



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104703990 B

(45)授权公告日 2017.10.13

(21)申请号 201380037217.3
 (22)申请日 2013.07.12
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 104703990 A
 (43)申请公布日 2015.06.10
 (30)优先权数据
 12176330.4 2012.07.13 EP
 (85)PCT国际申请进入国家阶段日
 2015.01.12
 (86)PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2013/064763 2013.07.12
 (87)PCT国际申请的公布数据
 W02014/009509 EN 2014.01.16
 (73)专利权人 爱尔兰詹森科学公司
 地址 爱尔兰科克郡
 (72)发明人 J-F.邦范蒂 J.M.C.方蒂 P.米勒
 F.M.M.道布勒特
 P.J-M.B.拉博伊斯森
 E.P.A.阿瑙特
 (74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 72001
 代理人 罗文锋 梁谋

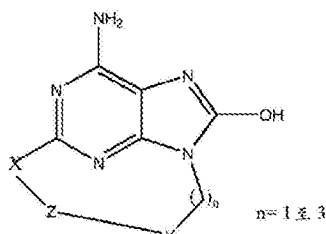
(51)Int.Cl.
 C07D 487/16(2006.01)
 C07D 498/16(2006.01)
 A61K 31/52(2006.01)
 A61P 31/00(2006.01)
 (56)对比文件
 WO 2009134624 A1,2009.11.05,
 CN 101784548 A,2010.07.21,
 CHRISTELLE MOREAU,等.Synthesis of cyclic adenosine 5'-diphosphate ribose analogues:a C2'endo/syn“southern”ribose conformation underlies activity at the sea urchin cADPR receptor.《ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY》.2010,第9卷(第1期),
 CHRISTELLE MOREAU,等.Synthesis of cyclic adenosine 5'-diphosphate ribose analogues:a C2'endo/syn“southern”ribose conformation underlies activity at the sea urchin cADPR receptor.《ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY》.2010,第9卷(第1期),

审查员 孙静

权利要求书6页 说明书172页

(54)发明名称
 用于治疗病毒性感染的大环嘌呤

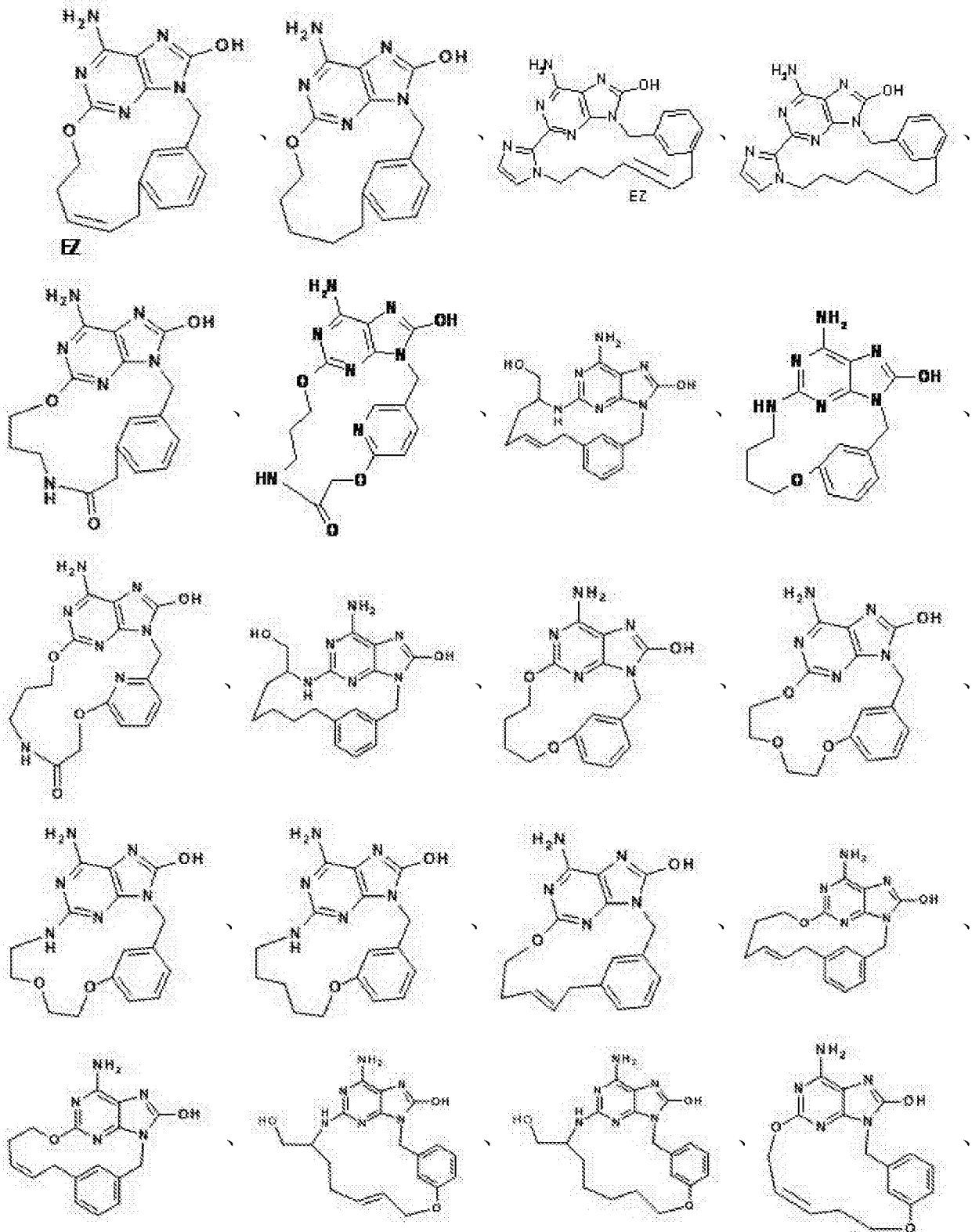
(57)摘要

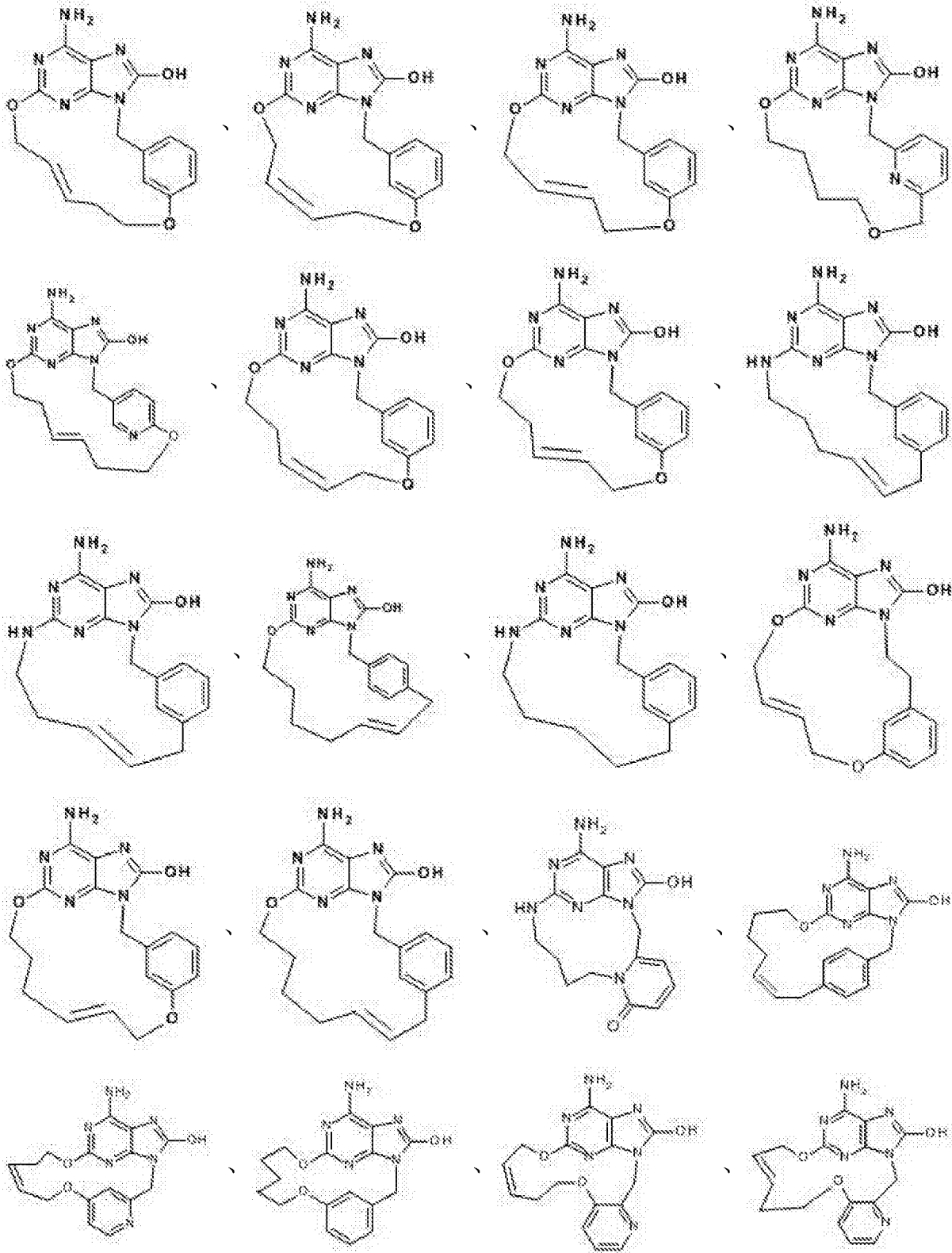


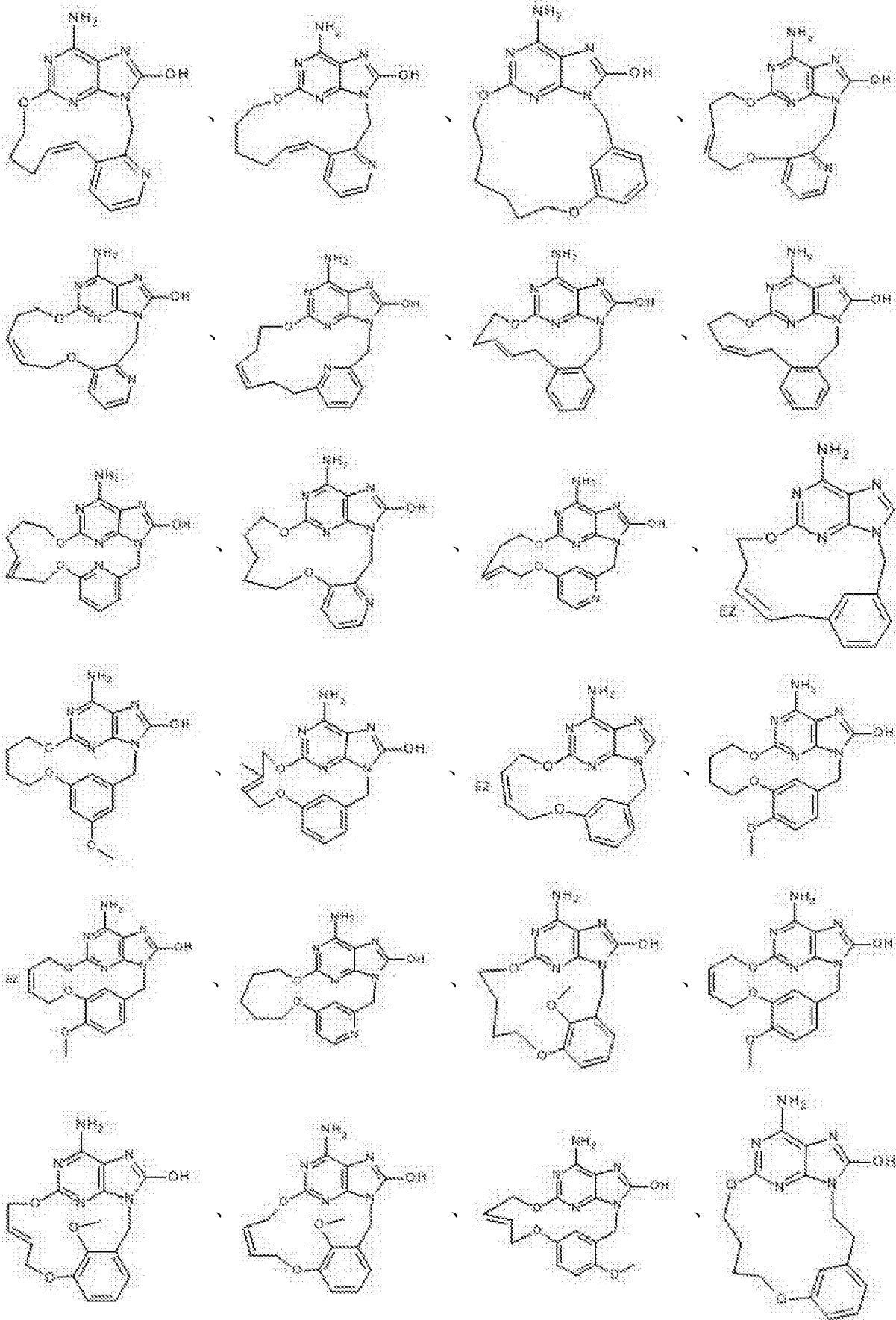
(I) 本发明涉及

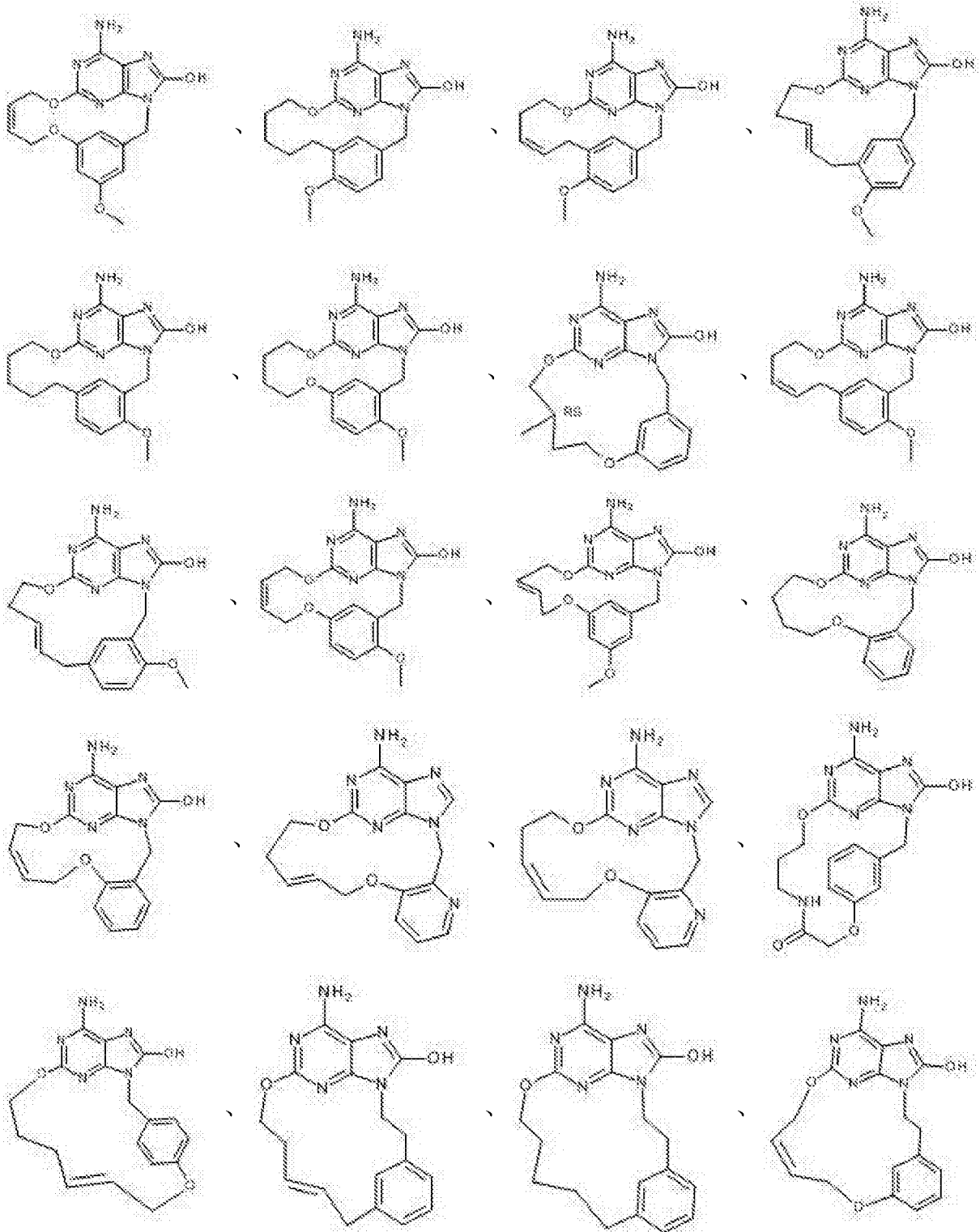
具有化学式(I)的大环嘌呤衍生物、用于制备它们的方法、药物组合物、以及它们在治疗病毒性感染中的用途。

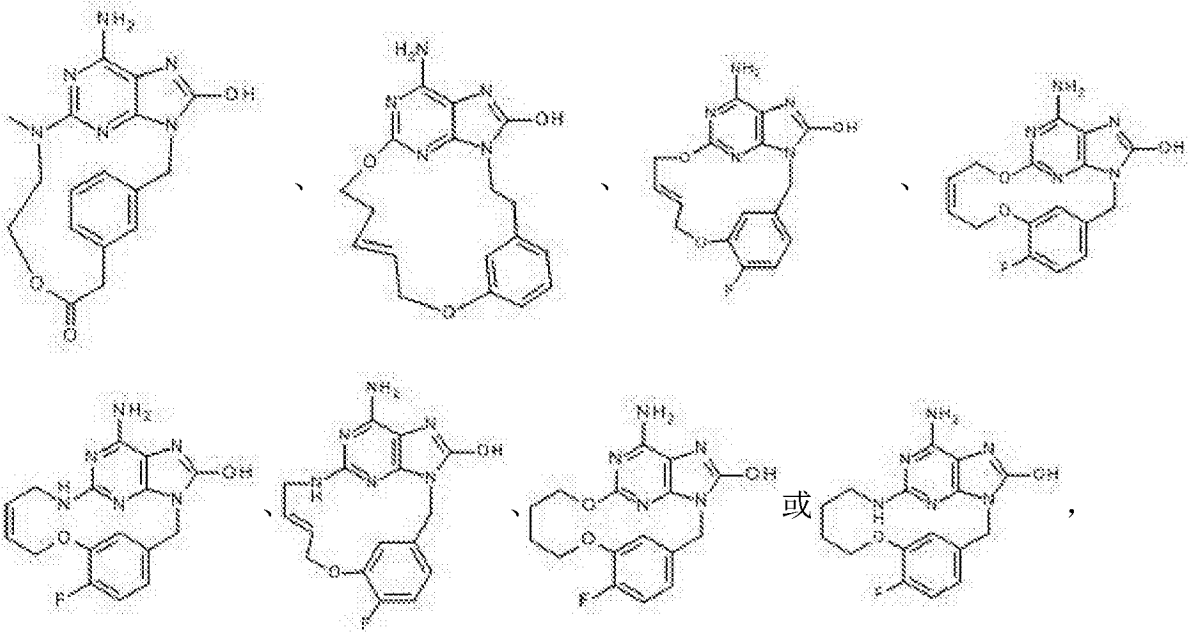
1. 一种具有选自以下组中的以下化学式之一的化合物





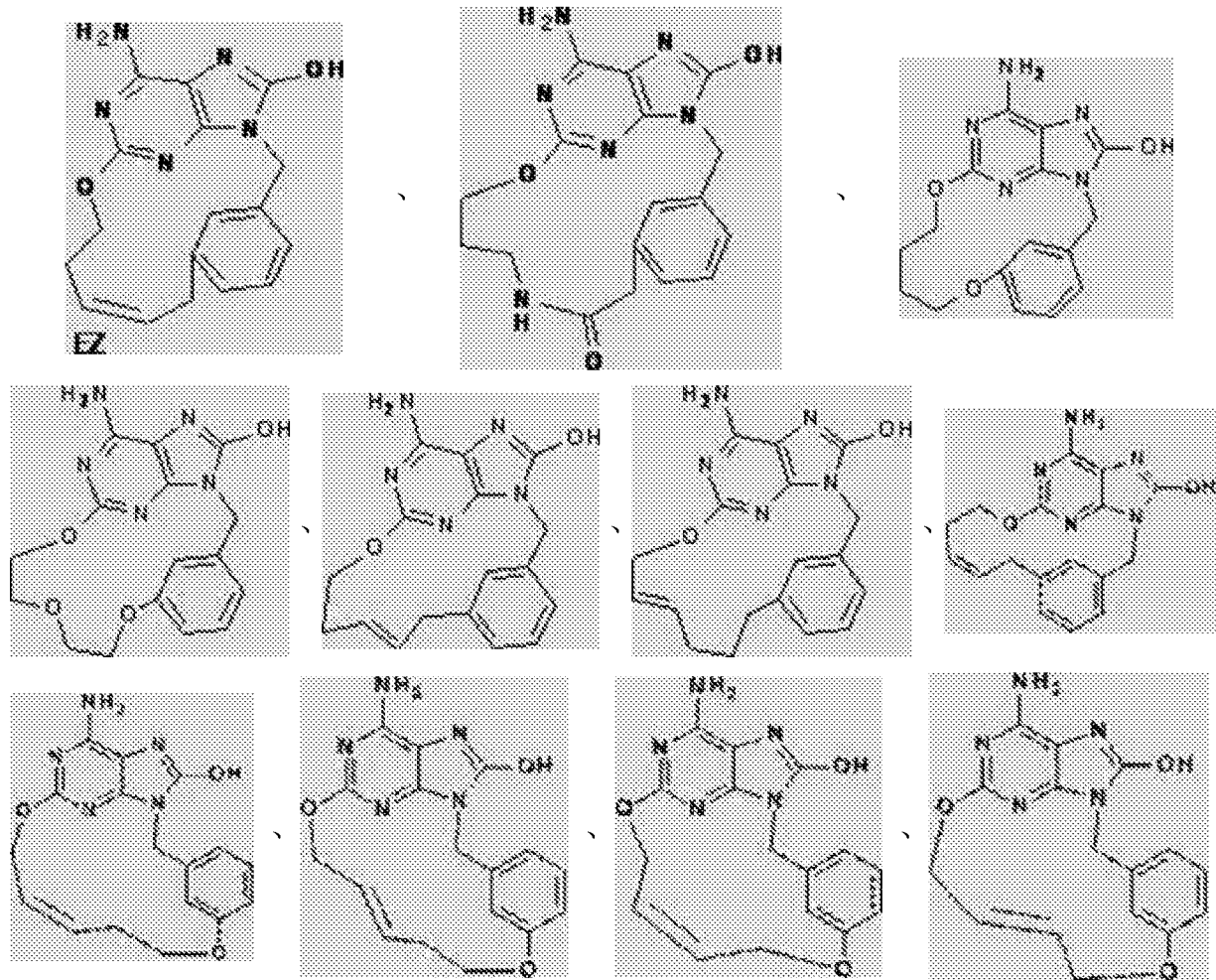


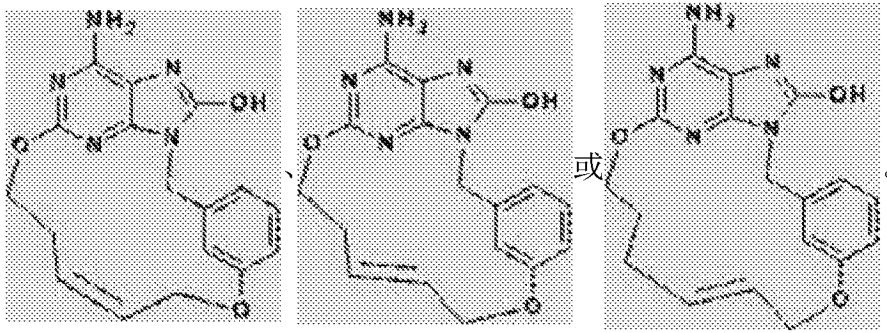




及其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 具有选自以下组中的以下化学式之一:





3. 一种药物组合物,包含根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,连同一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求3所述的药物组合物在制备用于治疗其中涉及TLR7调节的病症中的药剂中的用途。

用于治疗病毒性感染的大环嘌呤

[0001] 本发明涉及大环嘌呤衍生物、用于制备它们的方法、药物组合物、以及它们在治疗病毒性感染中的用途。

[0002] 本发明涉及大环嘌呤衍生物在治疗病毒性感染、免疫或炎性病症中的用途，由此涉及Toll样受体(TLR)的调节或激动作用。Toll样受体是主要的跨膜蛋白质，其特征在于一种细胞外富含亮氨酸的结构域以及包含一个保守区的细胞质延伸部分。先天免疫系统可以经由在某些类型的免疫细胞的细胞表面上表达的这些TLR来识别病原体相关分子模式。外来病原体的识别活化了细胞因子的产生以及在吞噬细胞上的共刺激分子的上调。这导致T细胞行为的调节。

