月30日 |
| | | | | EA | 201492023 | A1 | 2015年3月31日 |
| | | | | EA | 027113 | B1 | 2017年6月30日 |
| | | | | MX | 2014013428 | A | 2015年2月4日 |
| | | | | JP | 2015515976 | A | 2015年6月4日 |
| | | | | JP | 6180514 | B2 | 2017年8月16日 |
| | | | | PE | 20150623 | A1 | 2015年5月17日 |
| | | | | AP | 201408040 | D0 | 2014年10月31日 |
| | | | | IL | 235362 | A0 | 2014年12月31日 |
| | | | | HK | 1206017 | A1 | 2015年12月31日 |
| | | | | CR | 20140508 | A | 2015年3月13日 |
| | | | | EP | 2855456 | A1 | 2015年4月8日 |
| | | | | EP | 2855456 | B1 | 2017年3月29日 |
| | | | | ES | 2630079 | T3 | 2017年8月17日 |
| | | | | CA | 2872000 | A1 | 2013年11月7日 |
| | | | | AU | 2013255470 | A1 | 2014年11月13日 |
| | | | | AU | 2013255470 | B2 | 2015年9月17日 |
| | | | | BR | 112014027359 | A2 | 2017年7月18日 |
| | | | | UY | 34781 | A | 2013年12月31日 |
| | | | | PH | 12014502462 | A1 | 2014年12月22日 |
| | | | | PL | 2855456 | T3 | 2017年9月29日 |
| | | | | CL | 2014002919 | A1 | 2015年7月3日 |
| | | | | WO | 2013164802 | A1 | 2013年11月7日 |
| | | | | KR | 20150003903 | A | 2015年1月9日 |
| | | | | AR | 090945 | A1 | 2014年12月17日 |
| | | | | AP | 2014008040 | A0 | 2014年10月31日 |
| | | | | PT | 2855456 | T | 2017年7月10日 |
| | | | | SG | 11201406973 | PA | 2014年12月30日 |
| CN | 105579444 | A | 2016年5月11日 | IL | 243540 | A0 | 2016年2月29日 |
| | | | | IL | 243540 | B | 2019年9月26日 |
| | | | | PL | 3022192 | T3 | 2018年3月30日 |
| | | | | DK | 3022192 | T3 | 2018年1月22日 |
| | | | | MY | 187454 | A | 2021年9月22日 |
| | | | | UA | 117371 | C2 | 2018年7月25日 |
| | | | | JP | 2016526576 | A | 2016年9月5日 |
| | | | | JP | 6378761 | B2 | 2018年8月22日 |
| | | | | NZ | 715780 | A | 2021年3月26日 |
| | | | | AP | 201608992 | D0 | 2016年1月31日 |
| | | | | EA | 201690223 | A1 | 2016年6月30日 |
| | | | | EA | 031030 | B1 | 2018年11月30日 |
| | | | | AP | 2016008992 | A0 | 2016年1月31日 |
| | | | | PH | 12016500072 | A1 | 2016年4月18日 |
| | | | | JO | 3425 | B1 | 2019年10月20日 |
| | | | | CU | 20160006 | A7 | 2016年8月31日 |
| | | | | CU | 24397 | B1 | 2019年4月4日 |
| | | | | PE | 20161066 | A1 | 2016年10月30日 |
| | | | | US | 2018009795 | A1 | 2018年1月11日 |
| | | | | US | 10093663 | B2 | 2018年10月9日 |
| | | | | AU | 2014290298 | A1 | 2016年2月11日 |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/143205

| 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) | |
|-------------|----------------|--------------------|------------------|-------------|
| | | AU 2014290298 B2 | 2017年6月15日 | |
| | | MX 351291 B | 2017年10月9日 | |
| | | CA 2917839 A1 | 2015年1月22日 | |
| | | CA 2917839 C | 2022年5月3日 | |
| | | SG 11201600086 PA | 2016年2月26日 | |
| | | HRP 20172000 T1 | 2018年2月9日 | |
| | | PT 3022192 T | 2018年1月15日 | |
| | | TW 201546058 A | 2015年12月16日 | |
| | | TWI 641600 B | 2018年11月21日 | |
| | | CY 1119767 T1 | 2018年6月27日 | |
| | | HK 1221217 A1 | 2017年5月26日 | |
| | | LT 3022192 T | 2017年12月27日 | |
| | | SI 3022192 T1 | 2018年1月31日 | |
| | | UY 35663 A | 2015年2月27日 | |
| | | IL 268623 A | 2019年10月31日 | |
| | | IL 268623 B | 2020年1月30日 | |
| | | GT 201600007 A | 2018年12月18日 | |
| | | EP 3299365 A1 | 2018年3月28日 | |
| | | HUE 037510 T2 | 2018年9月28日 | |
| | | CL 2016000060 A1 | 2016年6月10日 | |
| | | WO 2015009616 A1 | 2015年1月22日 | |
| | | MY 196427 A | 2023年4月10日 | |
| | | TN 2016000017 A1 | 2017年7月5日 | |
| | | SV 2016005137 A | 2018年6月12日 | |
| | | BR 112016000909 A2 | 2017年7月25日 | |
| | | BR 112016000909 A8 | 2020年1月7日 | |
| | | BR 112016000909 B1 | 2023年5月2日 | |
| | | ES 2655855 T3 | 2018年2月21日 | |
| | | US 2016152605 A1 | 2016年6月2日 | |
| | | US 9682968 B2 | 2017年6月20日 | |
| | | KR 20160030556 A | 2016年3月18日 | |
| | | KR 102242742 B1 | 2021年4月23日 | |
| | | EP 3022192 A1 | 2016年5月25日 | |
| | | EP 3022192 B1 | 2017年10月11日 | |
| | | RS 56721 B1 | 2018年3月30日 | |
| CN | 111032042 A | 2020年4月17日 | US 2022152011 A1 | 2022年5月19日 |
| | | | RU 2020111788 A | 2021年9月30日 |
| | | | RU 2020111788 A3 | 2021年12月28日 |
| | | | WO 2019043609 A1 | 2019年3月7日 |
| | | | JP 6754919 B1 | 2020年9月16日 |
| | | | JP 2020529466 A | 2020年10月8日 |
| | | | JP 2021181471 A | 2021年11月25日 |
| | | | JP 7297016 B2 | 2023年6月23日 |
| | | | US 2020338059 A1 | 2020年10月29日 |
| | | | US 11723901 B2 | 2023年8月15日 |
| | | | CA 3073346 A1 | 2019年3月7日 |
| | | | EP 3675854 A1 | 2020年7月8日 |
| | | | CL 2020000483 A1 | 2020年9月4日 |
| | | | KR 20230024432 A | 2023年2月20日 |
| | | | MX 2020002185 A | 2020年7月14日 |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/143205

| 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) |
|-------------|----------------|--------------------|----------------|
| | | JP 2020193222 A | 2020年12月3日 |
| | | JP 6929425 B2 | 2021年9月1日 |
| | | AU 2018326768 A1 | 2020年2月6日 |
| | | AU 2018326768 B2 | 2021年7月29日 |
| | | IL 272888 A | 2020年4月30日 |
| | | IL 272888 B1 | 2023年9月1日 |
| | | IL 272888 B2 | 2024年1月1日 |
| | | BR 112020003737 A2 | 2020年9月1日 |
| | | KR 20200047540 A | 2020年5月7日 |
| | | KR 102497487 B1 | 2023年2月8日 |
| ----- | | | |