[0003] 据估计大部分哺乳动物物种具有十种与十五种之间的Toll样受体类型。已经在人类连同小鼠中鉴定了十三种TLR(即TLR1至TLR13)，并且已经在其他哺乳动物物种中发现许多它们的等价型。然而，在人类中发现的某些TLR的等价型并不存在于所有哺乳动物中。例如，一种编码类似于人类中TLR10的蛋白质的基因存在于小鼠中，但是该基因显现出过去在某位点被一种反转录病毒损坏。另一方面，小鼠表达TLR11、TLR12以及TLR13，它们均不存在于人类中。其他的哺乳动物可以表达尚未在人类中发现的TLR。其他的非哺乳动物物种可以具有与哺乳动物不同的TLR，如TLR14(其在东方鲀(Takifugu pufferfish)中发现)所证实的。这可以使得使用实验动物作为人类先天免疫模型的方法复杂化。

[0004] 对于Toll样受体的详细综述参见以下杂志论文。Hoffmann, J. A (霍夫曼, J. A) Nature (《自然》) 426, 33-38页, 2003; Akira, S. (阿基拉, S)、Takeda, K. (竹田, K) 和Kaisho, T. (贝少, T) Annual Rev. Immunology (《免疫学年鉴》), 21, 335-376页, 2003; Ulevitch, R. J. (尤勒维奇, R. J.) Nature Reviews: Immunology (《自然综述: 免疫学》) 4, 512-520, 2004页。

[0005] 先前已经描述了对Toll样受体显示有活性的化合物，如WO 2006/117670中的嘌呤衍生物、WO 98/01448和WO 99/28321中的腺嘌呤衍生物、以及WO 2009/067081中的嘧啶。

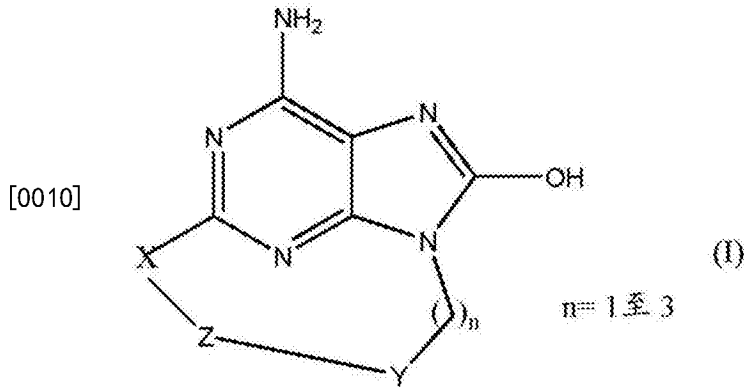
[0006] 然而，存在一种强烈的对于新颖Toll样受体调节物的需要，这些调节物与现有技术的化合物相比具有优选的选择性、更高的效力、更高的新陈代谢稳定性以及改进的安全性。

[0007] 在治疗某些病毒性感染时，如同对于丙型肝炎病毒(HCV)的情况，可以给予干扰素(IFN- α)的定期注射。更多信息参见Fried(弗莱德)等人，Peginterferon- α plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection(用于慢性丙型肝炎病毒感染的聚乙二醇干扰素- α 外加利巴韦林)，N Engl J Med (《新英格兰医学杂志》) 2002; 347: 975-82。可口服用的小分子IFN诱导物提供了降低的免疫原性以及给予便利性的潜在优势。因此，新颖的IFN诱导物是用于治疗病毒性感染的潜在有效的新药物类别。有关具有抗病毒效果的小分子IFN诱导物的文献的一个实例，参见De Clercq, E. (德克拉克, E.); Descamps, J. (迪斯卡帕斯, J.); De Somer, P. (德索梅尔, P.) Science (《科学》) 1978, 200, 563-565。

[0008] 在治疗某些类型的癌症中还将IFN- α 与其他药物组合给予(参见例如Eur. J. Cancer (《欧洲癌症杂志》) 46, 2849-57, 以及Cancer Res. (《癌症研究》) 1992, 52, 1056)。由于TLR 7/8激动剂诱导显著的Th1应答的能力，它们也是感兴趣的疫苗佐剂(参见

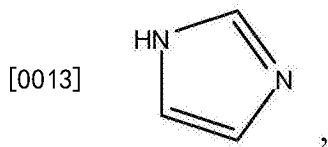
例如Hum.Vaccines (《人类疫苗》) 2010,6,1-14;和Hum.Vaccines (《人类疫苗》) 2009,5,381-394)。

[0009] 根据本发明提供了一种具有化学式 (I) 的化合物



[0011] 及其药学上可接受的盐,其中

[0012] X为氧、氮、硫或



[0014] Y表示芳族环或包含至少一个氮的杂环,该芳族环或杂环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基或卤素,

[0015] Z表示C₁₋₁₀饱和或不饱和烷基,该烷基任选地被烷基或烷基羟基取代;

[0016] 或Z表示C₁₋₆烷基-NH-C(O)-C₁₋₆烷基-或C₁₋₆烷基-NH-C(O)-C₁₋₆烷基-O-;

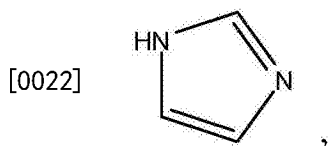
[0017] 或Z表示C₁₋₁₀烷基-O-,其中所述烷基是饱和的或不饱和的并且可以任选地被烷基或烷基羟基取代,

[0018] 或Z表示C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-,其中所述烷基是饱和的或不饱和的并且可以任选地被烷基或烷基羟基取代

[0019] 或Z表示C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-O-,其中所述烷基是饱和的或不饱和的并且可以任选地被烷基或烷基羟基取代。

[0020] 本发明的部分还为那些具有化学式 (I) 的化合物,其中

[0021] X为O、N-C₁₋₄烷基、NH、S或



[0023] Y表示芳族环或包含至少一个氮的杂环,该芳族环或杂环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、卤素、C(O)NH-C₁₋₆烷基、NH(CO)-C₁₋₆烷基、CN、NH-C₁₋₆烷基、N-(C₁₋₆烷基)₂、C(O)-C₁₋₆烷基或OH,

[0024] Z表示C₁₋₁₀饱和或不饱和烷基,该烷基任选地被烷基或烷基羟基或OH取代;

[0025] 或Z表示C₁₋₆烷基-NH-C(O)-C₁₋₆烷基-或C₁₋₆烷基-NH-C(O)-C₁₋₆烷基-O-;

[0026] 或Z表示C₁₋₆烷基-NCH₃-C(O)-C₁₋₆烷基-或C₁₋₆烷基-NCH₃-C(O)-C₁₋₆烷基-O-;

[0027] 或Z表示C₁₋₆烷基-C(O)-NH-C₁₋₆烷基-或C₁₋₆烷基-C(O)-NH-C₁₋₆烷基-O-;

[0028] 或Z表示C₁₋₆烷基-C(O)-NCH₃-C₁₋₆烷基-或C₁₋₆烷基-C(O)-NCH₃-C₁₋₆烷基-O-;

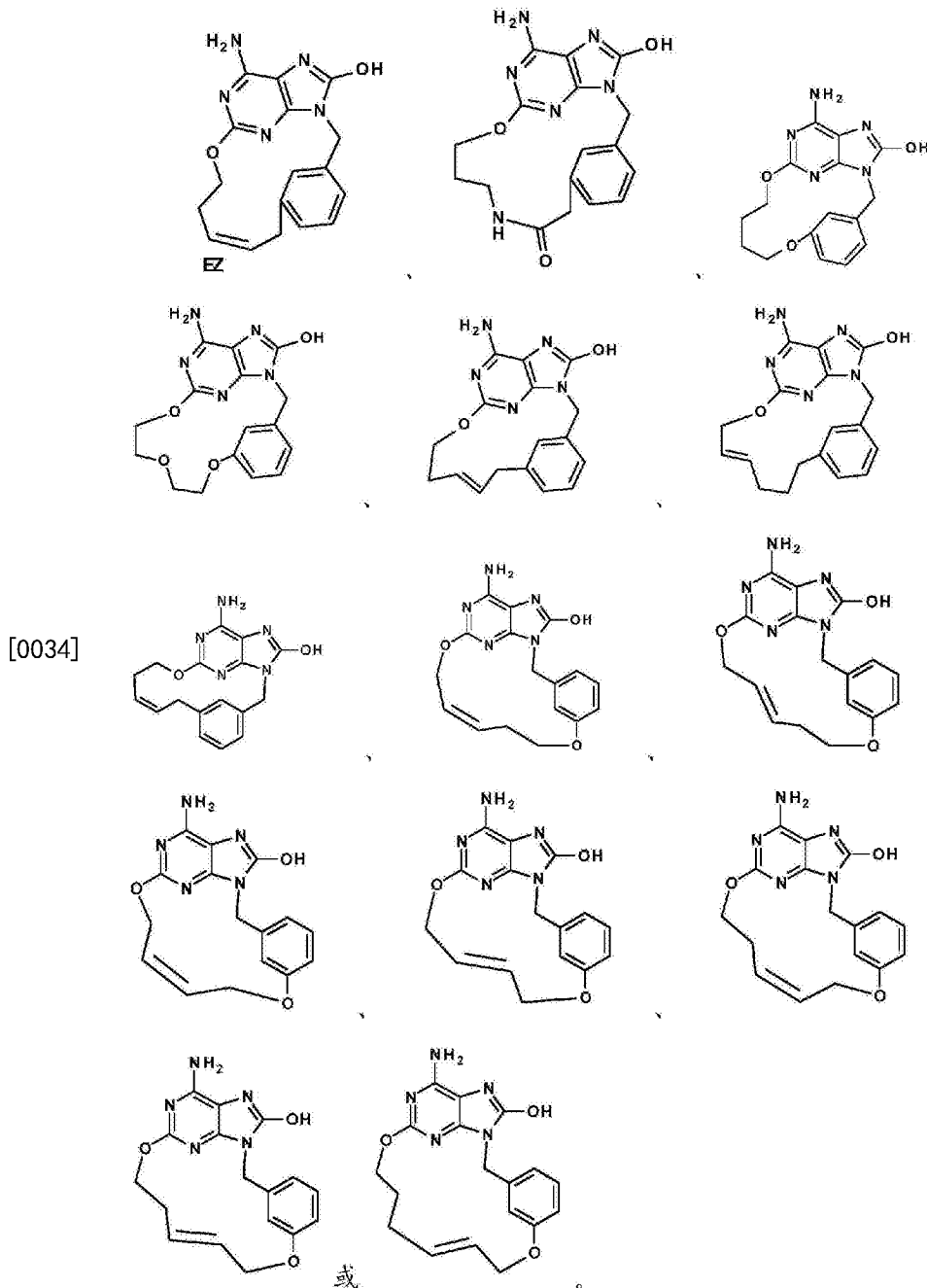
[0029] 或Z表示C₁₋₁₀烷基-O-,其中所述烷基是饱和的或不饱和的并且可以任选地被烷基或烷基羟基或OH取代;

[0030] 或Z表示C₁₋₁₀烷基-NH-,其中所述烷基是饱和的或不饱和的并且可以任选地被烷基或烷基羟基或OH取代;

[0031] 或Z表示C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-,其中所述烷基是饱和的或不饱和的并且可以任选地被烷基或烷基羟基或OH取代;

[0032] 或Z表示C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-O-,其中所述烷基是饱和的或不饱和的并且可以任选地被烷基或烷基羟基或OH取代。

[0033] 根据本发明具有以下化学式之一的优选化合物是选自下组:



[0035] 根据本发明的其他优选化合物是具有以下编号的化合物(如分别在表1和表2中所提及的):32、45、60、64、65、68、75、87、90、91和92。

[0036] 本发明的一部分还为一种药物组合物,该药物组合物包含一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物,连同一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0037] 本发明的一部分还为用作药剂的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物或者以上提到的一种药物组合物。

[0038] 本发明还涉及用于在治疗一种其中涉及TLR7调节的病症中使用的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物或者以上提到的一种药物组合物。

[0039] 术语“烷基”是指含有指定数目碳原子的直链或支链的大多数饱和的(但在根据本发明的特定化合物中是不饱和的)脂肪族烃。

[0040] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0041] 术语“烷氧基”是指单键连接至氧的烷基(碳和氢链),例如像甲氧基基团或乙氧基基团。

[0042] 具有化学式(I)的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐以及碱盐。适合的酸加成盐是由形成无毒盐的酸形成。适合的碱盐是由形成无毒盐的碱形成。

[0043] 本发明的化合物还可以按非溶剂化的和溶剂化的形式存在。术语“溶剂化物”在此用以描述包括本发明的化合物以及一种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如,乙醇)的分子络合物。

[0044] 术语“多晶型物”是指本发明的化合物以多于一种的形式或晶体结构存在的能力。

[0045] 本发明的化合物可以按所谓的“互变异构体”形式存在,该互变异构体形式是指容易通过称为互变异构化的化学反应相互转化的有机化合物的异构体。这个反应导致氢原子或质子正式转移,伴随着单键和相邻双键的转变。

[0046] 可以将本发明的化合物以晶态的或非晶态的产物给予。可以通过例如沉淀、结晶、冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥的方法获得呈固体塞、粉剂或膜的这些化合物。它们可以单独给予或与一种或多种本发明的其他化合物组合给予或与一种或多种其他药物组合给予。通常,它们将作为与一种或多种药学上可接受的赋形剂相结合的配制品而给予。术语“赋形剂”在此用以描述除本发明的一种或多种化合物之外的任何成分。赋形剂的选择很大程度上取决于如具体给予模式、赋形剂对溶解性和稳定性的影响以及剂型的性质等因素。

[0047] 可以将本发明的化合物或其任何亚组配制为用于给予目的的不同药物形式。作为适当的组合物,可以引用所有通常用于全身性给药的组合物。为了制备本发明的药物组合物,将一种有效量的特定化合物(任选地呈加成盐形式)作为活性成分与一种药学上可接受的载体组合在均匀掺合物中,该载体可以采用多种形式,取决于用于给药的所希望的制剂的形式。令人希望地,这些药物组合物处于适合于例如口服、经直肠或经皮给予的单位剂型。例如,在制备处于口服剂型的组合物中,可以采用任何通常的药物介质,例如像在口服液体制剂(如混悬液、糖浆、酞剂、乳剂以及溶液)的情况中的水、二醇类、油类、醇类以及类似物;或者在粉剂、丸剂、胶囊剂以及片剂的情况中的固体载体,如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂以及类似物。由于片剂和胶囊剂易于给予,它们代表了最有利的

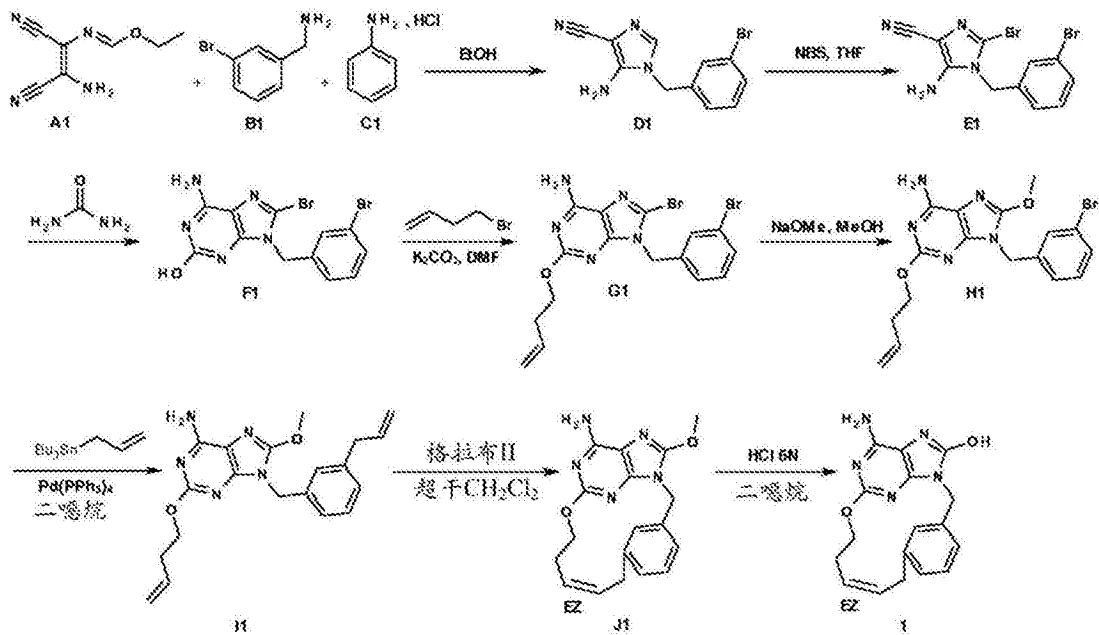
口服单位剂型,在这种情况下明显采用固体药物载体。还包括在使用之前不久可以被转化为液体形式的固体形式制剂。在适合用于经皮给予的组合物中,该载体可任选地包括一种渗透增强剂和/或适合的润湿剂,可任选地与小比例的具有任何性质的适合的添加剂组合,这些添加剂并不在皮肤上引入显著的有害作用。所述添加剂可促进向皮肤给药和/或可有助于制备期望的组合物。这些组合物可以各种方式给药,例如作为经皮贴剂、斑贴或软膏。还可以经由吸入或吹入法,借助于在本领域中采用的用于经由此方式给药的方法和配制品来给予本发明的化合物。因此,大体上,本发明的化合物能以溶液、悬浮液或干燥粉剂的形式而被给予至肺部。

[0048] 尤其有利的是以单位剂型配制上述药物组合物,以便易于给予和使剂量均一。如在此使用的单位剂型指的是适合作为单位剂量的物理离散单位,各单位含有预定量的活性成分,该预定量的活性成分经计算与所需药物载体相结合而产生所希望的治疗效果。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊剂、丸剂、粉末包(powder packet)、糯米纸囊剂(wafer)、栓剂、可注射溶液或混悬液以及类似剂型,及其分离的多单位形式。

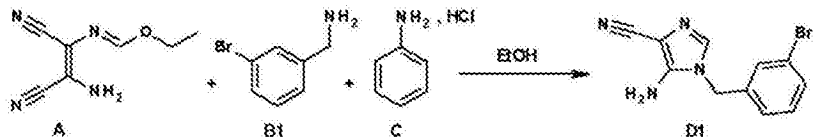
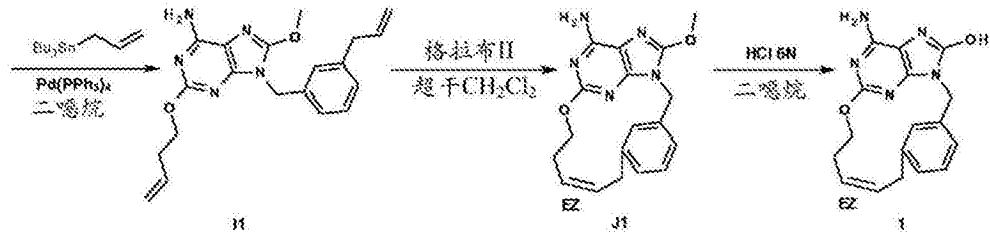
[0049] 在感染性疾病治疗领域中的普通技术人员将能够从下文所呈现的测试结果来确定有效量。大体上,应考虑到日有效量将是从小于0.01mg/kg至50mg/kg体重,更优选从0.1mg/kg至10mg/kg体重。可能适当的是将所要求的剂量在全天中以适当间隔给予为两个、三个、四个或更多个亚剂量。可以将所述亚剂量配制为单位剂型,例如每个单位剂型包含1mg至1000mg、并且具体是5mg至200mg的活性成分。

[0050] 如本领域的普通技术人员所熟知的,给药的精确剂量和频率取决于所使用的具有化学式(I)的具体化合物、正在被治疗的具体病症、正在被治疗的病症的严重性、具体患者的年龄、体重和总体身体状况、以及个体可以服用的其他药物。此外,显然该有效量可以降低或增加,这取决于所治疗的受试者的反应和/或取决于对本发明的这些化合物开处方的医师的评估。因此以上所提及的有效量的范围仅仅是指导而不是旨在以任何程度限制本发明的范围或用途。

[0051] 制备最终产物的总体方案:方法1



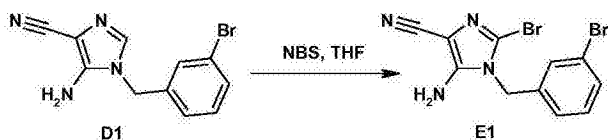
[0052]



[0053] 中间体D1的合成

[0054] 在10℃,将3-溴苄胺(11.9g,63.96mmol)逐滴添加到A1(10g,60.91mmol)和C1(125mg,0.97mmol)在EtOH(100mL)中的混合物中。将混合物在室温(RT)搅拌过夜。逐滴添加120mL的1N NaOH,并且将混合物在室温搅拌1小时。将沉淀过滤,用最少量的冷EtOH洗涤并且干燥,获得12.74g(75%产率)中间体D1。

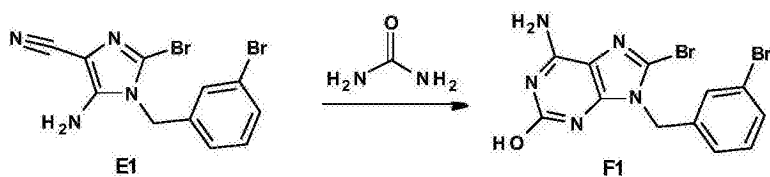
[0055]



[0056] 中间体E1的合成

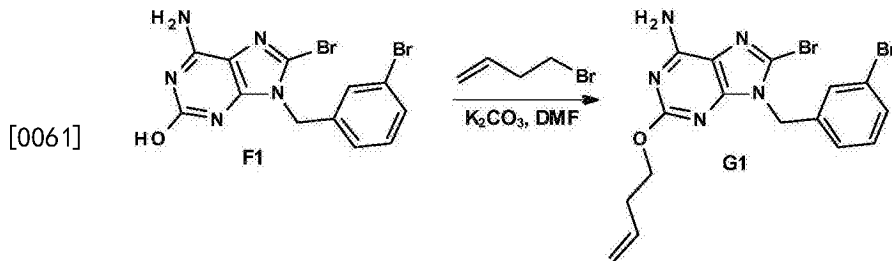
[0057] 将N-溴代琥珀酰亚胺(7.56g,42.47mmol)分批添加到D1(10.7g,38.61mmol)在THF(100mL)中的悬浮液中,同时保持温度处于15℃,然后在15℃将反应混合物搅拌10分钟。将该混合物倾倒入NaHCO₃和EtOAc的水溶液中。将各层倾析并分离。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。将粗化合物吸收于CH₃CN中,过滤出沉淀并干燥,以得到7.5g(55%产率)一部分中间体E1。将滤液蒸发并通过色谱法在硅胶(不规则SiOH 20-45μm;流动相(99%CH₂Cl₂,1%CH₃OH)上纯化。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到2.8g(20%产率)第二批的中间体E1。

[0058]



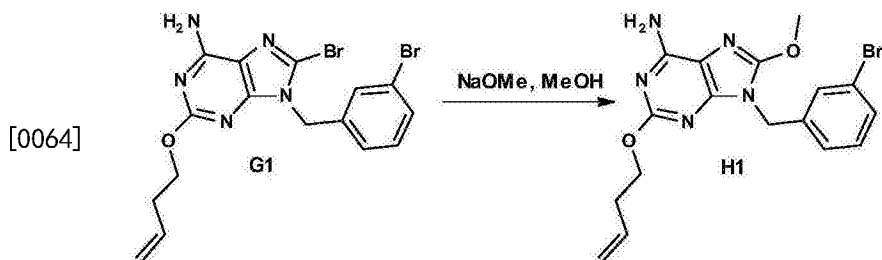
[0059] 中间体F1的合成

[0060] 将E1 (8.3g, 23.31mmol) 在尿素 (14g, 233.1mmol) 中的混合物在160℃加热4小时。再次添加尿素 (14g, 233.1mmol), 并且将混合物在160℃搅拌2小时。将混合物冷却至室温, 并添加水。将沉淀湿磨并过滤, 用水洗涤并在60℃在真空下干燥以得到9.25g (99%产率) 中间体F1。



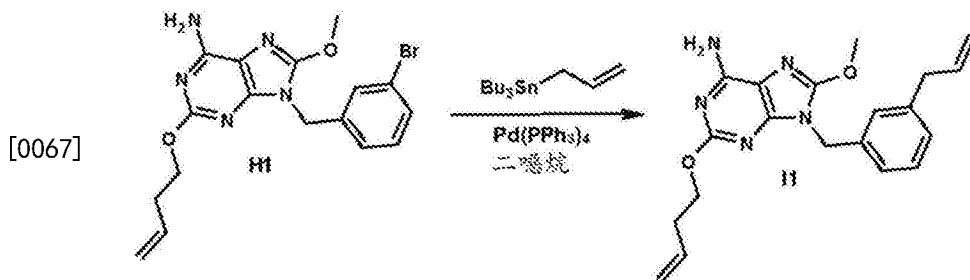
[0062] 中间体G1的合成

[0063] 将F1 (3g, 7.52mmol)、4-溴-1-丁烯 (2.29mL, 22.55mmol)、K₂CO₃ (3.11g, 22.55mmol) 在干燥DMF (40mL) 中的混合物在50℃搅拌12小时。蒸发溶剂。将残余物吸收于EtOAc中。有机层用水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶 (15-40μm, 50g, CH₂Cl₂/CH₃OH:98-2) 上纯化粗产物。收集纯的级分并蒸发至干燥以得到1.95g (57%产率) 的中间体G1。



[0065] 中间体H1的合成

[0066] 在室温下, 将甲醇钠 (CH₃OH中的30重量%溶液) (8.4mL, 45.24mmol) 逐滴添加至G1 (4.1g, 9.05mmol) 在CH₃OH (100mL) 中的混合物中。在60℃将混合物搅拌6小时。将混合物倾入水中。用EtOAc萃取水层。有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂, 以得到3.8g (100%产率) 中间体H1。将该粗化合物直接用于下一个步骤。

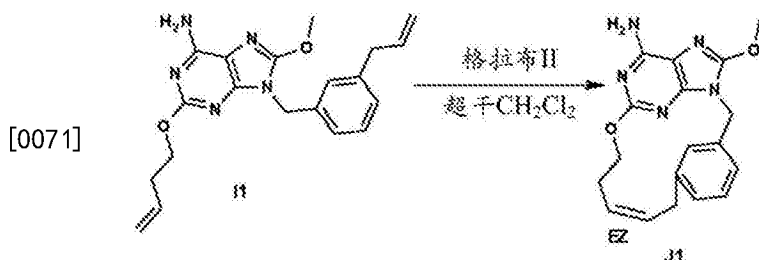


[0068] 中间体I1的合成

[0069] 将反应并行执行两次。

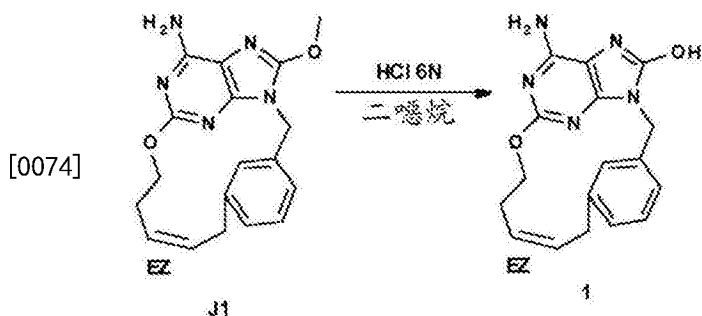
[0070] 将H1 (2*1.75g, 8.66mmol)、烯丙基三-N-丁基锡 (2*1.32mL, 8.66mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (2*500mg, 0.87mmol) 在二噁烷 (2*17.5mL) 中的混合物在140℃搅拌1小时。将混合物冷却至室温并倾入KF水溶液 (1g/100mL) 中。将混合物在室温搅拌10分钟。添加EtOAc并

将混合物通过硅藻土[®]垫过滤。硅藻土[®]用EtOAc洗涤。倾析这些层。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶(15-40 μ m,120g,CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:98.5/1.5/0.1)上纯化粗产物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到1.76g(56%产率)中间体I1。



[0072] 中间体J1的合成

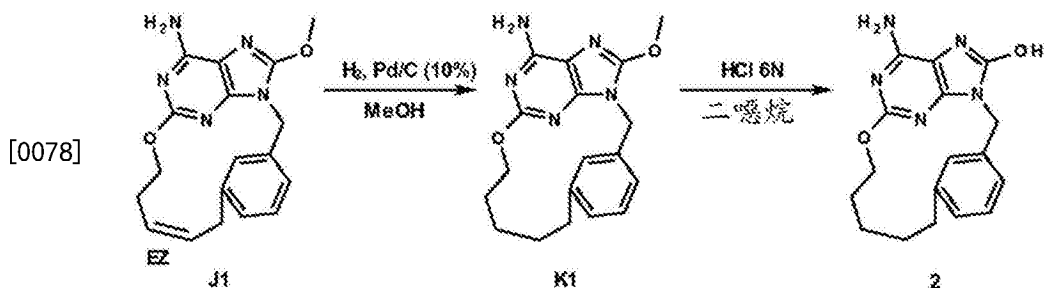
[0073] 将I1(950mg,2.6mmol)添加到超干CH₂Cl₂(760mL)中并且通过将N₂鼓泡通过溶液30分钟来使所得混合物脱气。以一整份添加第2代格拉布催化剂(222mg,0.26mmol)并且将混合物在N₂流下搅拌24小时。蒸发溶剂并且立即通过快速色谱法在硅胶(15-40 μ m,10g,CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:98.5/1.5/0.1)上纯化粗化合物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到280mg的中间体I1和200mg(23%产率)中间体J1(呈两种异构体E和Z的混合物形式)。



[0075] 最终化合物1的合成

[0076] 在室温下将J1(200mg,0.59mmol)在6NHCl(2mL)和二噁烷(5mL)中的混合物搅拌16小时。用EtOAc(15mL)洗涤混合物,然后在0 $^{\circ}$ C用K₂CO₃将混合物碱化(析出沉淀)并且用EtOAc和CH₃OH萃取多次。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。将残余物从CH₃CN中重结晶,过滤出沉淀并干燥,以得到108mg(56%产率)化合物1(异构体E/Z 55/45的混合物)。

[0077] 制备最终产物的总体方案:方法2



[0079] 中间体K1的合成

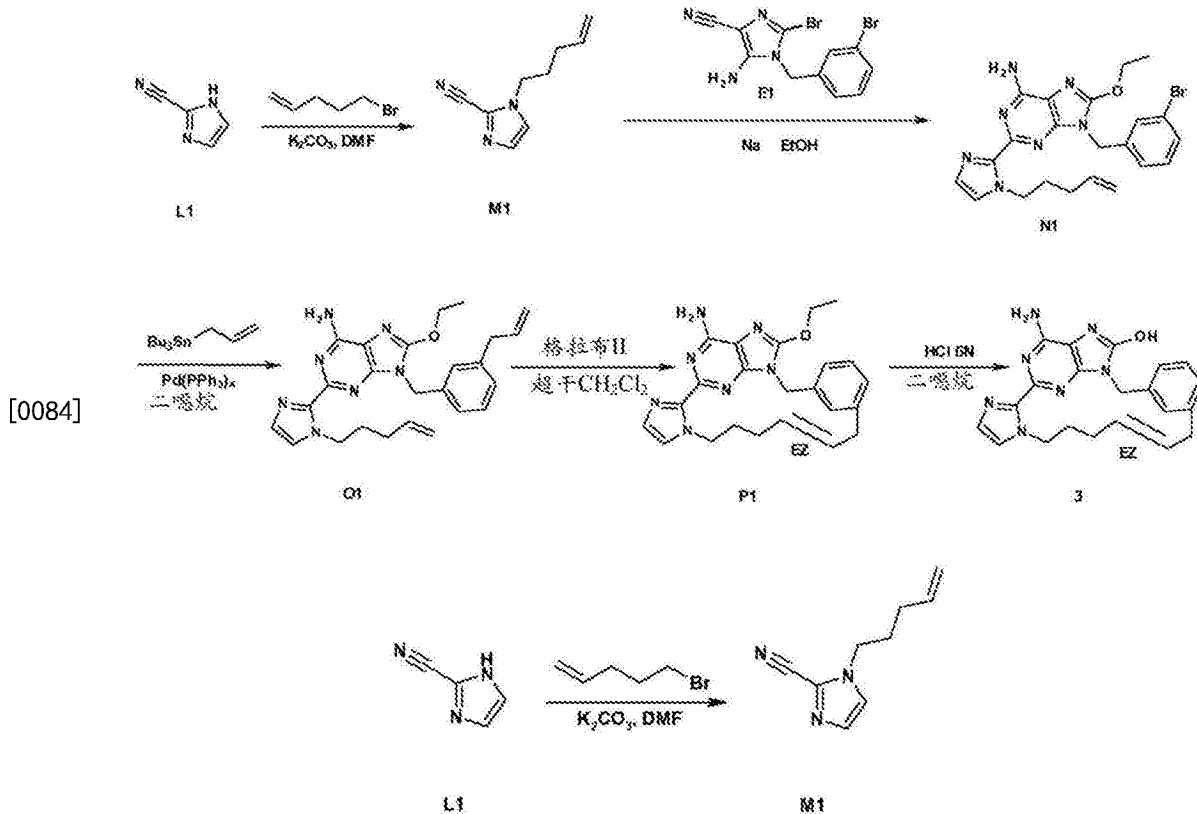
[0080] 将J1(130mg,0.39mmol)、Pd/C(10%)(20mg,0.02mmol)在CH₃OH(30mL)中的混合物在H₂的大气压下氢化4小时。将催化剂通过用硅藻土[®]过滤去除。硅藻土[®]用CH₃OH洗涤。将

滤液蒸发以得到126mg (96%产率)的中间体K1,该中间体按原样用于下一步骤。

[0081] 最终化合物2的合成

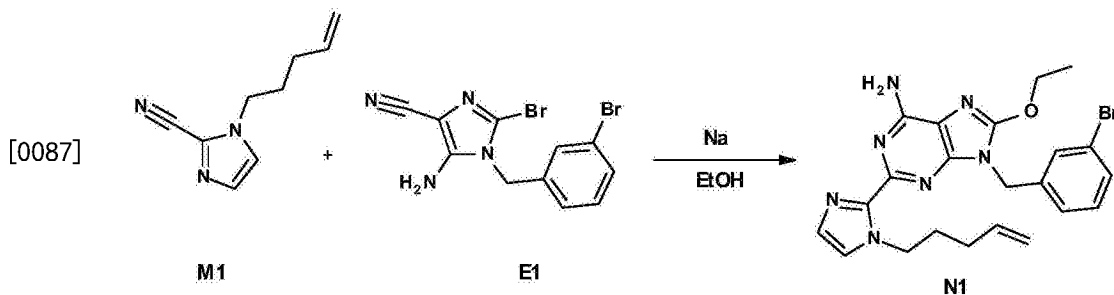
[0082] 在室温下将K1 (110mg, 0.32mmol) 在6N HCl (1mL) 和二噁烷(2mL) 中的混合物搅拌6小时。将混合物倾入冰水中,并用NaOH 3N中和。将沉淀过滤,用水、EtOH、接着用二乙醚洗涤,并干燥以得到79mg (75%产率) 化合物2。

[0083] 制备最终产物的总体方案:方法3



[0085] 中间体M1的合成

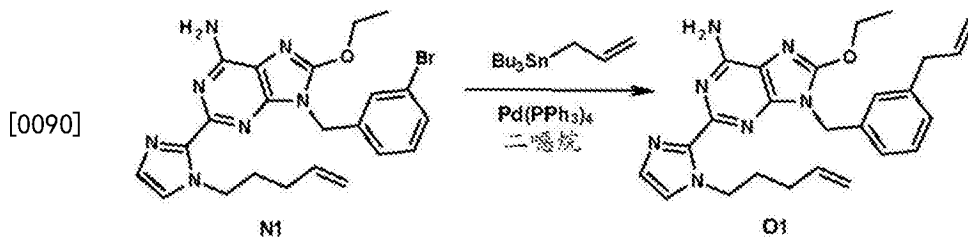
[0086] 将在DMF (75mL) 中的L1 (3.0g, 32.23mmol)、5-溴-1-戊烯 (4.8g, 32.23mmol) 和 K_2CO_3 (5.34g, 38.67mmol) 在60℃搅拌12小时。在减压下浓缩混合物。将残余物吸收于EtOAc中。有机相用水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且蒸发溶剂,以得到4.6g (89%产率)的中间体M1,该中间体按原样用于下一步骤。



[0088] 中间体N1的合成

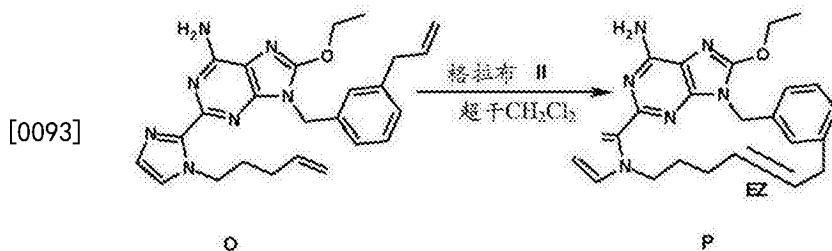
[0089] 在 N_2 流下,在室温将钠 (1.42g, 62.03mmol) 溶解于EtOH (80mL) 中。逐滴添加在EtOH (20mL) 中的M1 (2.0g, 12.41mmol)、E1 (4.42g, 12.41mmol), 并且在 N_2 流下在90℃将所得混合物搅拌5小时。蒸发溶剂。添加EtOAc和水。将该混合物用EtOAc进行萃取。有机层用盐水洗

涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。通过色谱法在硅胶(不规则SiOH 20-45 μ m;流动相(0.5%NH₄OH,94%CH₂Cl₂,6%CH₃OH)上纯化粗产物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到3.15g(53%产率)中间体N1。



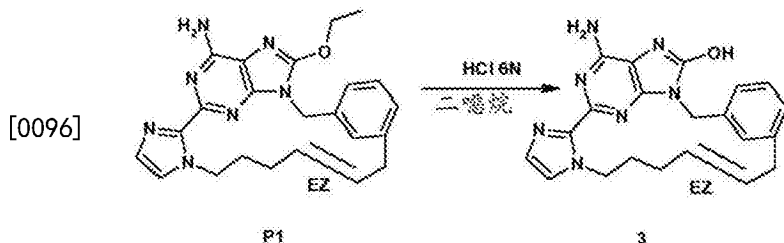
[0091] 中间体O1的合成

[0092] 将N1(0.50g,1.04mmol)、烯丙基三-N-丁基锡(0.32mL,1.04mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(120mg,0.10mmol)在二噁烷(4mL)中的混合物在140 $^{\circ}$ C搅拌1小时。将混合物冷却至室温并倾入KF水溶液(5g/100mL)中。将混合物在室温搅拌10分钟。添加EtOAc并且将这些层倾析。有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。通过色谱法在硅胶(不规则SiOH 15-40 μ m;流动相(0.5%NH₄OH,95%CH₂Cl₂,5%CH₃OH)上纯化粗产物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到300mg(65%产率)中间体O1。



[0094] 中间体P1的合成

[0095] 将O1(1.80g,4.06mmol)添加到超干CH₂Cl₂(1080mL)中并且通过将N₂鼓泡通过溶液30分钟来使所得混合物脱气。以一整份添加第2代格拉布催化剂(346mg,0.41mmol)并且在N₂流下在室温将混合物搅拌24小时。在减压下浓缩混合物。通过快速色谱法在硅胶(15-40 μ m,120g,CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:96/4/0.5)上纯化粗产物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到1.47g的粗产物。通过反相色谱法在(X-Bridge-C185 μ m 30*150mm)、流动相(梯度为从80%NH₄HCO₃0.5%pH10缓冲剂,20%CH₃CN到0%NH₄HCO₃0.5%pH10缓冲剂,100%CH₃CN)上纯化残余物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到83mg(5%产率)的中间体P1(呈两种异构体E和Z的混合物形式)和800mg的中间体O1。

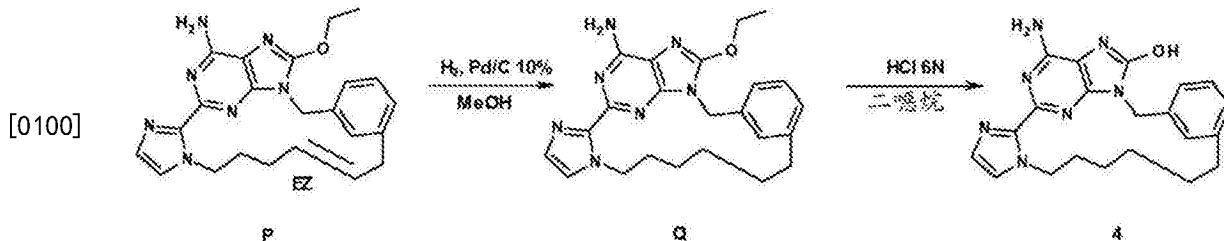


[0097] 最终化合物3的合成

[0098] 在室温下将P1(40mg,0.10mmol)在6N HCl(2mL)和二噁烷(2mL)中的混合物搅拌18小时。在0 $^{\circ}$ C下,用K₂CO₃将混合物碱化并且用EtOAc和CH₃OH进行萃取。有机层经MgSO₄干燥,

过滤,并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶(15-40 μ m,12g,CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:90/10/0.5)上纯化粗产物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩以得到23mg。将化合物吸收于二乙醚中,过滤出沉淀并干燥,以得到15mg(40%产率)化合物3(呈两种异构体E/Z70/30的混合物形式)。

[0099] 制备最终产物的总体方案:方法4



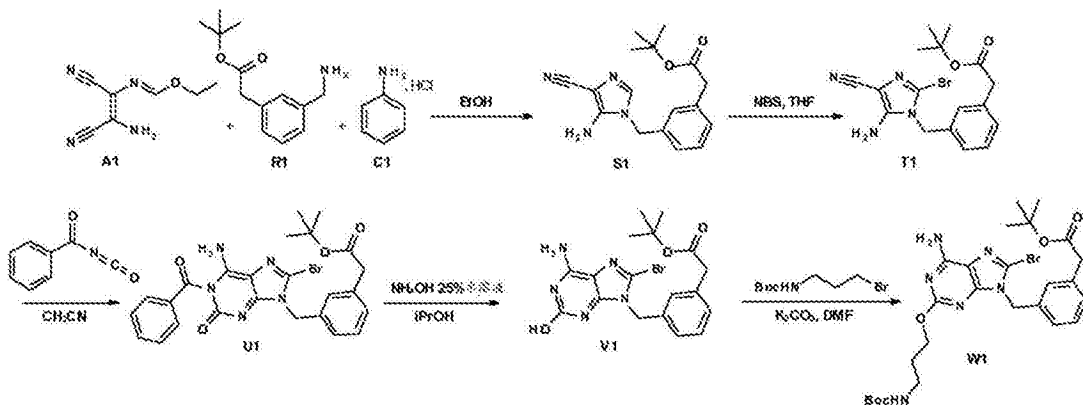
[0101] 中间体Q1的合成

[0102] 将P1(70mg,0.17mmol)、Pd/C(10%)(18mg,0.02mmol)在CH₃OH(5mL)中的混合物在H₂的大气压下氢化4小时。将催化剂通过用硅藻土[®]垫过滤去除。硅藻土[®]用CH₃OH洗涤并将滤液蒸发。通过快速色谱法在硅胶(15-40 μ m,10g,CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:96/4/0.5)上纯化粗产物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到50mg(71%产率)中间体Q1。

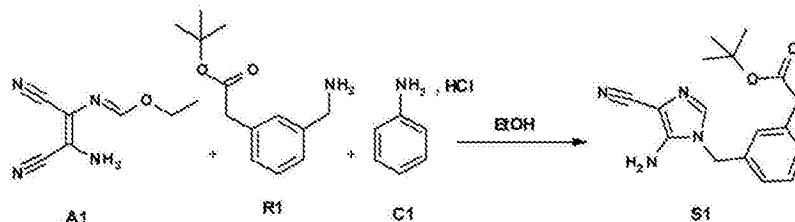
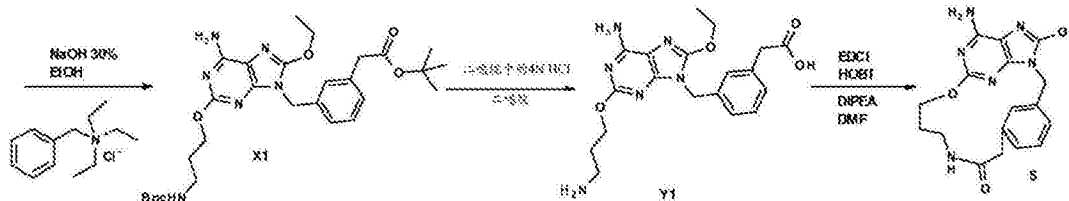
[0103] 最终化合物4的合成

[0104] 在室温下将在6N HCl(1mL)和二噁烷(1mL)中的Q1(50mg,0.12mmol)搅拌18小时。将沉淀过滤,用二噁烷洗涤,并干燥以得到38mg(71%产率)化合物4(1HCl,1H₂O)。

[0105] 制备最终产物的总体方案:方法5



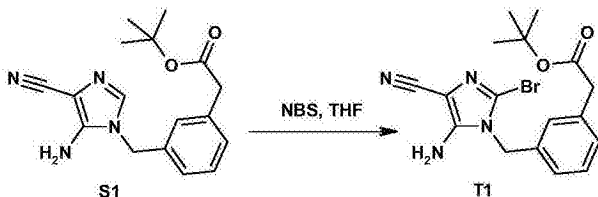
[0106]



[0107] 中间体S1的合成

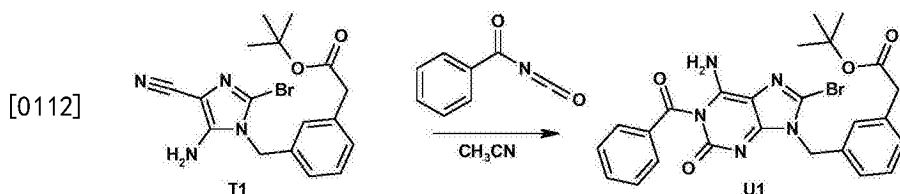
[0108] 在10℃下,将在EtOH(30mL)中的R1(7.70g,34.79mmol)逐滴添加到A1(5.44g,33.14mmol)、C1(68mg,0.53mmol)在EtOH(25mL)中的混合物中。将混合物在室温搅拌过夜。逐滴添加60mL的1N NaOH,并且将混合物在室温搅拌1小时。将该混合物用CH₂Cl₂(3次)进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。通过色谱法在硅胶(不规则SiOH 20-45μm;流动相(0.1%NH₄OH,98%CH₂Cl₂,2%CH₃OH)上纯化粗产物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到5.1g(49%产率)中间体S1。

[0109]



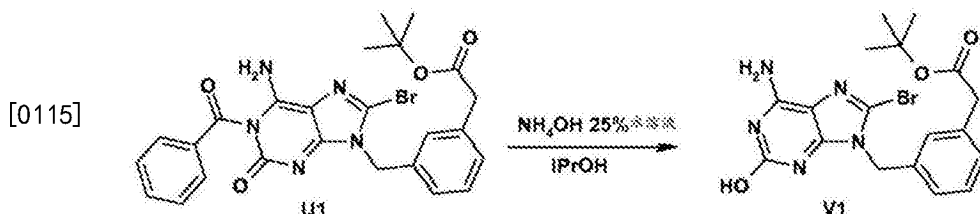
[0110] 中间体T1的合成

[0111] 在10℃,在N₂流下,将N-溴代琥珀酰亚胺(2.90g,16.33mmol)分批添加到S1(5.1g,16.33mmol)在THF(100mL)中的混合物中。将混合物在10℃搅拌10分钟。将该混合物倒入NaHCO₃10%在水和EtOAc的溶液中。倾析这些层。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶(15-40μm,80g,CH₂Cl₂/CH₃OH 99-1)上纯化粗产物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到3.75g(59%产率)中间体T1。



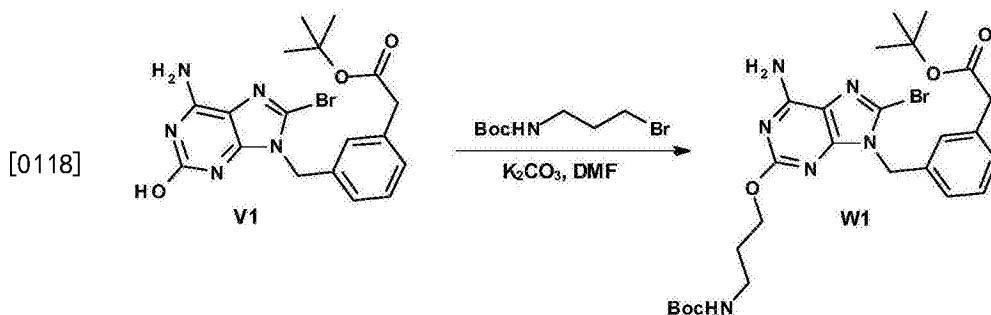
[0113] 中间体U1的合成

[0114] 在搅拌下在室温将苯甲酰异氰酸酯(7.05g, 47.92mmol)添加到T1(3.75g, 9.58mmol)在CH₃CN(80mL)中的混合物中。将混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂,将残余物溶解于2-丙醇/25%含水NH₃1:1(200mL)中并且将所得溶液在室温搅拌72小时。蒸发溶剂,并且将所得混合物倒入水中,用稀释的HCl中和并用EtOAc萃取。将这些层通过硅藻土[®]垫过滤,硅藻土[®]用EtOAc洗涤。倾析滤液。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶(15-40 μ m, 80g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:98/2/0.1)上纯化粗化合物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到1.70g(33%产率)中间体U1。



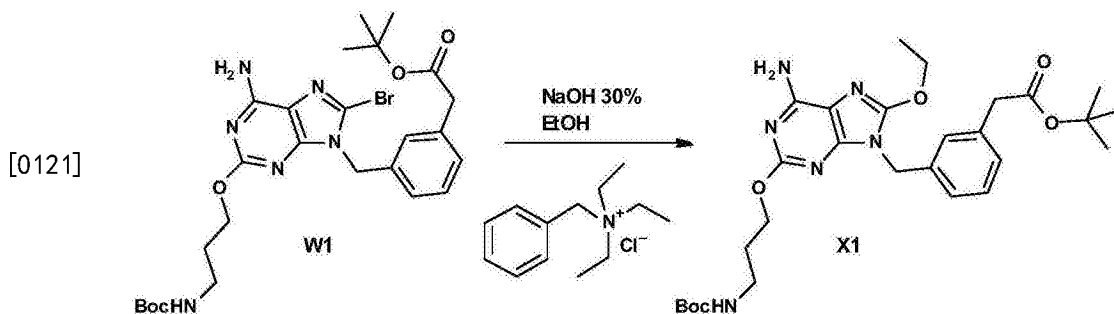
[0116] 中间体V1的合成

[0117] 在室温下将U1(1.6g, 2.97mmol)在NH₄OH 25%(160mL)和iPrOH(160mL)中的混合物搅拌72小时。蒸发iPrOH并添加水。将该混合物用EtOAc进行萃取。在2个相之间析出沉淀。过滤出沉淀并干燥,以得到880mg(68%产率)中间体V1。有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂以得到680mg的中间体U1。



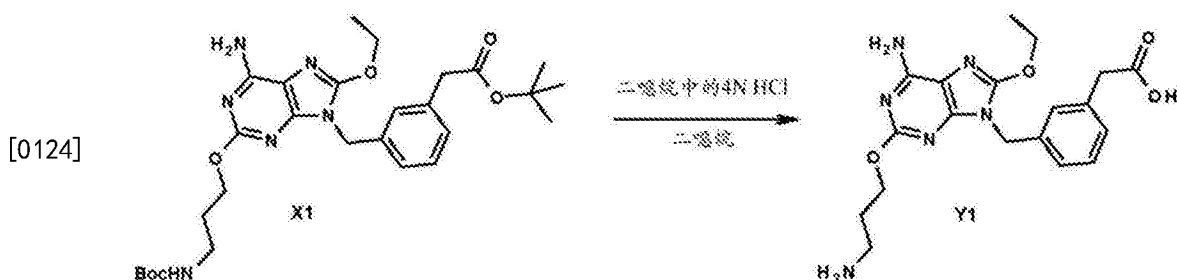
[0119] 中间体W1的合成

[0120] 将V1(520mg, 1.20mmol)、N-(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(570mg, 2.40mmol)和K₂CO₃(496mg, 3.59mmol)在DMF(20mL)中的混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌5小时。在冷却到室温后,将混合物倒入水中并用EtOAc进行萃取。有机层用水、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂,以得到800mg(>100%产率)中间体W1。将该粗化合物直接用于下一个步骤。



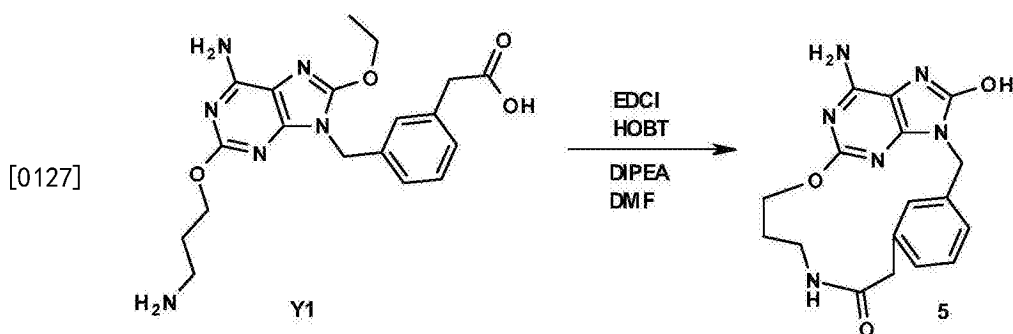
[0122] 中间体X1的合成

[0123] 将W1 (0.60g, 1.01mmol)、苄基三乙基氯化铵 (11.5mg, 0.05mmol) 在NaOH 30% (15mL) 和EtOH (15mL) 中的混合物在60℃搅拌4小时。将混合物浓缩到一半。用3NHCl将pH调整至5。将该混合物用EtOAc进行萃取(两次)。合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并且蒸发溶剂以得到500mg (98%产率) 的中间体X1。



[0125] 中间体Y1的合成

[0126] 在0℃下, 将在二噁烷 (1.25mL, 4.99mmol) 中的4N HCl逐滴添加到X1 (0.50g, 1mmol) 在二噁烷 (2.5mL) 中的混合物中。将该混合物在室温搅拌12小时。将混合物蒸发至干燥, 以得到450mg (>100%产率) 中间体Y1。将该粗化合物不经任何进一步纯化而用于下一个步骤。

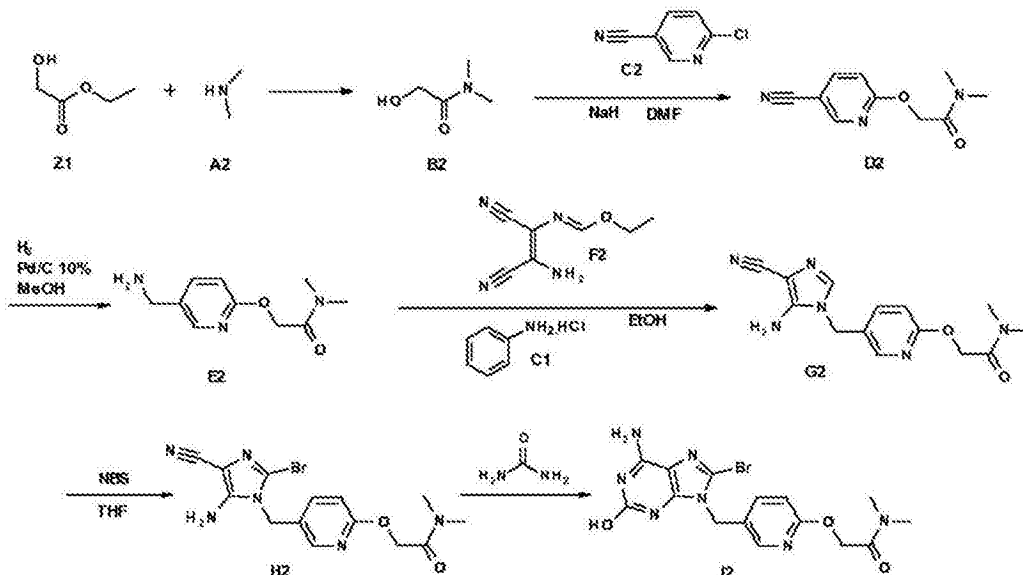


[0128] 最终化合物5的合成

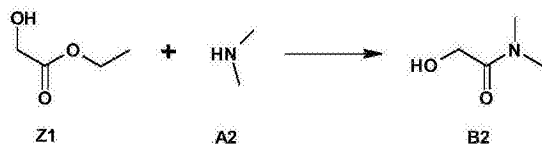
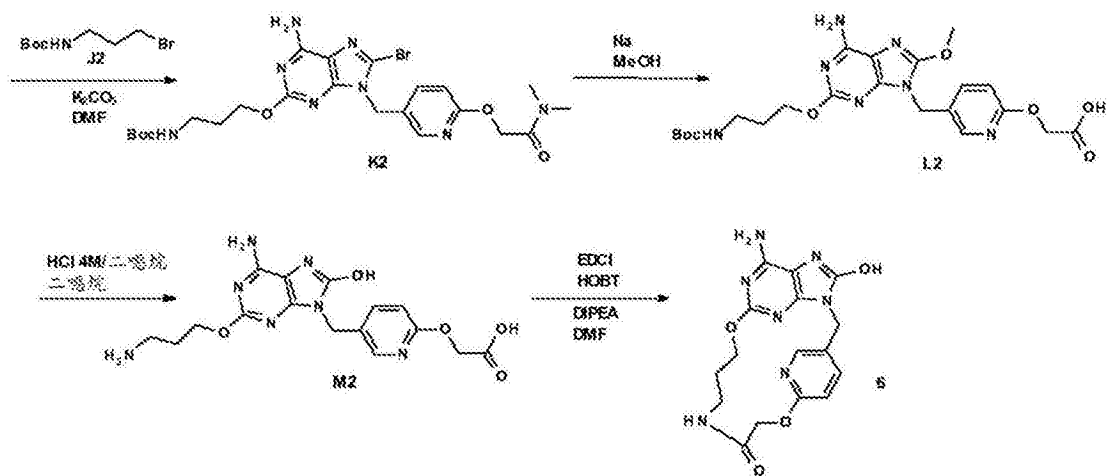
[0129] 将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (520mg, 2.72mmol) 和1-羟基苯并三唑 (367mg, 2.72mmol) 缓慢添加到Y1 (370mg, 0.91mmol)、二异丙基乙基胺 (0.78mL, 4.53mmol) 在DMF (270mL) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌24小时。将溶剂蒸发至干燥。将残余物吸收于CH₂Cl₂-CH₃OH (90-10) 中并用水洗涤。在倾析漏斗中析出沉淀。过滤出沉淀以得到103mg。将此沉淀吸收于热EtOH中, 回流下搅拌1小时, 冷却到室温并过滤。通过反相在(X-Bridge-C185μm 30*150mm)、流动相(梯度为从75%NH₄HCO₃0.5%pH10缓冲剂, 25%CH₃OH到0%NH₄HCO₃0.5%pH10缓冲剂, 100%CH₃OH) 上纯化粗产物。收集纯的级分并在减压

下进行浓缩,以得到8mg(纯的)和50mg(粗产物)。通过反相在(X-Bridge-C185 μ m 30*150mm)、流动相(梯度为从90%三氟乙酸0.05%,10%CH₃OH到0%三氟乙酸0.05%,100%CH₃OH)上纯化粗产物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩以得到20mg。合并2个级分(8mg和20mg),吸收于二噁烷和CH₃CN中并且添加0.50mL在二噁烷中的4NHCl。将该混合物在室温搅拌2小时。过滤出沉淀并干燥,以得到28mg(7%产率)化合物5(HCl盐)。

[0130] 制备最终产物的总体方案:方法6

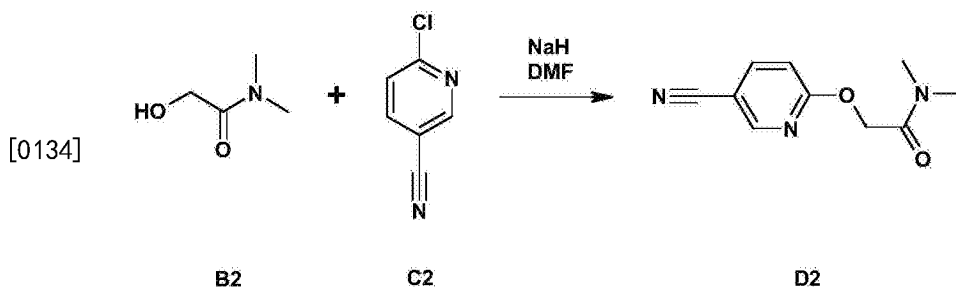


[0131]



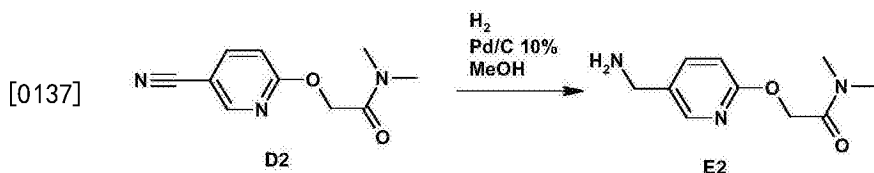
[0132] 中间体B2的合成

[0133] 将乙醇酸乙酯(10.0g,96.06mmol)在二甲基胺(40%水溶液)(100mL)中的溶液在室温搅拌16小时并且在真空下进行浓缩。将残余物吸收于EtOH中并再次浓缩。将此循环进行3次以得到9.75g(98%产率)中间体B2。



[0135] 中间体D2的合成

[0136] 在0℃,在N₂流下,将NaH(2.16g,54.13mmol)添加到处于室温下的B2(4.09g,39.69mmol)在DMF(36mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌30分钟并添加6-氯烟腈C2(5.0g,36.09mmol)(放热的),并且在室温下将混合物搅拌16小时。添加NaHCO₃的10%水溶液(150mL),然后添加盐水溶液。用EtOAc萃取水层(两次)。有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂以得到7.0g(95%产率)的中间体D2。

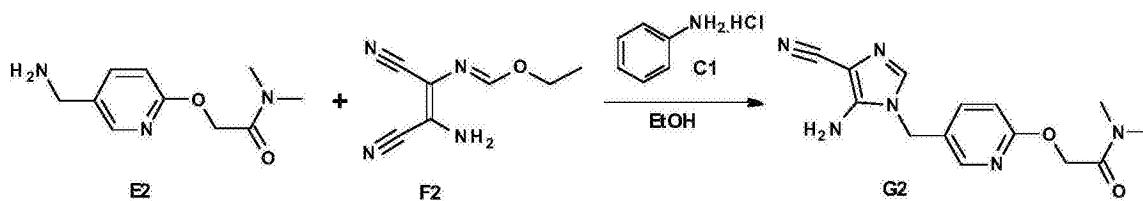


[0138] 中间体E2的合成

[0139] 将10%Pd/C(2.0g)添加到D2(7.0g,34.11mmol)在MeOH(140mL)中的溶液中。在H₂气氛(1atm)下在室温将反应混合物搅拌16小时。添加10%Pd/C(1.5g,0.04mmol)并且将反应混合物在相同条件下搅拌4小时。经硅藻土[®]垫过滤催化剂。将硅藻土[®]用CH₃OH洗涤并且在真空下浓缩滤液。在纯化之前将此级分与另一批进行合并。

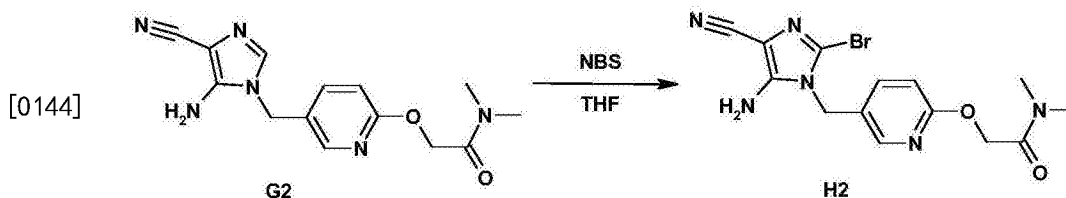
[0140] 通过快速色谱法在硅胶(15-40μm,120g,CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:92/8/0.5)上纯化残余物。收集纯的级分并在减压下进行浓缩,以得到2.2g(27%产率)中间体E2。

[0141]



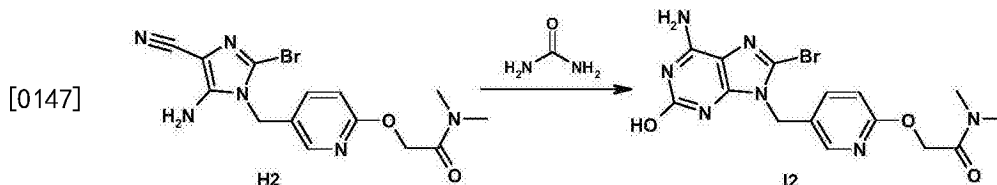
[0142] 中间体G2的合成

[0143] 在10℃下,将在EtOH(10mL)中的E2(2.2g,10.51mmol)逐滴添加到F2(1.64g,10.01mmol)和盐酸苯胺(20mg,0.16mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌20小时。在10℃下将1MNaOH水溶液(25mL)逐滴添加到该溶液中并在室温下将所得混合物搅拌1小时。将沉淀过滤,用最少量的冷EtOH洗涤并且在真空下干燥,以得到2.25g(75%产率)中间体G2。将G2不经进一步纯化而直接用于下一个步骤。



[0145] 中间体H2的合成

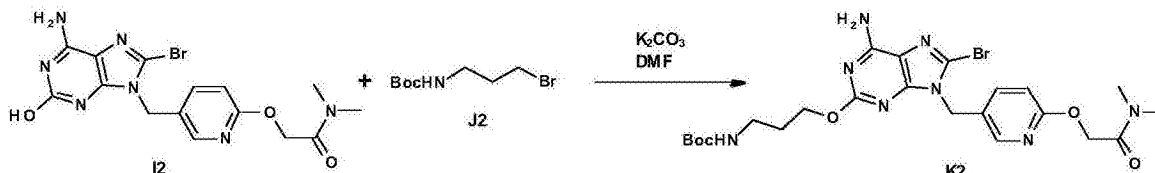
[0146] 在0℃下,将N-溴代琥珀酰亚胺(1.47g,8.24mmol)在THF(50mL)中的溶液经25分钟逐滴添加到G2(2.25g,7.49mmol)在THF(80mL)中的溶液中。将混合物在0℃搅拌30分钟,并接着在室温搅拌45分钟。将混合物吸收于CH₂Cl₂中,用NaHCO₃饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗化合物从CH₃CN中结晶,过滤出沉淀并干燥,以得到0.79g(27%产率)中间体H2。蒸发滤液并且通过快速色谱法在硅胶(15-40μm,50g,CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:97/3/0.1)上纯化残余物。收集并浓缩纯的级分以得到0.71g(25%产率)的中间体H2。



[0148] 中间体I2的合成

[0149] 将H2(1.4g,3.69mmol)在尿素(13.3g,221.51mmol)中的混合物在160℃加热6小时。将混合物冷却至室温,并添加水。将沉淀湿磨并过滤,用水洗涤并在60℃在真空下干燥以得到1.05g(67%产率)中间体I2。

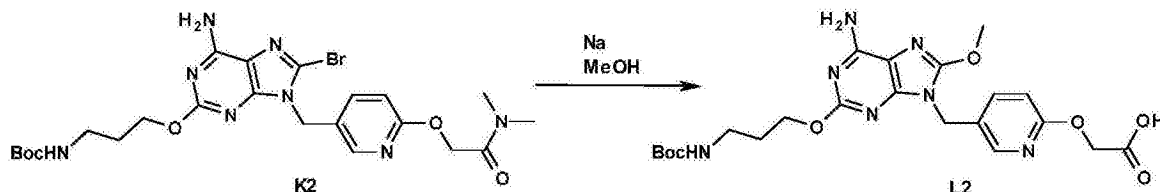
[0150]



[0151] 中间体K2的合成

[0152] 将I2(1.23g,2.91mmol)、N-(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯J2(1.04g,4.37mmol)、K₂CO₃(604mg,4.37mmol)在DMF(20mL)中的混合物在50℃搅拌12小时。蒸发溶剂。将残余物吸收于EtOAc中。有机层用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶(15-40μm,80g,CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:95/5/0.5)上纯化残余物。收集并浓缩纯的级分以得到0.97g(57%产率)的中间体K2。

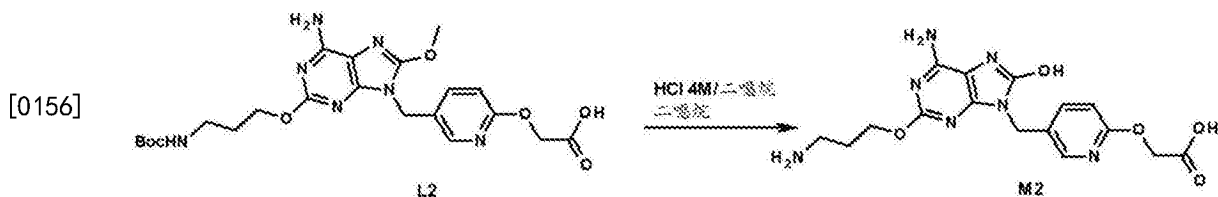
[0153]



[0154] 中间体L2的合成

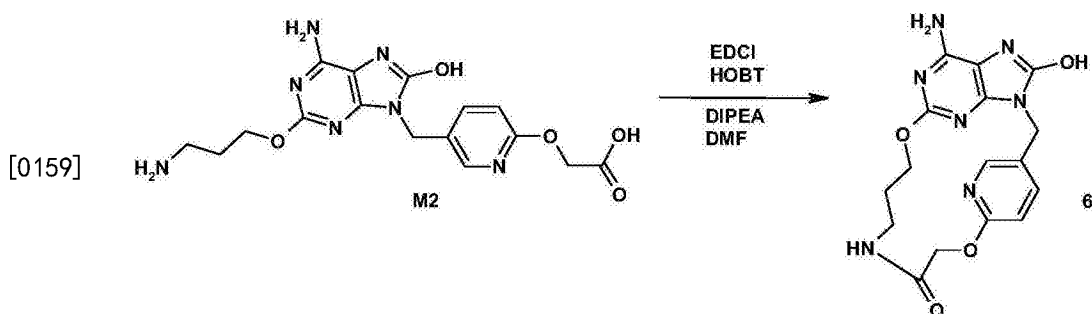
[0155] 在室温下,将钠(446mg,19.42mmol)添加到MeOH(30mL)中。搅拌混合物直到钠处于

溶液中(放热的)。添加K₂(750mg, 1.29mmol)并且在N₂流下在50℃将混合物搅拌16小时。添加水并且将pH调整至5-6。用EtOAc萃取水层。有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂以得到0.54g (83%产率) 中间体L2。



[0157] 中间体M2的合成

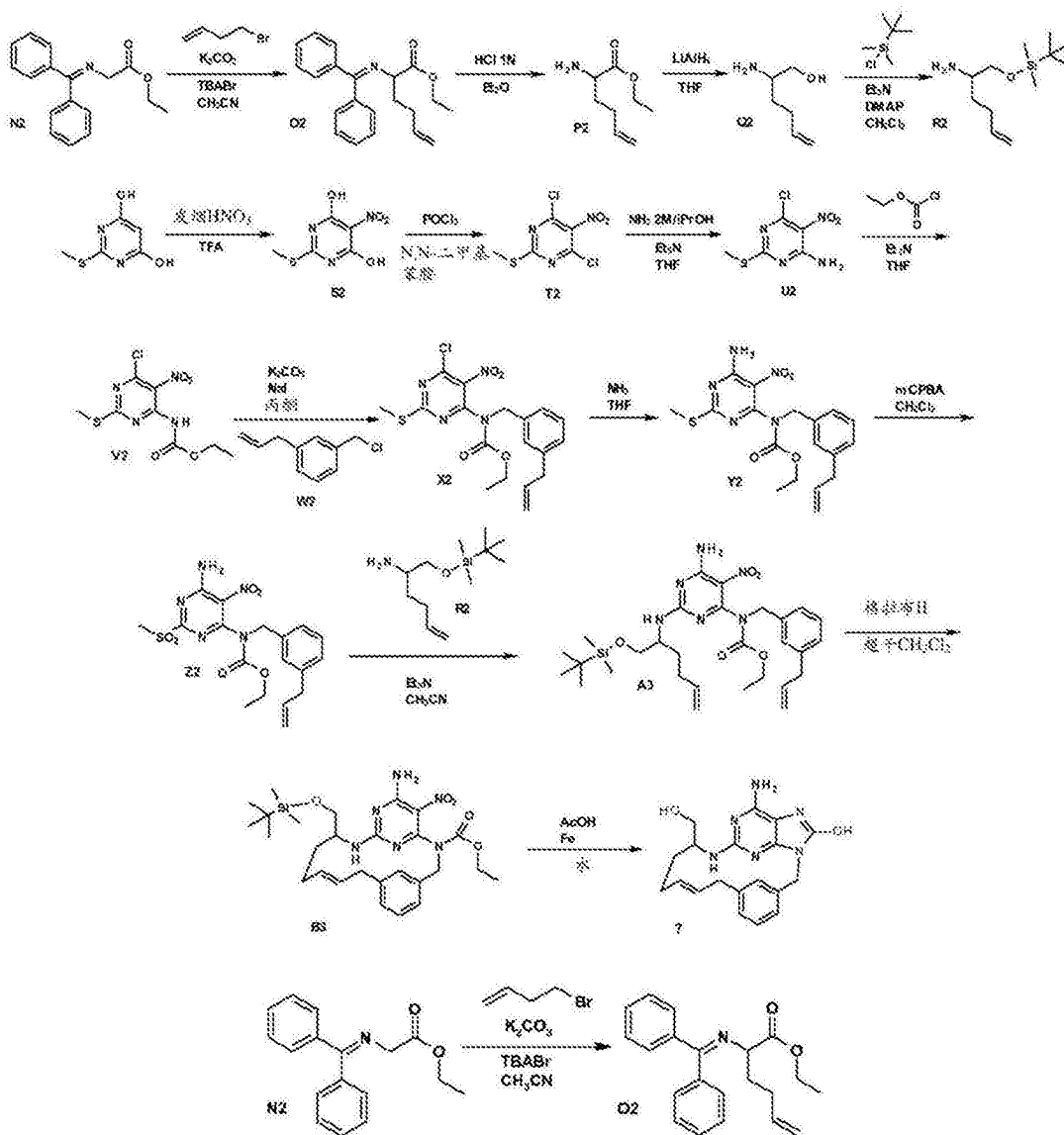
[0158] 在0℃下, 将在二噁烷中的4M HCl (2.68mL, 10.73mmol) 逐滴添加到L2 (0.54g, 1.07mmol) 在二噁烷 (20mL) 中的混合物中。将该混合物在室温搅拌12小时。将混合物蒸发至干燥, 以得到0.74g (>100%产率)。将该粗化合物不经任何进一步纯化而用于下一个步骤。



[0160] 最终化合物6的合成

[0161] 将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (675mg, 3.52mmol) 和羟基苯并三唑 (476mg, 3.52mmol) 缓慢添加到M2 (500mg, 1.17mmol)、二异丙基乙基胺 (1.01mL, 5.87mmol) 在DMF (360mL) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌24小时。将溶剂蒸发至干燥。将残余物吸收于水中。过滤出沉淀, 用水洗涤并干燥。通过反相色谱法在(X-Bridge-C185 μ m 30*150mm)、流动相(梯度为从90%三氟乙酸0.05%, 10%MeOH到0%三氟乙酸0.05%, 100% MeOH) 上纯化残余物。收集纯的级分并浓缩, 以得到75mg的化合物6和100mg(粗沉淀)。将纯的级分(75mg) 吸收于二噁烷和CH₃CN中并且添加1mL在二噁烷中的4NHCl。将该混合物在室温搅拌2小时。过滤出沉淀并干燥, 以得到57mg (12%产率) 化合物6 (HCl盐)。

[0162] 制备最终产物的总体方案: 方法7

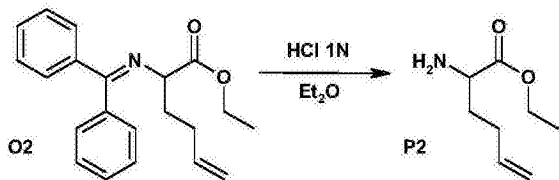


[0163]

[0164] 中间体O2的合成

[0165] 将4-溴-1-丁烯(8.6mL, 84.17mmol)添加到N2(15g, 56.11mmol)、 K_2CO_3 (23.3g, 168.33mmol)、四丁基溴化铵(1.81g, 5.61mmol)在 CH_3CN (75mL)中的混合物中。将所得混合物回流下搅拌18小时。将混合物冷却至室温。蒸发溶剂。添加水和EtOAc。倾析这些层。有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶(15-40 μm , 120g, 庚烷/EtOAc: 93-7)上纯化残余物。收集并浓缩纯的级分以得到14.8g(82%产率)的中间体O2。

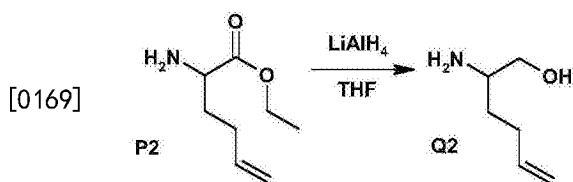
[0166]



[0167] 中间体P2的合成

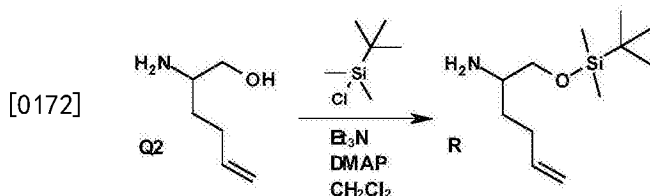
[0168] 在0 $^{\circ}C$ 下, 将1N HCl(120mL, 119.47mmol)逐滴添加到O2(19.2g, 59.74mmol)在 Et_2O (250mL)中的混合物中。将混合物在0 $^{\circ}C$ 搅拌30分钟, 接着在室温剧烈搅拌12小时。倾析所得的层。将水层用 K_2CO_3 (粉末)碱化直至pH 8, 然后用 Et_2O 进行萃取(3次)。将水层用 K_2CO_3 饱和

并再次用CH₂Cl₂萃取(2次)。合并有机层,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂,以得到7.9g(84%产率)中间体P2。



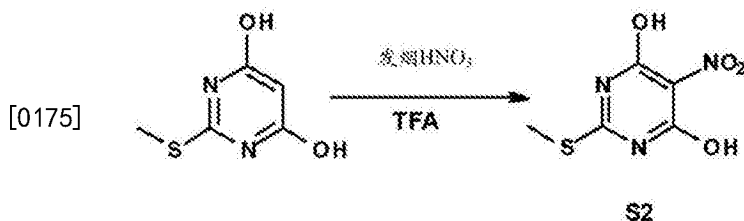
[0170] 中间体Q2的合成

[0171] 在N₂流下,在10℃将LiAlH₄(4.4g,114.50mmol)悬浮于THF(150mL)中。逐滴添加在THF(150mL)中的P2(9g,57.25mmol)。使反应升温至室温并且在室温下搅拌30分钟。将反应冷却至-10℃并且通过添加水(5mL)、3N NaOH(5mL)以及再次的水(14mL)淬灭。将悬浮液通过硅藻土[®]垫过滤。将硅藻土[®]用THF洗涤并且在真空下浓缩滤液。将残余物吸收于EtOAc中,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂以得到5.3g(80%产率)中间体Q2。



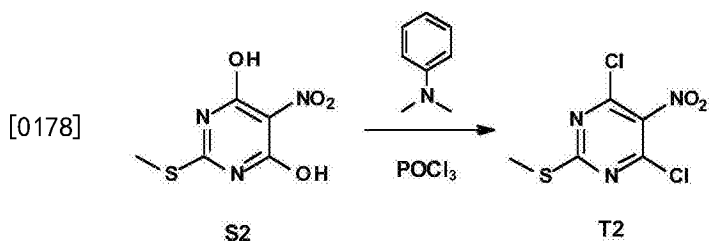
[0173] 中间体R2的合成

[0174] 在0℃下,将叔丁基二甲基氯硅烷(1.31g,8.68mmol)添加到Q2(1.0g,8.68mmol)、Et₃N(1.33mL,9.55mmol)、4-二甲氨基吡啶(106mg,0.87mmol)在CH₂Cl₂(30mL)中的混合物中。将混合物在室温搅拌24小时。添加水并且将这些层倾析。有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂以得到1.70g(85%产率)的中间体R2。



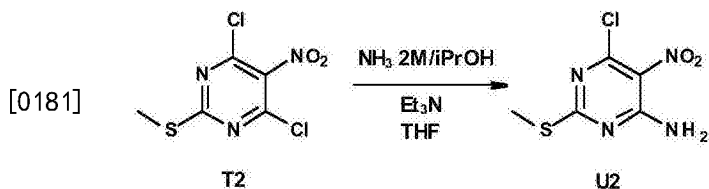
[0176] 中间体S2的合成

[0177] 将4,6-二羟基-2-甲硫基嘧啶(50g,316.09mmol)在三氟乙酸(210mL)中的溶液在室温搅拌30分钟。将混合物冷却至5℃,接着在5℃下逐滴添加发烟HNO₃(19.5mL,426.73mmol)。在添加过程中将温度维持在10℃-15℃。移除冰浴,并且当温度达到20℃时,发生剧烈放热事件(在5秒内从20℃达到45℃)。在室温下将混合物搅拌16小时。将混合物倒入水和冰的混合物中。过滤出沉淀并且用水进行洗涤。在真空下在50℃干燥沉淀以得到42g(65%产率)的中间体S2。将该中间体不经任何进一步纯化而直接用于下一个步骤。



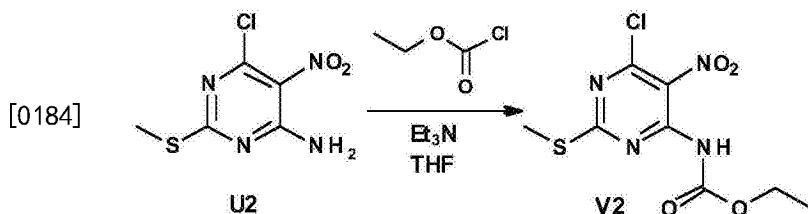
[0179] 中间体T2的合成

[0180] 在0℃下将N,N-二甲基苯胺(76.7mL,0.61mol)逐滴添加到POCl₃(93.7mL,1.01mol)中。在0℃下分批添加S2(41g,201.79mmol),接着使混合物升温至100℃持续2小时。在真空下浓缩溶液并通过与甲苯共沸蒸发(3次)除去残余POCl₃。将所得油状物吸收于CH₂Cl₂-庚烷(70-30)溶液中并通过SiO₂玻璃过滤器过滤。浓缩滤液并通过制备型LC在(不规则SiOH 20-45μm,1000g DAVISIL)、流动相(80%庚烷、20%CH₂Cl₂)上纯化残余物。收集并浓缩纯的级分以得到37.8g(78%产率)的中间体T2。



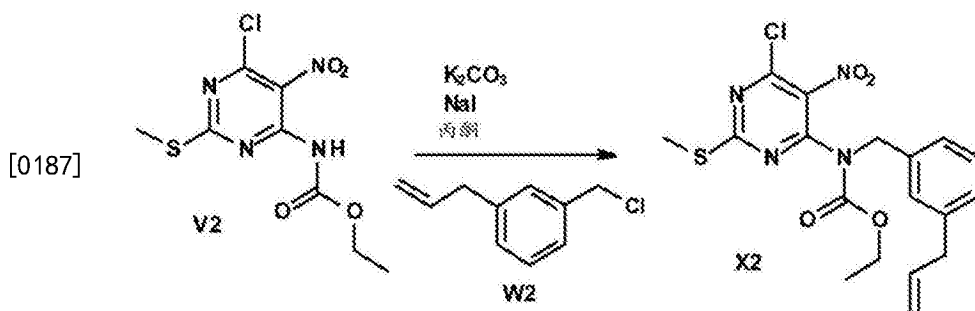
[0182] 中间体U2的合成

[0183] 将2MNH₃在iPrOH(115mL,229.31mmol)中的溶液逐滴添加到T2(36.7g,152.87mmol)和Et₃N(23.4mL,168.16mmol)在THF(360mL)中的溶液中(在添加过程中用冰水浴将温度维持在室温)。在室温下将反应混合物搅拌5小时。将混合物蒸发至干燥。将水和EtOAc添加到残余物中。将各层分离并用EtOAc萃取水层(两次)。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在减压下除去溶剂以得到34.5g(100%产率)的中间体U2。



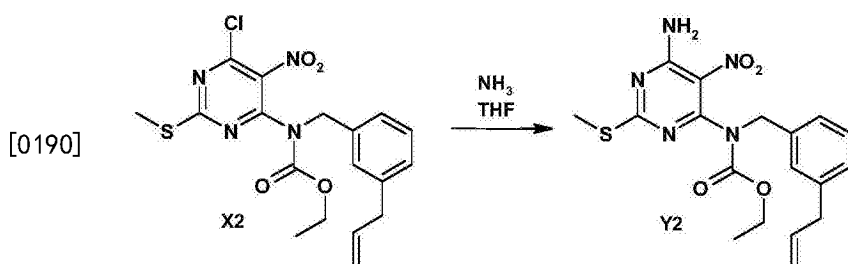
[0185] 中间体V2的合成

[0186] 将氯甲酸乙酯(13.5mL,138.90mmol)添加到U2(39.8g,126.27mmol)和Et₃N(26.5mL,189.40mmol)在THF(1300mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌6小时并在减压下将溶剂部分蒸发。将残余物吸收于CH₂Cl₂和水中。将各层分离;用CH₂Cl₂萃取水层(两次)。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂。通过制备型LC在(不规则SiOH 20-45μm,1000g DAVISIL)、流动相(梯度为从85%庚烷、15%AcOEt至80%庚烷、20%AcOEt)上纯化残余物。收集并浓缩纯的级分以得到35g(95%产率)的中间体V2。



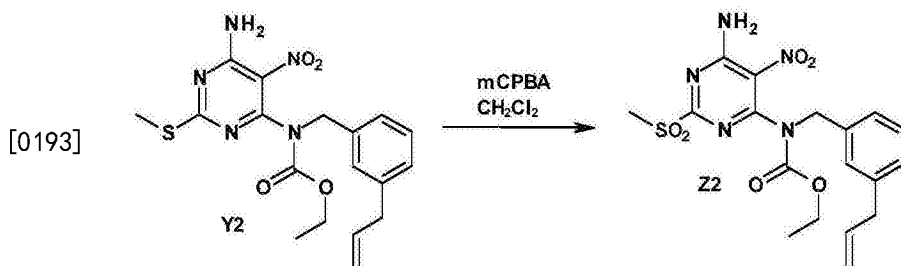
[0188] 中间体X2的合成

[0189] 在室温下将V2 (5.0g, 17.08mmol)、W2 (2.85g, 17.08mmol)、K₂CO₃ (3.54g, 25.6mmol) 以及NaI (2.56g, 17.08mmol) 在丙酮 (200mL) 中的混合物搅拌48小时。将混合物过滤, 并且将滤液蒸发到干燥。通过快速色谱法在硅胶 (15-40 μ m, 220g, CH₂Cl₂/庚烷50-50) 上纯化残余物。收集并浓缩纯的级分以得到7.4g (100%产率) 的中间体X2。



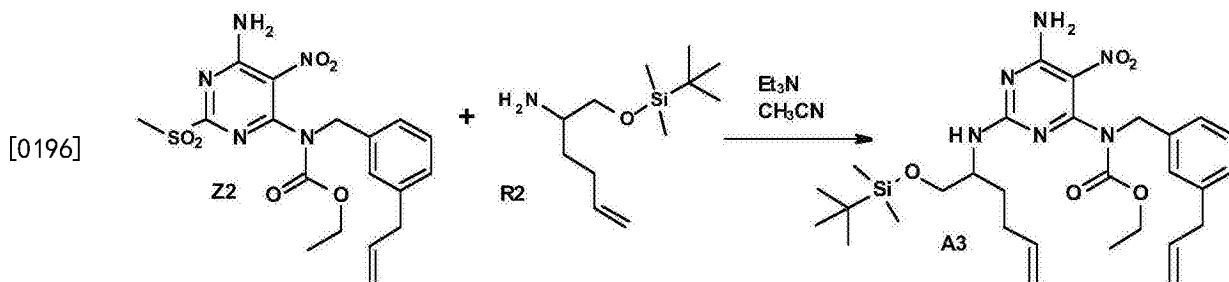
[0191] 中间体Y2的合成

[0192] 在室温下将X2 (7.20g, 17.03mmol) 和30%氨水 (100mL) 在THF (100mL) 中的溶液搅拌2小时。在减压下除去溶剂。将残余物悬浮于水中并且用CH₂Cl₂进行萃取。有机层用水洗涤并经MgSO₄干燥, 过滤并在真空下蒸发溶剂, 以得到7.1g (100%产率) 中间体Y2 (黄色油状物)。将此中间体直接用于下一个步骤。



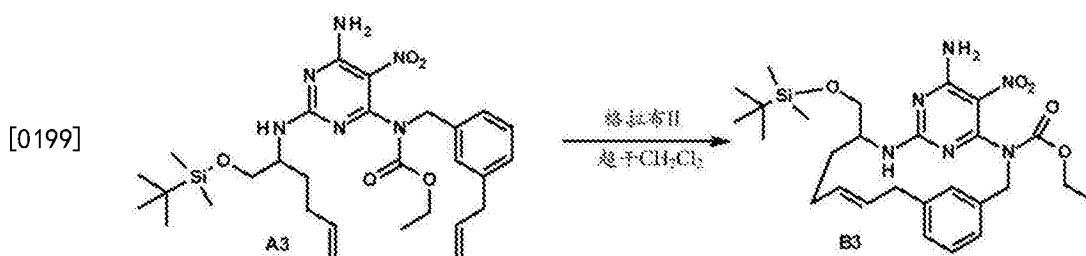
[0194] 中间体Z2的合成

[0195] 在室温下, 将在CH₂Cl₂ (20mL) 中的3-氯过氧苯甲酸 (2.44g, 9.91mmol) 逐滴添加到Y2 (2.0g, 4.96mmol) 在CH₂Cl₂ (100mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌24小时。向该混合物添加Na₂S₂O₃ (5当量) 的水溶液。将各层分离并用CH₂Cl₂萃取水层 (两次)。合并的有机层用NaHCO₃的饱和水溶液洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下除去溶剂以得到2.70g (>100%产率) 中间体Z2。将此中间体不经进一步纯化而直接用于下一个步骤。



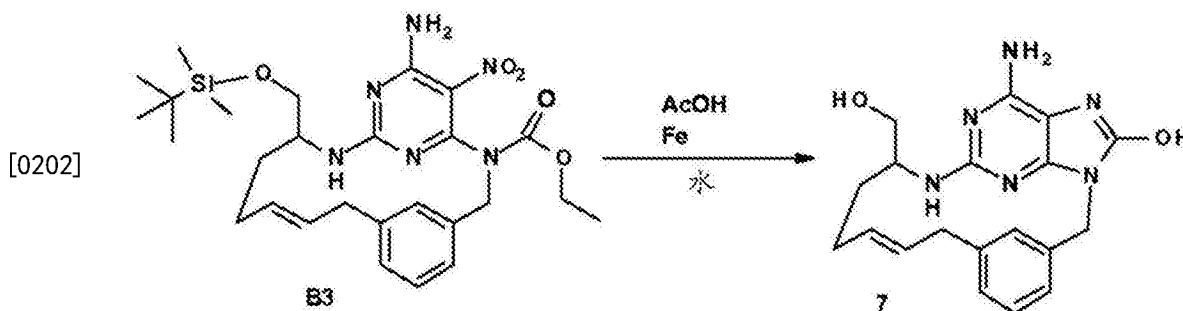
[0197] 中间体A3的合成

[0198] 在室温下将Z2 (2.16g, 4.96mmol)、R2 (1.70g, 7.44mmol) 和Et₃N (1.04mL, 7.44mmol) 在CH₃CN (70mL) 中的混合物搅拌2小时。添加水并且用EtOAc萃取混合物(两次)。有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶 (15-40μm, 90g, CH₂Cl₂/CH₃OH/99.5-0.5) 上纯化粗产物。收集并浓缩纯的级分以得到1.10g (38%产率) 的中间体A3。



[0200] 中间体B3的合成

[0201] 将A3 (1.05g, 1.80mmol) 添加到超干CH₂Cl₂ (230mL) 中并且通过将N₂鼓泡通过溶液30分钟来使所得混合物脱气。以一整份添加第2代格拉布催化剂 (153mg, 0.18mmol) 并且在N₂流下在室温将混合物搅拌24小时。将混合物浓缩。通过制备型LC在(不规则SiOH 15-40μm, 300g MERCK)、流动相(80%庚烷、20%AcOEt)上纯化残余物。收集并浓缩纯的级分以得到0.70g (70%产率) 的中间体B3。



[0203] 最终化合物7的合成

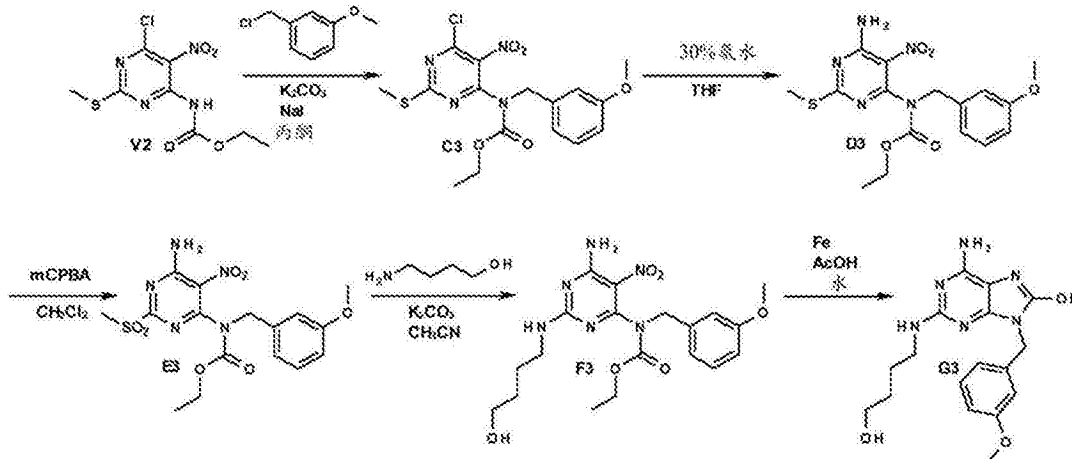
[0204] 将Fe (385mg, 6.90mmol) 添加到B3 (640mg, 1.15mmol) 在AcOH (6.8mL) 和水 (1.36mL) 中的混合物中。使用功率输出范围从0至400W的单模态微波 (Biotage Initiator) 将混合物在100℃加热40分钟。将混合物在硅藻土[®]垫上过滤并用AcOH进行冲洗。在真空下浓缩滤液并与甲苯共蒸发(两次)至干燥。将残余物吸收于CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90-10-0.5中。过滤沉淀(沉淀(1.0g)含有预期的化合物)并且将滤液蒸发以便通过色谱法纯化;

[0205] 通过快速色谱法在硅胶 (15-40μm, 80g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 90-10-0.5) 上纯化(滤液的)残余物。收集纯的级分并蒸发, 以得到52mg的级分1。

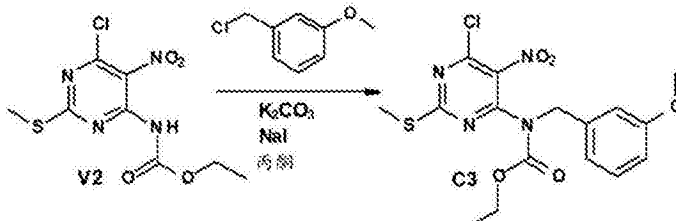
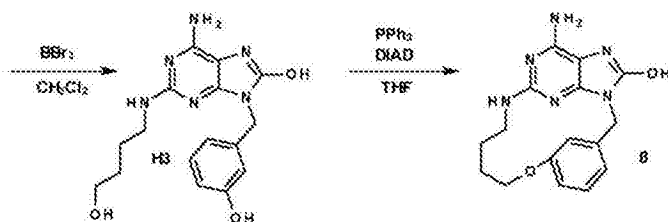
[0206] 通过色谱法纯化先前获得的沉淀(洗脱前将化合物和SiO₂混合)。通过快速色谱法在硅胶(15-40 μ m, 25g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:90-10-0.5)上纯化残余物。收集纯的级分并浓缩,以得到80mg的级分2。

[0207] 将级分1和级分2合并,并接着从CH₃CN中固化以得到95mg(23%产率)的化合物7(具有3.5%Z异构体的E异构体)。

[0208] 制备最终产物的总体方案:方法8

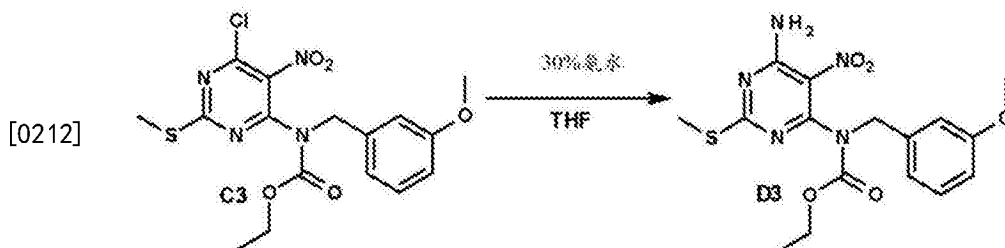


[0209]



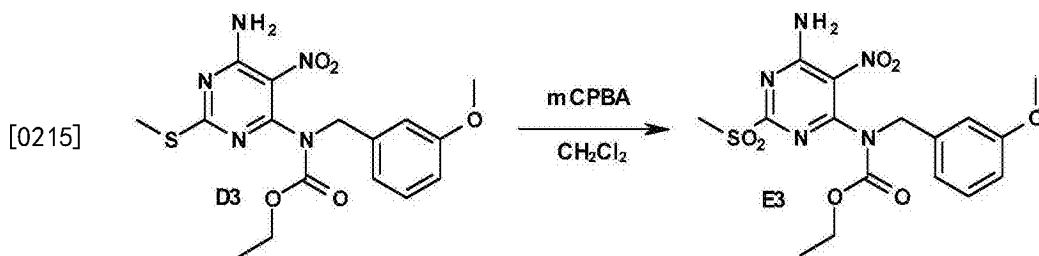
[0210] 中间体C3的合成

[0211] 在室温下将在丙酮(60mL)中的V2(1.7g, 5.8mmol)、3-甲氧基苄基氯(0.93mL, 6.4mmol)、K₂CO₃(2g, 14.5mmol)以及碘化钠(0.87g, 5.8mmol)搅拌16小时。过滤该溶液,并在减压下蒸发滤液。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m, 80g Merck, 流动相庚烷/CH₂Cl₂70/30)纯化粗产物。收集并浓缩纯的级分以得到1.4g(58%产率)的中间体C3。



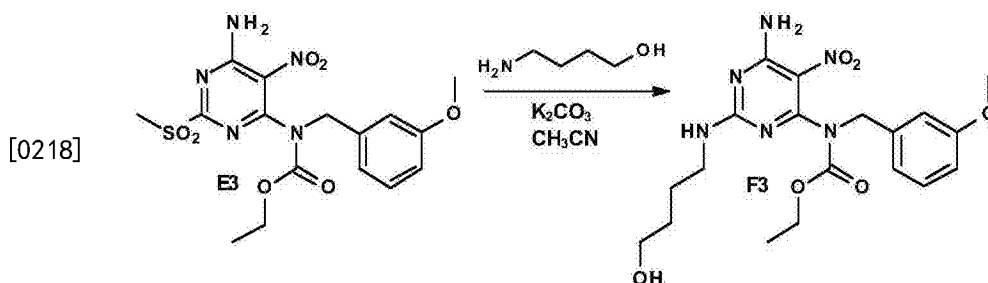
[0213] 中间体D3的合成

[0214] 在室温下将C3 (1.4g, 3.4mmol) 在30%氨水 (30mL) 和THF (30mL) 中搅拌16小时。浓缩该混合物, 并通过与EtOH共沸蒸发 (两次) 来干燥残余物, 以得到1.3g (97%产率)。将该粗产物不经进一步纯化而用于下一个步骤。



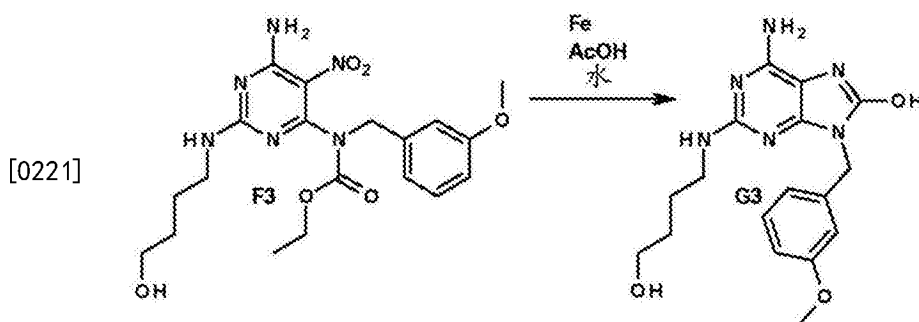
[0216] 中间体E3的合成

[0217] 在室温下, 将3-氯过氧苯甲酸 (2.04g, 8.3mmol) 添加到D3 (1.3g, 3.3mmol) 在CH₂Cl₂ (80mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌20小时。向该混合物添加Na₂S₂O₃ (2.61g, 16.52mmol) 的水溶液。将各层分离并用CH₂Cl₂萃取水层 (两次)。合并的有机层用NaHCO₃的饱和水溶液洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并蒸发溶剂以得到1.4g (100%产率) 中间体E3。



[0219] 中间体F3的合成

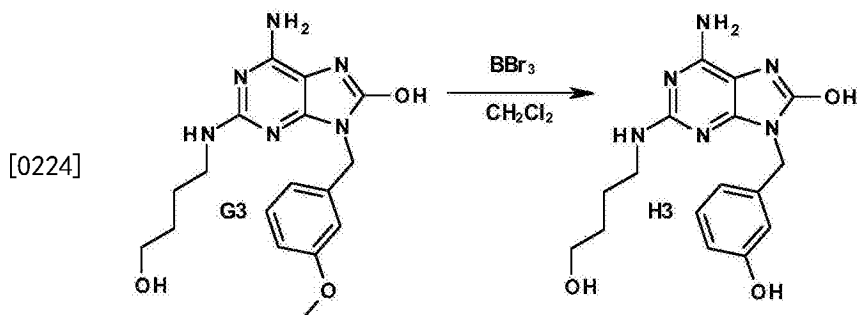
[0220] 将E3 (1.4g, 3.3mmol)、4-氨基-1-丁醇 (0.45mL, 3mmol)、K₂CO₃ (414mg, 4.9mmol) 在CH₃CN (65mL) 中的混合物在80℃搅拌1个半小时。将盐过滤并且向滤液添加水。将该混合物用CH₂Cl₂ (两次) 进行萃取。有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 80g Merck, 流动相CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1) 纯化粗产物。收集并浓缩纯的级分以得到1.2g (84%产率) 的中间体F3。



[0222] 中间体G3的合成

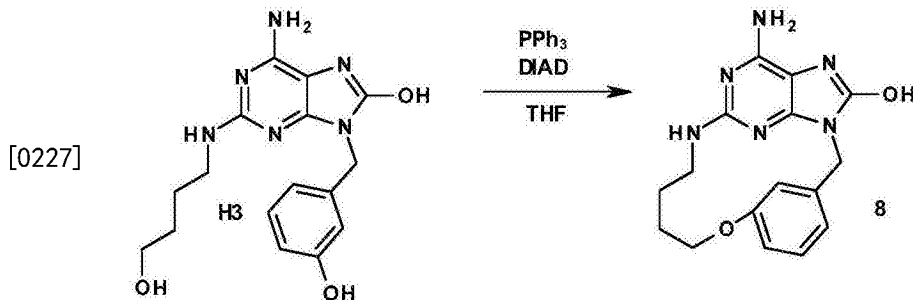
[0223] 将Fe (1.54g, 27.6mmol) 添加到F3 (1.2g, 2.76mmol) 在AcOH (24mL) 和水 (8.6mL) 中的混合物中。在室温下将混合物剧烈搅拌24小时。将该反应混合物在真空下浓缩并且将残余物用EtOAc和水稀释。将混合物在硅藻土[®]垫上过滤并用EtOAc冲洗。将各层分离, 并且有机层用NaHCO₃的饱和水溶液洗涤 (两次)、接着用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空下浓

缩。通过色谱法在硅胶柱 (15-40 μ m, 40g) 上在CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (90/10/0.5) 中纯化残余物。收集纯的级分并浓缩。将此级分从CH₃CN/二异丙基醚中固化, 以得到0.70g (71%产率) 的中间体G3。



[0225] 中间体H3的合成

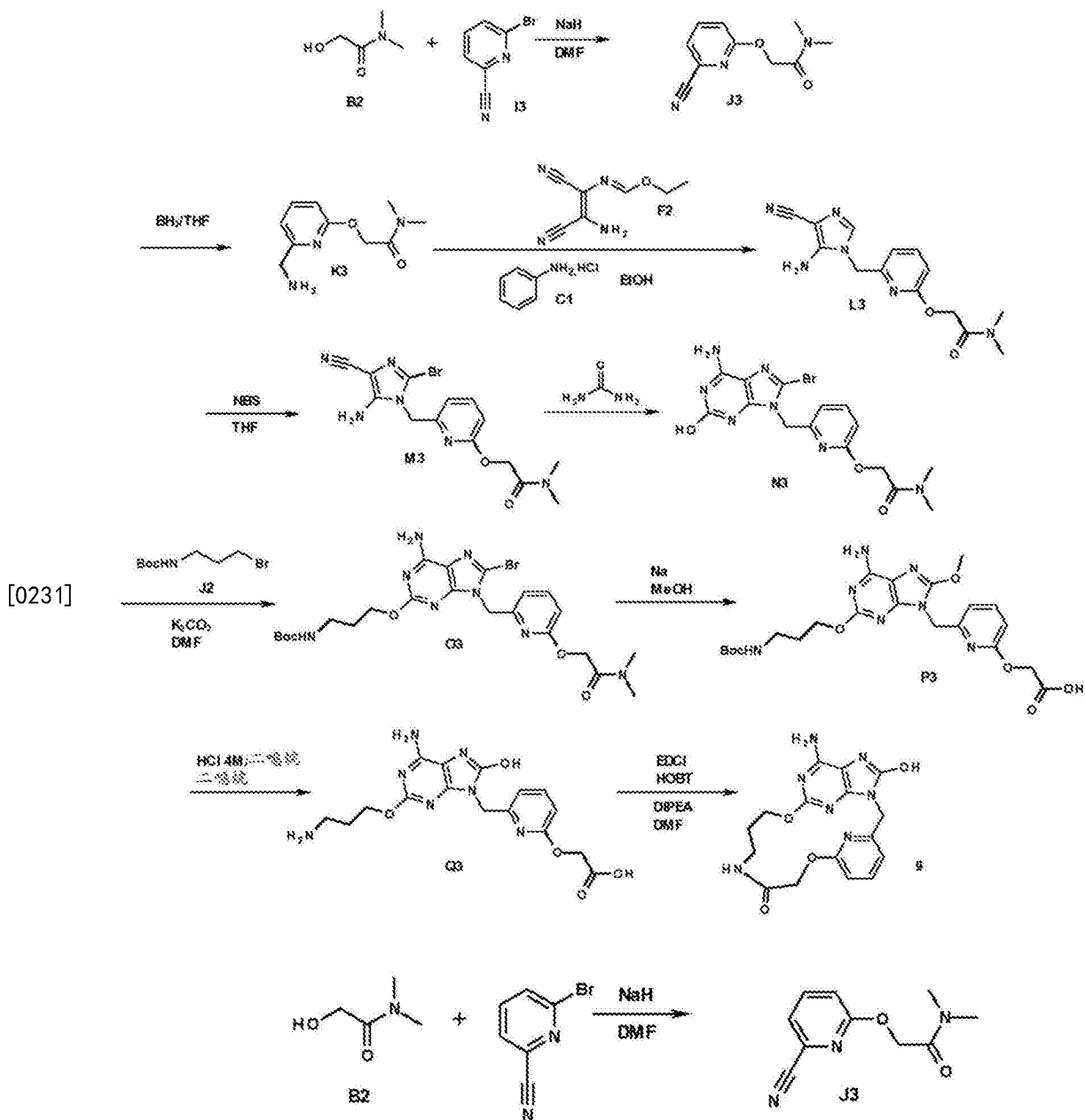
[0226] 在-60 $^{\circ}$ C, 在N₂流下, 将BBr₃ (5.6mL, 5.6mmol) 逐滴添加到G3 (400mg, 1.1mmol) 在CH₂Cl₂ (40mL) 中的混合物中。在N₂流下, 将混合物在-60 $^{\circ}$ C搅拌1小时, 并接着在室温搅拌12小时。在0 $^{\circ}$ C下逐滴添加1mL CH₃OH。然后将混合物倒入K₂CO₃的饱和水溶液中。将该混合物用CH₂Cl₂/MeOH的溶液进行萃取。有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。通过色谱法在硅胶柱 (15-40 μ m, 40g) 上在CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (90/10/0.5) 中纯化粗化合物。收集纯的级分并浓缩。将该残余物从CH₃CN/二异丙基醚中固化, 以得到265mg (69%产率) 的中间体H3。



[0228] 最终化合物8的合成

[0229] 在室温, 在N₂流下, 将偶氮二甲酸二异丙酯 (0.27mL, 1.36mmol) 在THF (5mL) 中的溶液缓慢地逐滴添加到H3 (235mg, 0.68mmol)、PPh₃ (358mg, 1.36mmol) 在THF (50mL) 中的混合物中。在室温下将该混合物搅拌6小时。将反应混合物倒入冰-水中, 并且添加EtOAc。将混合物用10%NaHCO₃水溶液碱化, 接着分离有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂至干燥。通过色谱法在硅胶柱 (15-40 μ m, 40g) 上在CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (95/5/0.1) 中纯化粗化合物。收集纯的级分并蒸发。将该残余物从CH₃CN/二异丙基醚中固化, 以得到75mg (34%产率) 的化合物8。

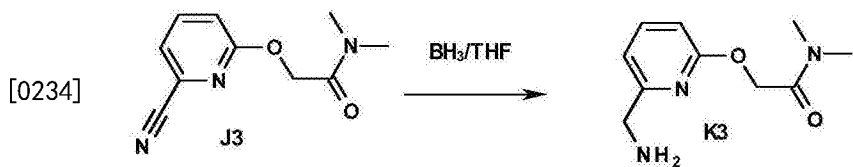
[0230] 制备最终产物的总体方案: 方法9



I3

[0232] 中间体J3的合成

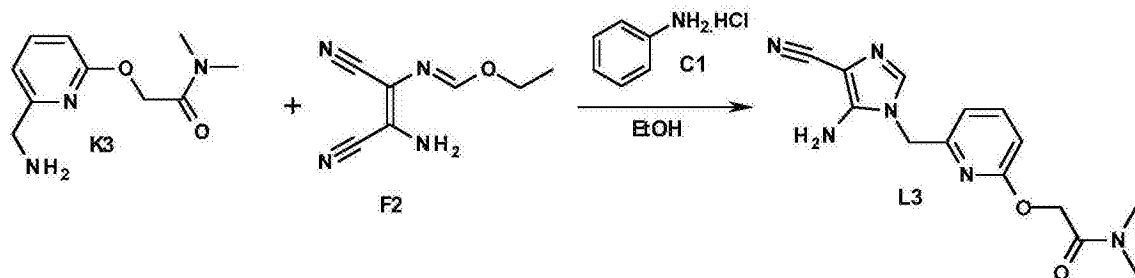
[0233] 在0℃,在N₂流下,将NaH(3.28g,82mmol)添加到B2(7.32g,71mmol)在DMF(80mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌30分钟并添加I3(10g,54.6mmol)(放热的),并且在室温下将混合物搅拌4小时。添加NaHCO₃的10%水溶液(150mL),并接着添加盐水(150mL)。将所得混合物用EtOAc进行萃取(两次)。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。将残余物吸收于最少量的AcOEt中,过滤出沉淀并干燥以得到中间体J3(9.04g,81%产率)。



[0235] 中间体K3的合成

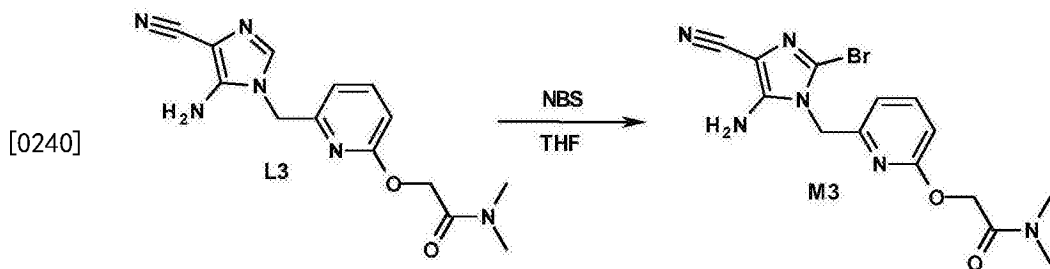
[0236] 在0℃,在N₂流下,将BH₃/THF (110mL, 39mmol) 逐滴添加到J3 (9.0g, 43.9mmol) 在THF (60mL) 中的溶液中。将混合物在室温搅拌2小时,接着用2M HCl淬灭并在室温下搅拌12小时。将反应混合物蒸发至干燥。将残余物吸收于CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH 90-10-1中。过滤出沉淀(矿物质)并将滤液浓缩。通过快速色谱法在硅胶(15-40μm, 330g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 96/4/0.5至90/10/0.5)上执行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥,以得到中间体K3 (6.2g, 73%产率)。

[0237]



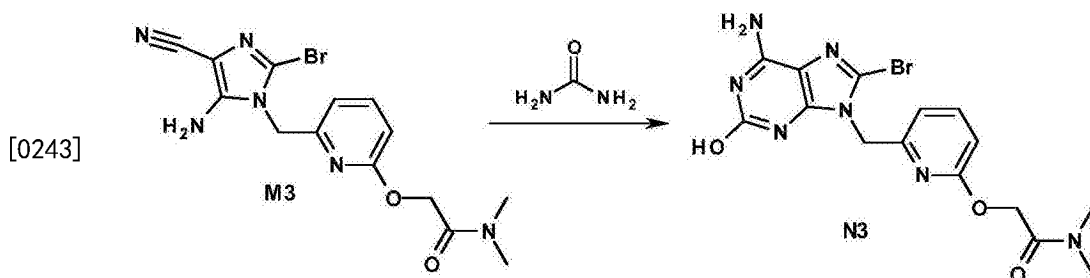
[0238] 中间体L3的合成

[0239] 在10℃下,将在EtOH (30mL) 中的K3 (6.2g, 29.5mmol) 逐滴添加到F2 (4.6g, 28mmol) 和盐酸苯胺 (56mg, 0.43mmol) 在EtOH (25mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌20小时。在10℃下将1M NaOH水溶液 (25mL) 逐滴添加到该溶液中并在室温下将所得混合物搅拌1小时。过滤出沉淀,用最少量的冷EtOH洗涤并且在真空下干燥。将母液层浓缩,在CH₂Cl₂中获得第二份沉淀,过滤并在真空下干燥。合并两个批次以得到中间体L3 (2.44g, 29%产率)。



[0241] 中间体M3的合成

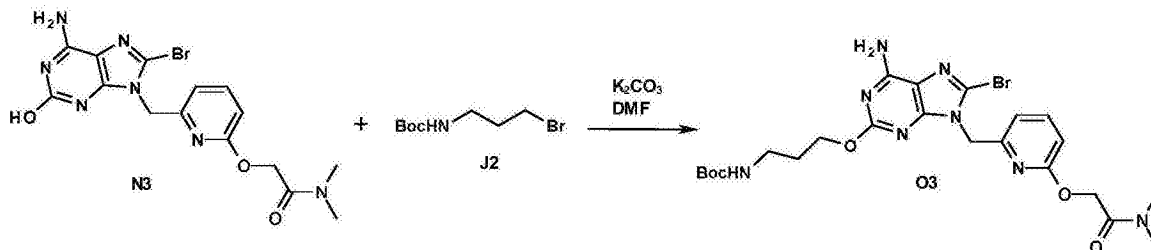
[0242] 在0℃下,将NBS (0.326g, 1.83mmol) 在THF (15mL) 中的溶液经25分钟逐滴添加到L3 (0.5g, 1.67mmol) 在THF (15mL) 中的溶液中。将混合物在0℃搅拌30分钟,并接着在室温搅拌45分钟。将混合物吸收于CH₂Cl₂中,用NaHCO₃饱和水溶液洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在真空下蒸发。将此粗化合物从CH₃CN中固化。过滤出沉淀并干燥,以得到中间体M3 (216mg, 34%产率)。



[0244] 中间体N3的合成

[0245] 将M3 (1.04g, 2.74mmol) 在尿素 (4.9g, 82.28mmol) 中的混合物在160℃加热4小时。再次添加尿素 (3g, 2.64mmol), 并且将混合物在160℃搅拌12小时。将混合物冷却至室温, 并添加水。将沉淀湿磨并过滤, 用水洗涤并在60℃在真空下干燥以得到中间体N3。将该粗化合物直接用于下一个步骤。

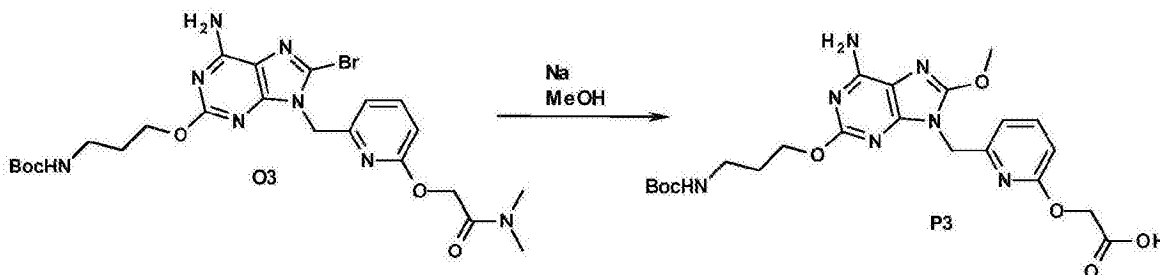
[0246]



[0247] 中间体O3的合成

[0248] 将N3 (粗产物)、J2 (1.557g, 6.54mmol)、K₂CO₃ (904mg, 6.54mmol) 在DMF (30mL) 中的混合物在50℃搅拌12小时。蒸发溶剂。将残余物吸收于EtOAc中。有机层用水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂。通过制备型LC在不规则SiOH 15-40μm 300g Merck)、流动相 (0.3% NH₄OH, 97% CH₂Cl₂, 3% MeOH) 上纯化粗化合物, 以得到中间体O3 (280mg, 11% 产率)。

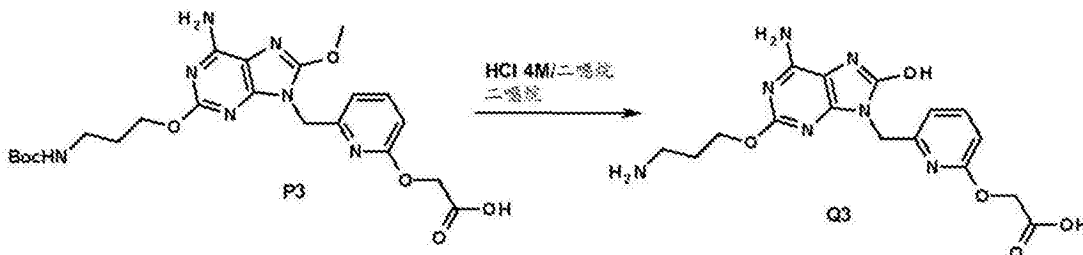
[0249]



[0250] 中间体P3的合成

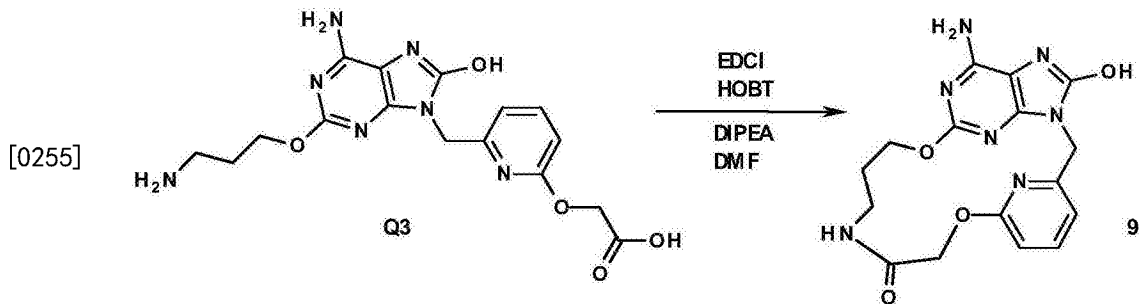
[0251] 在室温下, 将Na (167mg, 7.25mmol) 添加到MeOH (11mL) 中。搅拌混合物直到Na处于溶液中 (放热的)。添加O3 (280mg, 0.48mmol) 并且在N₂流下在50℃将混合物搅拌16小时。添加水并且 (用1NHCl) 将pH调整至5-6。用EtOAc萃取水层。将水相用K₂CO₃饱和并用AcOEt萃取。合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤, 并且蒸发溶剂以得到中间体P3 (140mg, 58% 产率)。

[0252]



[0253] 中间体Q3的合成

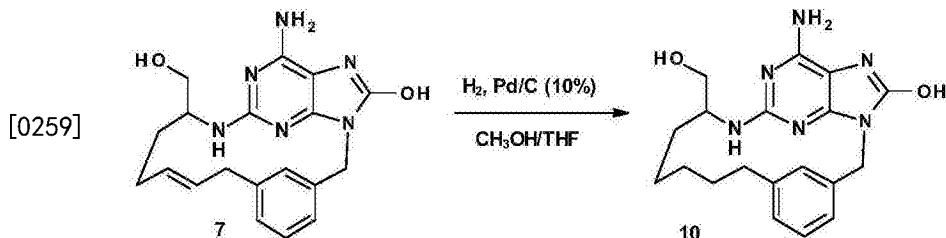
[0254] 在0℃下, 将HCl (4M在二噁烷中) (0.7mL, 2.78mmol) 逐滴添加到P3 (140mg, 2.78mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的混合物中。将该混合物在室温搅拌12小时。将溶剂蒸发至干燥, 以得到中间体Q3。将该粗化合物不经任何进一步纯化而用于下一个步骤。



[0256] 最终化合物9的合成

[0257] 将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (318mg, 1.66mmol) 和羟基苯并三唑 (224mg, 1.66mmol) 缓慢添加到Q3 (粗产物)、二异丙基乙基胺 (0.476mL, 2.76mmol) 在DMF (170mL) 中的混合物中。在室温下将混合物搅拌24小时。将溶剂蒸发至干燥。将残余物吸收于水中。过滤出沉淀, 用水洗涤并干燥。通过反相在 (X-Bridge-C185 μ m30*150mm)、流动相 (梯度为从90%NH₄HCO₃0.5%, 10%CH₃CN至0%NH₄HCO₃0.5%, 100%CH₃CN) 上纯化粗化合物, 以得到最终化合物9 (37mg, 18%产率)。

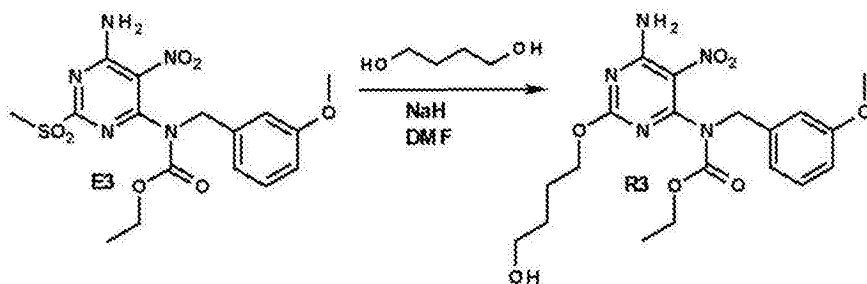
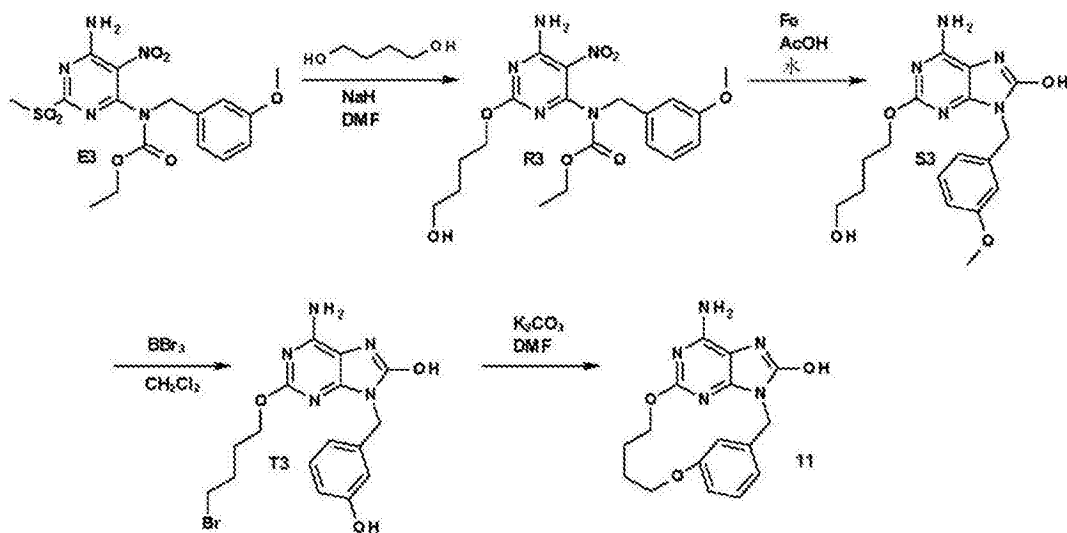
[0258] 制备最终产物的总体方案: 方法10



[0260] 最终化合物10的合成:

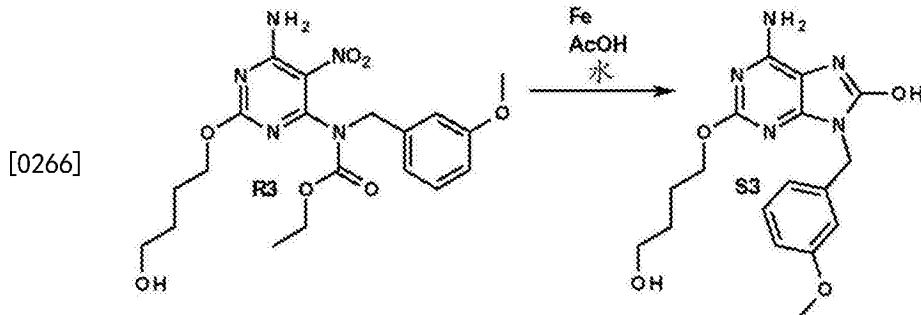
[0261] 将化合物7 (100mg, 0.27mmol)、Pd/C (10%) (14.5mg, 0.014mmol) 在CH₃OH/THF 50/50 (10mL) 中的混合物在H₂的大气压下氢化4小时。通过过滤器 (chromafil Xtra 0.45 μ m) 过滤除去催化剂。浓缩滤液。将此级分从CH₃CN中固化, 过滤出沉淀并干燥, 以得到最终化合物10 (81mg, 81%产率)。

[0262] 制备最终产物的总体方案: 方法11



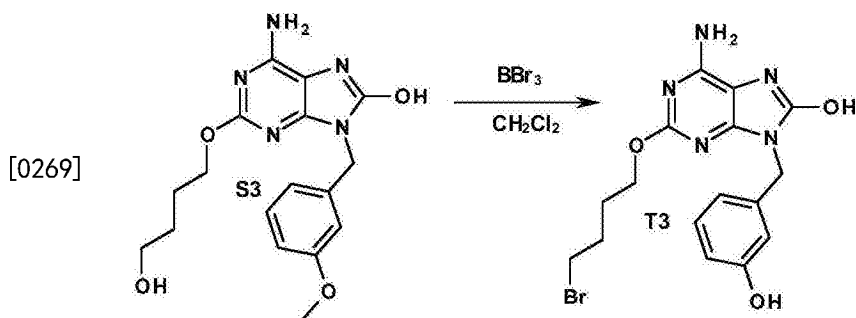
[0264] 中间体R3的合成

[0265] 在0℃,在N₂流下,将NaH(705mg,17.6mmol)添加到1,4-丁二醇(3.2g,35.26mmol)在DMF(30mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌30分钟,接着添加E3(2.5g,5.87mmol)。在室温下将该混合物搅拌1小时。添加冰并且用EtOAc萃取混合物。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶(15-40μm,80g,CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:97/3/0.1)上执行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥,以得到中间体R3(1.78g,70%产率)。



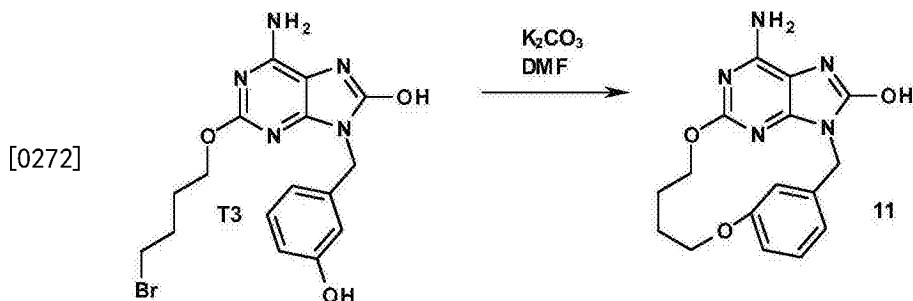
[0267] 中间体S3的合成

[0268] 将铁粉(2.27g,40.65mmol)添加到R3(1.77g,4.07mmol)在AcOH(35mL)和水(11mL)中的混合物中。在50℃将混合物搅拌8小时。将反应混合物用水稀释并且用10%K₂CO₃水溶液碱化。添加EtOAc和CH₃OH并将所得混合物通过硅藻土[®]垫过滤。硅藻土[®]用CH₂Cl₂/CH₃OH(80/20)洗涤。倾析滤液。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。将该级分吸收于CH₃CN中,过滤出沉淀并干燥以得到中间体S3(1.2g,82%产率)。



[0270] 中间体T3的合成

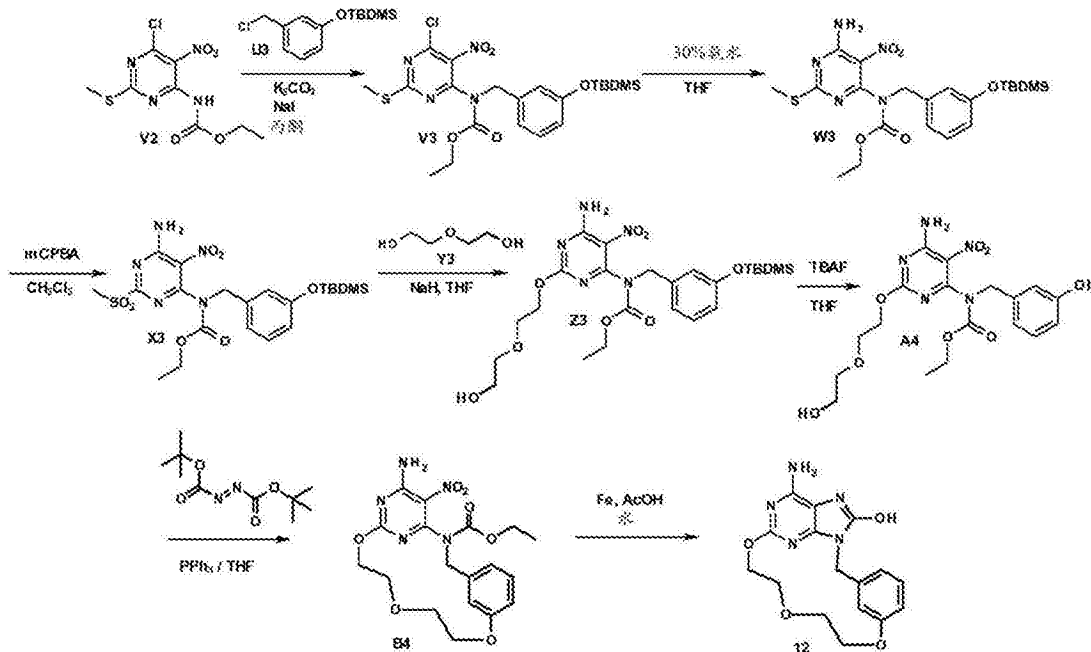
[0271] 在-60℃,在N₂流下,将BBr₃ (13.6mL,13.6mmol) 逐滴添加到S3 (980mg,2.727mmol) 在CH₂Cl₂ (40mL) 中的混合物中。在N₂流下,将混合物在-60℃搅拌1小时。将混合物在0℃搅拌5小时。在-60℃下逐滴添加5mL CH₃OH。然后将混合物倒入K₂CO₃的饱和溶液中。将该混合物用CH₂Cl₂/CH₃OH进行萃取。将有机层经MgSO₄干燥、过滤并且蒸发溶剂以得到中间体T3 (0.55g,49%产率),将其不经进一步纯化而直接用于下一个步骤。



[0273] 最终化合物11的合成

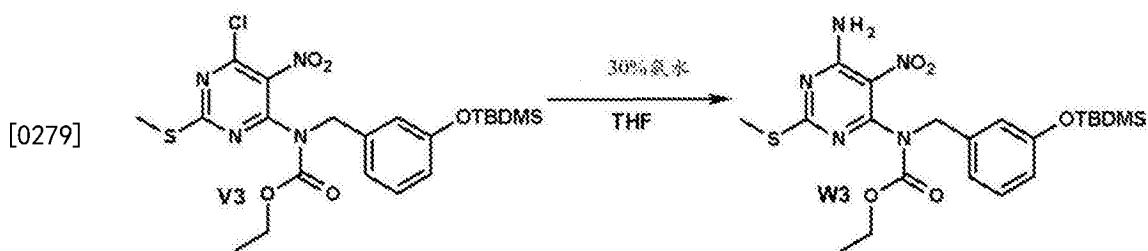
[0274] 将T3 (537mg,1.32mmol)、K₂CO₃ (182mg,1.32mmol) 在DMF (71mL) 中的混合物在80℃搅拌12小时。过滤该粗混合物,并在减压下浓缩滤液。将残余物吸收于最少量的DMF中并且添加5g的SiO₂35-70μm。将所得悬浮液蒸发至干燥,并且放于50g色谱柱的顶上并用CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH 95-5-0.5至90-10-0.5的梯度洗脱。将含有预期化合物的级分合并,并且在减压下浓缩。将固体从CH₃CN中结晶,过滤出沉淀并干燥,以得到最终化合物11 (33mg,8%产率)。

[0275] 制备最终产物的总体方案:方法12



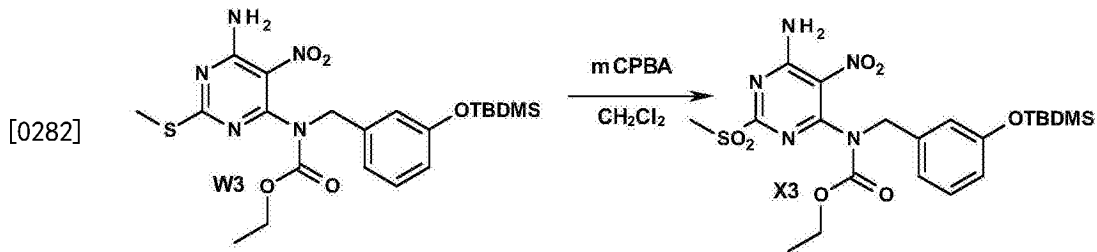
[0277] 中间体V3的合成

[0278] 在室温下将在丙酮(60mL)中的V2(1.4g,4.8mmol)、U3(1.44g,4.8mmol)、K₂CO₃(1.65g,12mmol)以及NaI(0.72g,4.8mmol)搅拌16小时。过滤该溶液,并在减压下蒸发滤液。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m,80g Merck,流动相庚烷/CH₂Cl₂85/15)纯化粗产物,以得到中间体V3(2.3g,94%产率)。



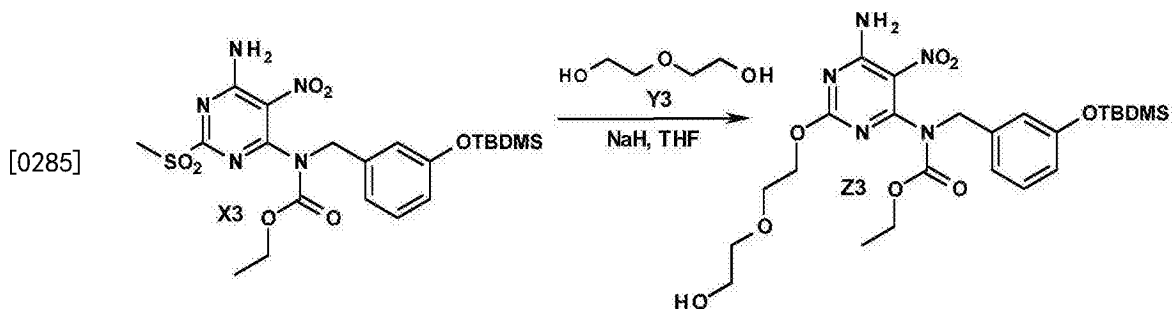
[0280] 中间体W3的合成

[0281] 在室温下将V3(2.3g,4.5mmol)在NH₃(30%水溶液)(40mL)和THF(40mL)中搅拌16小时。将混合物在真空下浓缩并且通过EtOH的共沸蒸发(两次)干燥残余物。通过制备型LC(不规则SiOH15-40 μ m,40g Merck,流动相庚烷/AcOEt 85/15)纯化粗产物,以得到中间体W3(1.25g,56%产率)。



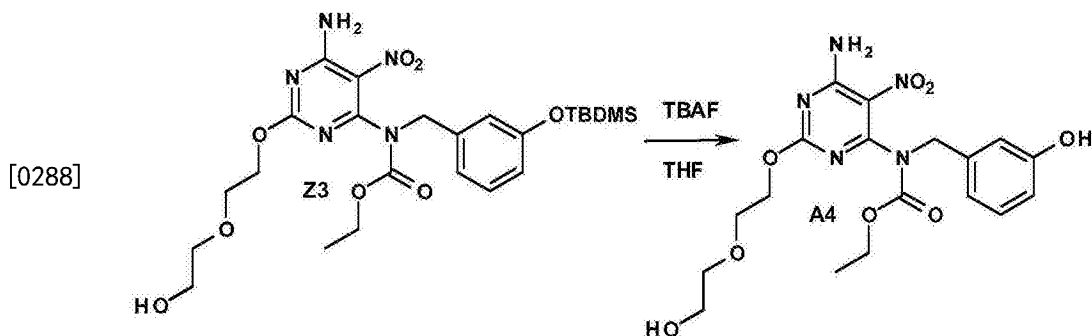
[0283] 中间体X3的合成

[0284] 在室温下,将3-氯过氧苯甲酸(2.04g,8.2mmol)添加到W3(1.3g,3.3mmol)在CH₂Cl₂(70mL)中的溶液中。在室温下将混合物搅拌20小时。向该混合物添加Na₂S₂O₃(5当量)的水溶液。将两个层分离并用CH₂Cl₂萃取水层(两次)。合并的有机层用NaHCO₃的饱和水溶液洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在减压下除去溶剂。将该粗产物不经任何进一步纯化而直接用于下一个步骤。



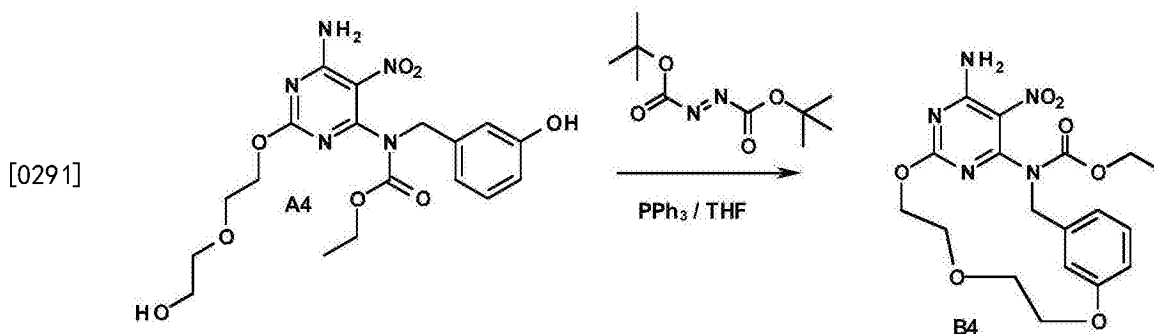
[0286] 中间体Z3的合成

[0287] 在0℃,在N₂流下,将NaH(457mg,11.4mmol)添加到Y3(2.1ml,22.8mmol)在THF(100mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌30分钟,接着在0℃下添加于20ml THF中的X3(2g,3.8mmol)的溶液。在5℃将混合物搅拌15分钟。添加冰并且用EtOAc萃取混合物。通过色谱法在硅胶(15-40μm,80g)上在CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(98/2/0.1)中纯化粗化合物,以得到中间体Z3(1g,48%产率)。



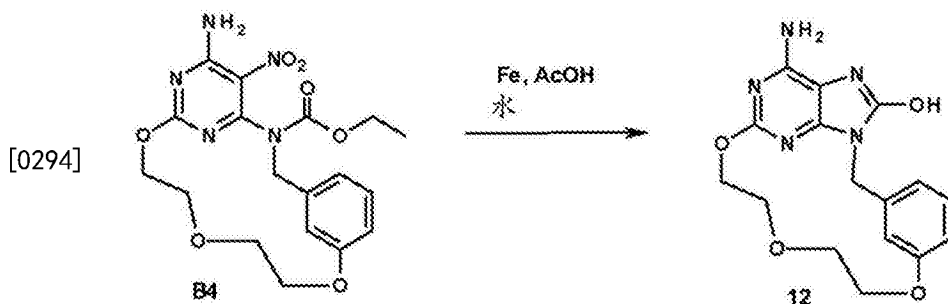
[0289] 中间体A4的合成

[0290] 在室温下,将四丁基氟化铵(0.653mL,0.65mmol)逐滴添加到Z3(0.3g,0.544mmol)在THF(10mL)中的溶液中。在室温下将反应搅拌3小时。将混合物用EtOAc稀释并倒入水中。分离有机层,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂,以得到中间体A4(220mg,92%产率)。



[0292] 中间体B4的合成

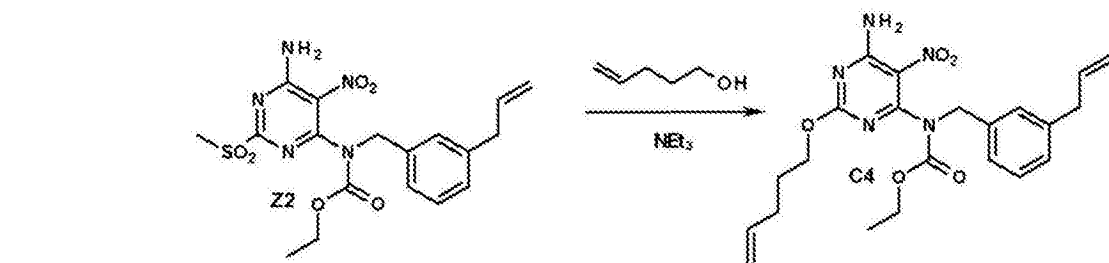
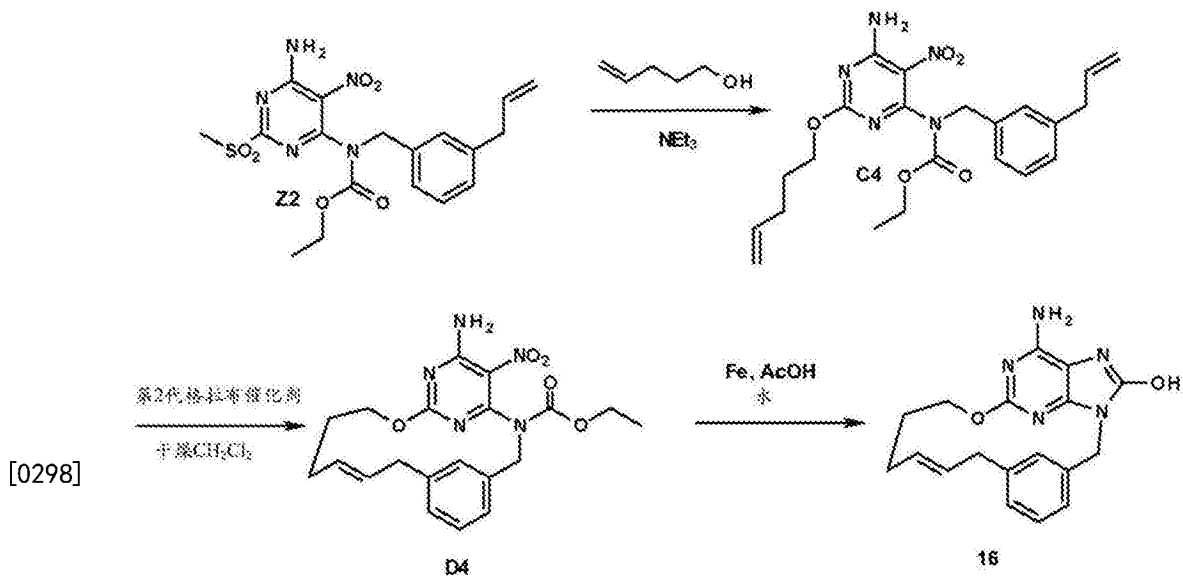
[0293] 在室温,在 N_2 流下,将偶氮二甲酸二叔丁酯(0.72ml,3.2mmol)在THF(10mL)中的溶液缓慢地逐滴添加到A4(0.7g,1.6mmol)和 PPh_3 (0.84g,3.2mmol)在THF(120mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌12小时。将反应混合物倒入冰-水中,并且添加EtOAc。将混合物用10% NaHCO_3 水溶液碱化,接着分离有机层,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发溶剂至干燥,以得到中间体B4(60mg,9%产率)。



[0295] 最终化合物12的合成

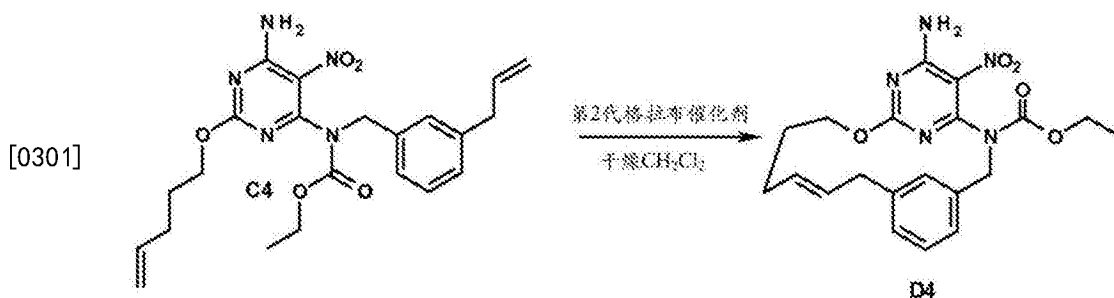
[0296] 将铁粉(80mg,1.43mmol)添加到B4(60mg,0.143mmol)在AcOH(1.3mL)和水(0.5mL)中的混合物中。在室温下将混合物剧烈搅拌6小时。将该反应混合物在真空下浓缩并且将残余物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10和水稀释。将水层用 K_2CO_3 饱和并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10萃取。将有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩。通过色谱法在硅胶(15-40 μm ,40g)上在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90/10/0.5)中纯化粗化合物。从 $\text{CH}_3\text{CN}/$ 二异丙基醚中结晶得到最终化合物12(14mg,29%产率)。

[0297] 制备最终产物的总体方案:方法13



[0299] 中间体C4的合成

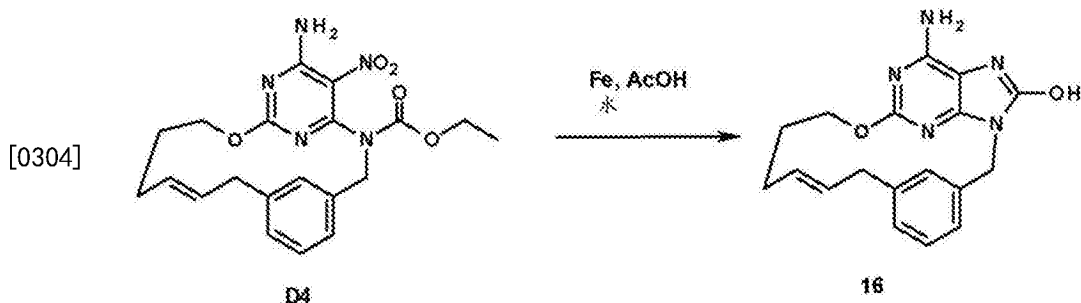
[0300] 在室温下将Z2 (2.12g, 4.87mmol) 和 NEt_3 (677 μL , 4.87mmol) 在4-戊烯-1-醇 (75mL) 中的溶液搅拌48小时。在真空下除去溶剂。通过制备型LC (不规则 SiOH 15-40 μm , 90g Merck, 流动相梯度: 庚烷/ CH_2Cl_2 50/50至0/100) 纯化粗化合物, 以得到呈一种黄色油状物的中间体C4 (1.6g, 66%产率)。



[0302] 中间体D4的合成

[0303] 在室温下, 将第2代格拉布催化剂 (41mg, 48.47mmol) 添加到C4 (208mg, 0.47mmol) 在 CH_2Cl_2 (150mL) 中的经脱气溶液中。将该溶液在室温搅拌2小时。添加 SiliaBond[®] DMT (Ru scavenger from Silicycle[®]) (298mg, 0.388mmol), 并且将混合物在室温搅拌6小时并且经硅藻土[®] 过滤溶液。在真空下浓缩滤液。通过制备型LC (不规则 SiOH 15-40 μm , 90g Merck, 流动相梯度: 庚烷/ AcOEt 100/0至70/30) 纯化粗化合物。将含有期望产物的级分合并, 并且

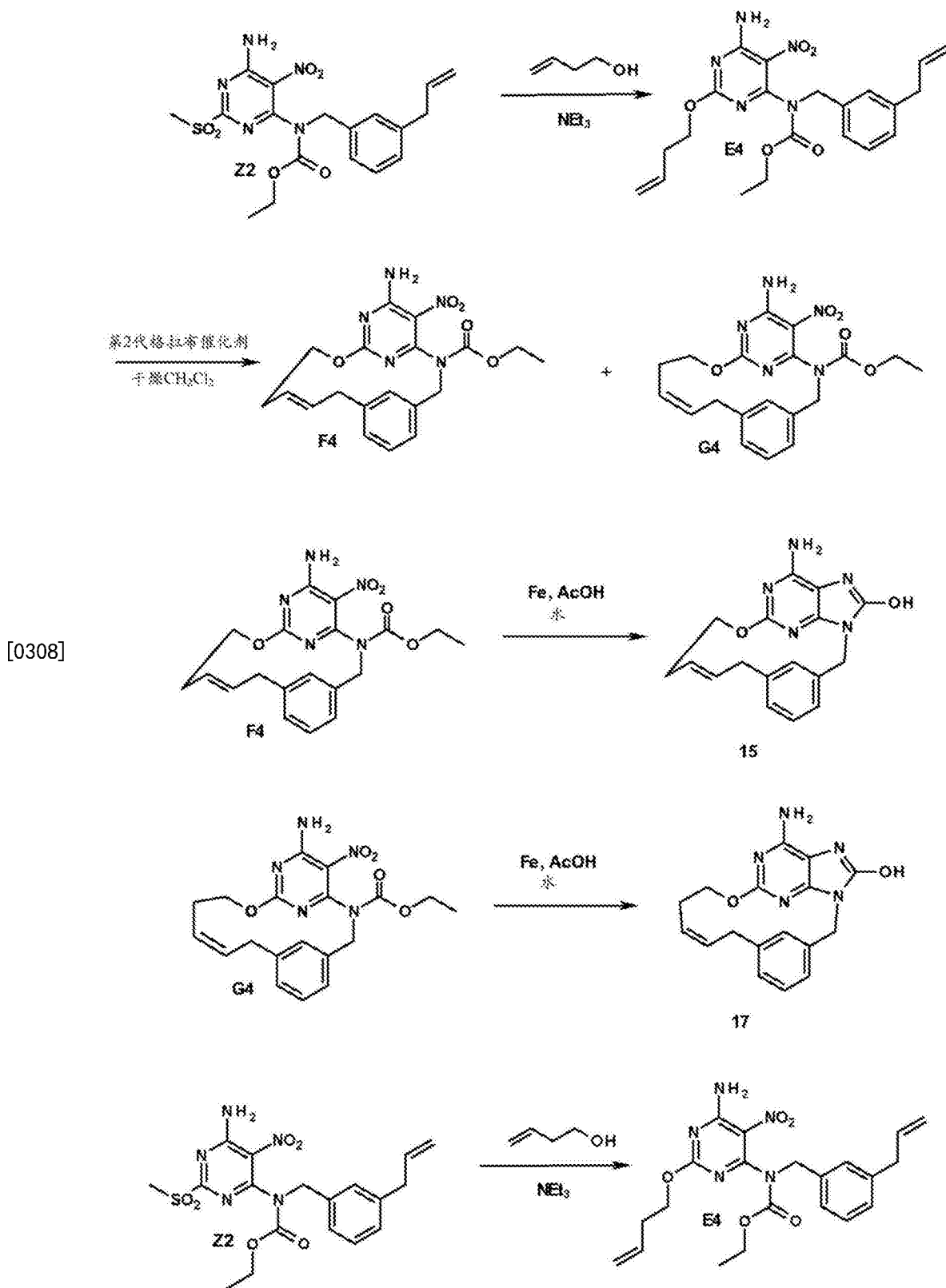
进行部分蒸发,并过滤出沉淀以得到736mg中间体D4 (73%产率,含有6%Z异构体)。将297mg的这个批次通过制备型LC (Stability Silica 5 μ m150x 30.0mm,流动相梯度:从庚烷/AcOEt 85/15至0/100) 纯化,以得到195mg呈白色固体的中间体D4 (醇的异构体E)。通过分析型反相色谱法 (Column Nucleodur Sphinx 150X 4.6mm,流动相:梯度为从70%MeOH,30% HCOOH 0.1%至100%MeOH) 检查异构体E的纯度。将这个批次的纯E异构体用于下一个步骤。



[0305] 最终化合物16的合成

[0306] 将铁粉 (158mg, 2.83mmol) 添加到D4 (195mg, 0.47mmol) 在AcOH (8mL) 和水 (741 μ L) 中的溶液中。使用功率输出范围从0至400W的单模态微波 (Biotage Initiator EXP 60) 将混合物在100 $^{\circ}$ C加热1小时。将混合物在硅藻土[®]垫上过滤并用DMF (250mL) 冲洗。将滤液在真空下浓缩并且将残余物在CH₂Cl₂/MeOH (80:20) 中湿磨。过滤出沉淀,用CH₂Cl₂/MeOH (80:20) 冲洗。将所得的黄色固体溶解在DMF中并且在硅藻土[®]垫上过滤。将滤液在真空下浓缩并且将残余物在CH₂Cl₂/MeOH (90:10) 中湿磨。过滤出沉淀以得到呈白色固体的最终化合物 16 (17mg, 10%产率)。

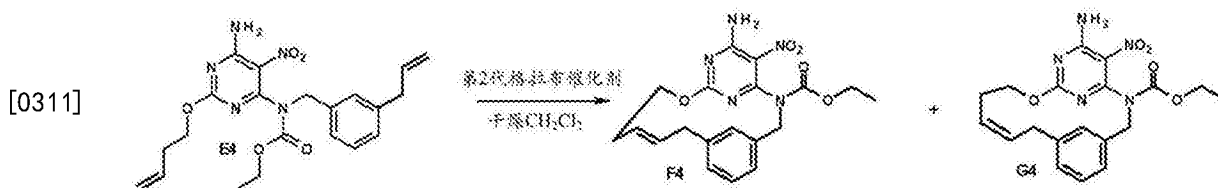
[0307] 制备最终产物的总体方案:方法14



[0309] 中间体E4的合成

[0310] 将Z2 (3.8g, 5.06mmol) 和 NEt_3 (844 μL , 6.07mmol) 在3-丁烯-1-醇 (68mL) 中的溶液在室温下搅拌20小时,接着在30 $^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时。在真空下除去溶剂以得到5g的黄色油状物。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μm , 120g Grace, 流动相梯度:庚烷/ CH_2Cl_2 从50/50至10/90) 纯化粗产物。将含有预期产物的级分合并,并在真空下除去溶剂以得到2.2g呈黄色

油状物的中间体E4。



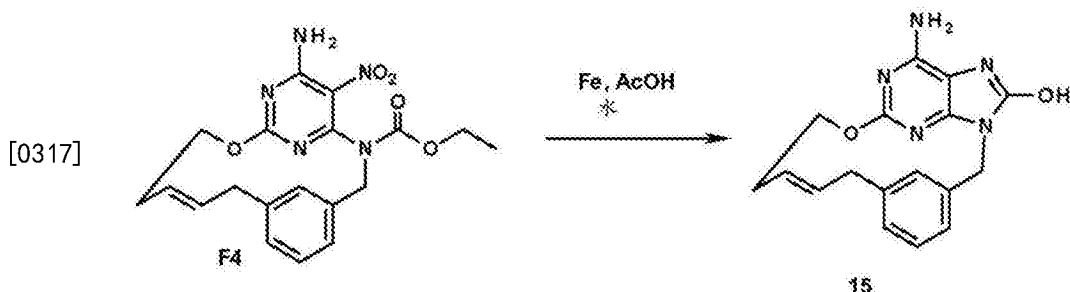
[0312] 中间体F4和G4的合成：

[0313] 将E4 (1.34g, 3.14mmol) 添加到干燥CH₂Cl₂ (1L) 中并且通过将N₂鼓泡通过溶液30分钟来使所得混合物脱气。以一整份添加第2代格拉布催化剂 (134mg, 0.157mmol) 并且在N₂气氛下在室温将混合物搅拌16小时。添加SiliaBond[®] DMT (0.965g, 1.25mmol) , 并且将混合物在室温搅拌16小时并且经硅藻土[®]过滤溶液。在真空下蒸发滤液以得到1.89g的褐色固体。通过制备型LC (不规则SiOH15-40 μ m, 50g Merck, 流动相梯度: 庚烷/AcOEt从100/0至80/20) 纯化粗产物。将含有预期产物的级分进行部分蒸发 (AcOEt) , 使产物沉淀并过滤以得到162mg呈黄色固体的中间体F4 (13%产率, E异构体) 。将含有预期产物的其他级分合并, 并且在真空下除去溶剂以得到244mg白色固体 (F4 (E异构体) 和G4 (Z异构体) 的混合物) 。

[0314] 从895mg的E4起始将相同的反应并行执行。从这个反应中分离出一批110mg的F4 (13%产率, 异构体E) 。获得第二批次184mg (F4 (E异构体) 和G4 (Z异构体) 的混合物) 。

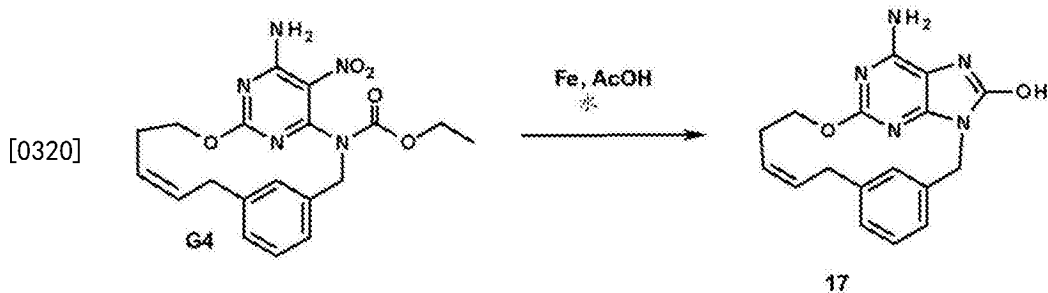
[0315] 将含有E异构体和Z异构体的混合物的两个批次合并 (428mg) , 并且通过制备型LC (Stability Silica 5 μ m 150x 30.0mm, 流动相梯度: 从CH₂Cl₂/MeOH 100/0至98/2) 纯化, 以得到175mg呈黄色固体的F4 (14%产率, 异构体E) 和130mg呈白色固体的G4 (10%产率, 异构体Z) 。

[0316] 总起来说, 获得447mg的中间体F4 (E异构体) 和130mg的中间体G4 (Z异构体) 。



[0318] 最终化合物15的合成：

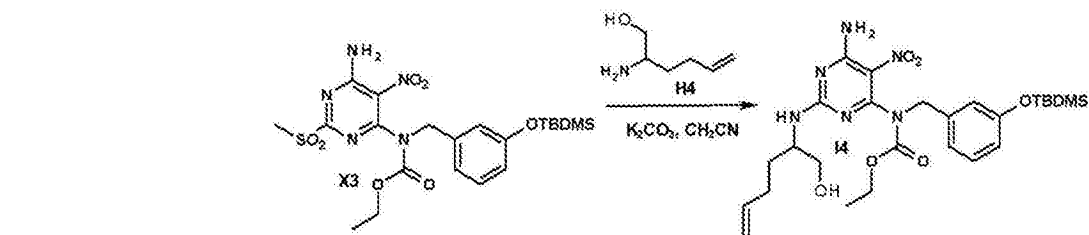
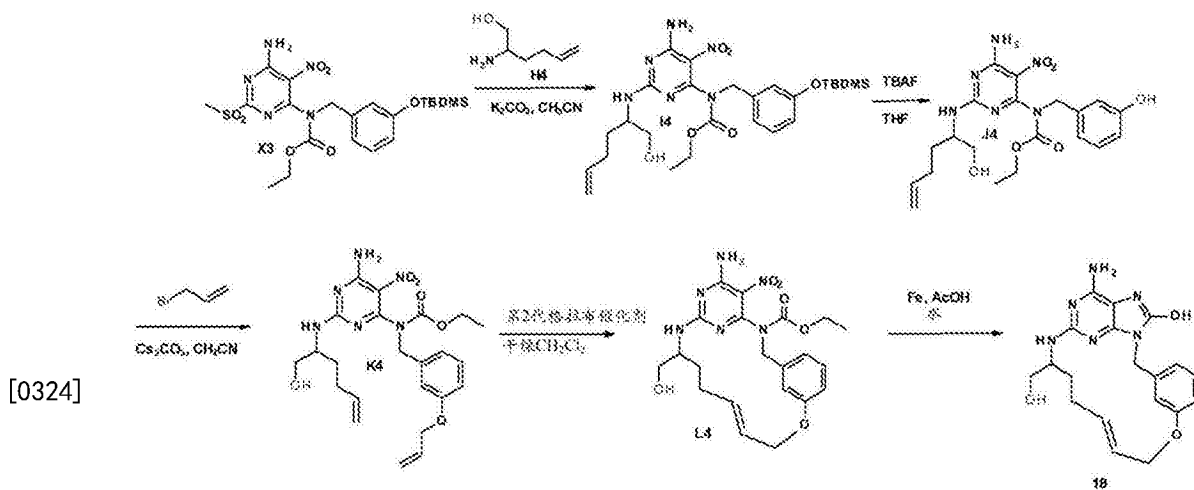
[0319] 将铁 (93mg, 1.67mmol) 添加到F4 (111mg, 0.278mmol) 在乙酸 (5mL) 和蒸馏水 (330 μ L) 中的溶液中。使用功率输出范围从0至400W的单模态微波 (Biotage Initiator EXP 60) 将混合物在100 $^{\circ}$ C加热1小时。将混合物在真空下浓缩并在AcOH/H₂O (50:50) 中湿磨。过滤出沉淀以得到灰色固体, 将其溶解在DMF中并且在硅藻土[®]垫上过滤。在减压下浓缩滤液以得到白-褐色固体。将此固体在AcOH/H₂O (50:50) 中湿磨; 过滤出沉淀以得到40mg呈白色固体的最终化合物15 (45%产率) 。



[0321] 最终化合物17的合成:

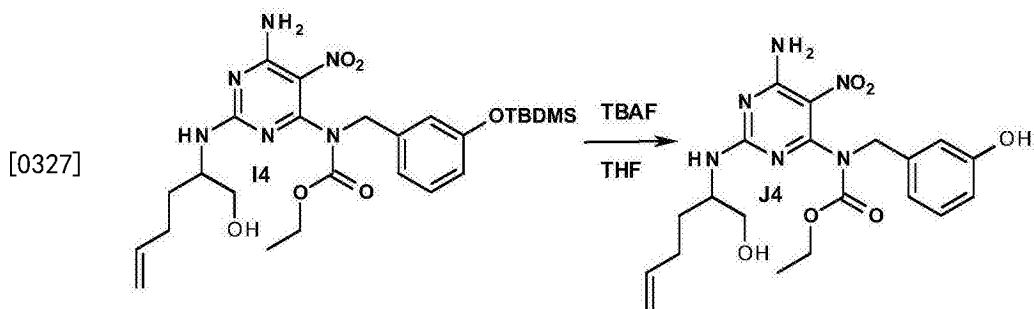
[0322] 将铁(109mg, 1.95mmol)添加到G4(130mg, 0.325mmol)在乙酸(6mL)和蒸馏水(390 μ L)中的溶液中。使用功率输出范围从0至400W的单模态微波(Biotage Initiator EXP 60)将混合物在100 $^{\circ}$ C加热1个半小时。将混合物在真空下浓缩并在AcOH/H₂O(50:50)的溶液中湿磨。过滤出沉淀以得到灰色固体,将其在AcOH/H₂O(50:50)中湿磨;过滤出沉淀并将其溶解在DMF中。将混合物在硅藻土[®]垫上过滤并且在真空下浓缩滤液得到白色固体。将此固体在AcOH/H₂O(50:50)的冷溶液中湿磨;过滤出沉淀以得到18mg呈白色固体的最终化合物17(17%产率)。

[0323] 制备最终产物的总体方案:方法15



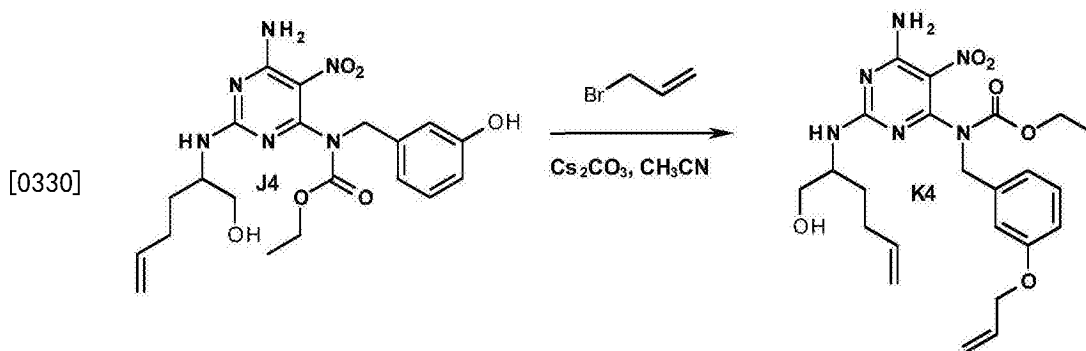
[0325] 中间体I4的合成:

[0326] 将X3(4g, 7.61mmol)、H4(1.1g, 9.13mmol)和K₂CO₃(1.3g, 9.13mmol)在CH₃CN(120mL)中的混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌1.5小时。添加水并且用EtOAc萃取混合物(两次)。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下蒸发溶剂。通过色谱法在硅胶(15-40 μ m; 120g)上在CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1中纯化粗产物,以得到2.7g(63%产率)中间体I4。



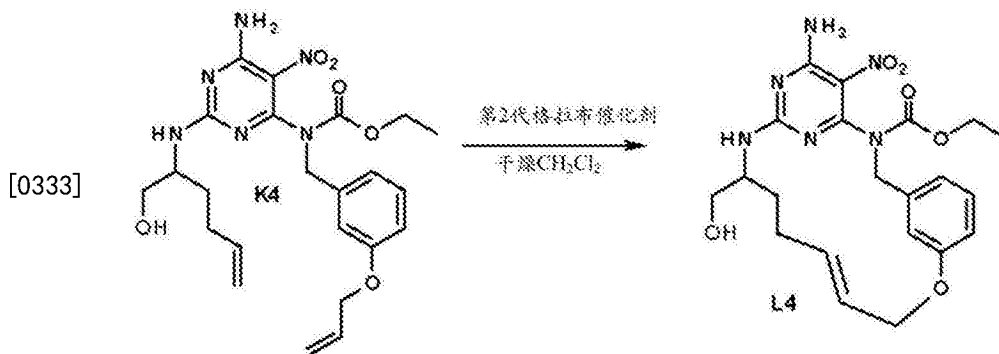
[0328] 中间体J4的合成:

[0329] 在室温下,将四丁基氟化铵(5.6mL,5.56mmol)逐滴添加到I4(2.6g,4.64mmol)在THF(125mL)中的溶液中。将反应在室温下搅拌3小时。将混合物用EtOAc稀释并倒入水中。有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在减压下蒸发溶剂。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m,80g Grace,流动相:CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH96/4/0.1)纯化粗产物,以得到1.82g的中间体J4。将该粗化合物用于下一个步骤。



[0331] 中间体K4的合成:

[0332] 将J4(1.82g,4.08mmol)、Cs₂CO₃(1.47g,4.49mmol)、烯丙基溴(0.39mL,4.49mmol)在CH₃CN(60mL)中的混合物在室温下搅拌5小时并接着在50 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。将反应混合物倒入冰-水中,并且添加EtOAc。将混合物用10%的NaHCO₃水溶液碱化。分离有机层,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂至干燥以得到1.94g的中间体K4。将该粗化合物直接用于下一个步骤。

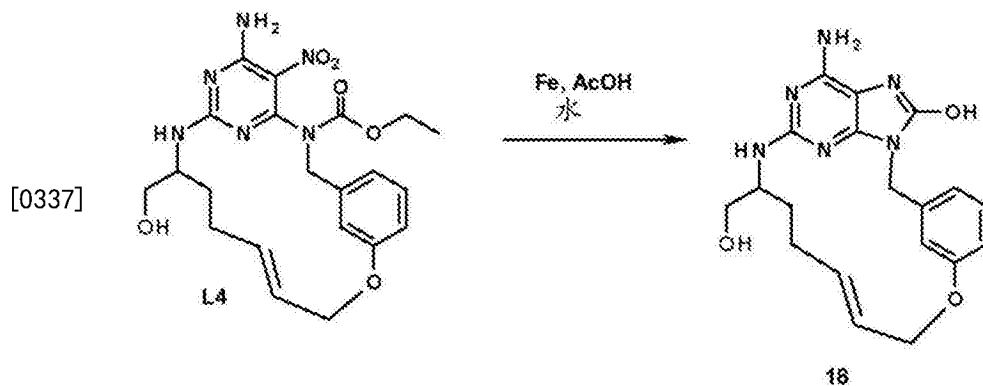


[0334] 中间体L4的合成:

[0335] 在室温下,将第2代格拉布催化剂(100mg,0.117mmol)添加到K4(570mg,1.17mmol)在CH₂Cl₂(225mL)中的经脱气溶液中。在室温下将该溶液搅拌36小时。

[0336] 向反应混合物中添加SiliaBond[®] DMT(1.8g),将其在室温下搅拌18小时。将混合

物通过硅藻土[®]垫过滤。硅藻土[®]用CH₂Cl₂洗涤。在减压下蒸发滤液。通过快速色谱法在硅胶(15-40 μ m, 40g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97.5/2.5/0.1)上执行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥。再次通过非手性SFC在(AMINO 6 μ m 150x 21.2mm)、流动相(80%CO₂, 20%MeOH)上纯化该干燥固体,以得到182mg(34%产率)的中间体L4(E异构体)。

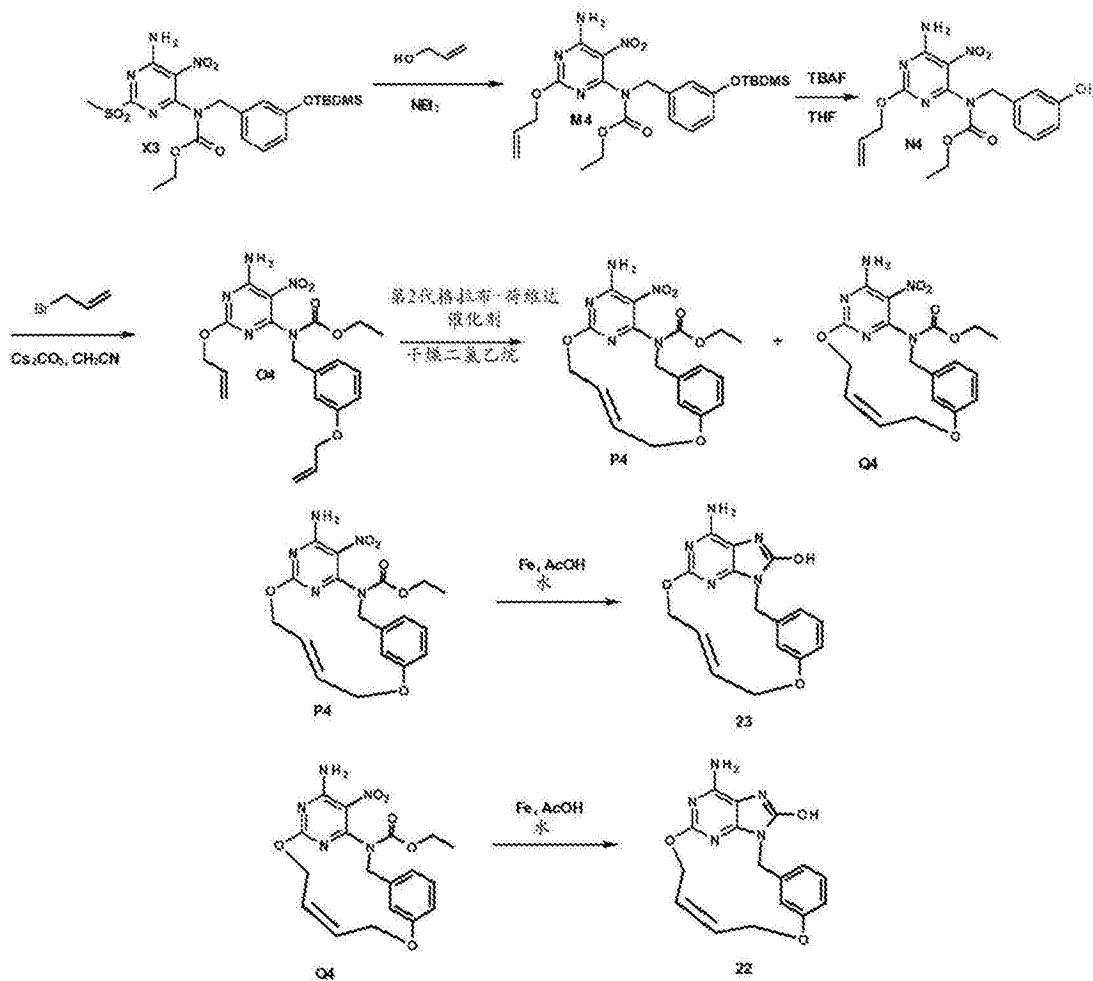


[0338] 最终化合物18的合成:

[0339] 将铁(200mg, 3.58mmol)添加到L4(182mg, 0.40mmol)在乙酸(4.3mL)和蒸馏水(0.85mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌12小时。添加6.5mL乙酸并且将混合物在50 $^{\circ}$ C下搅拌3小时并接着在80 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。

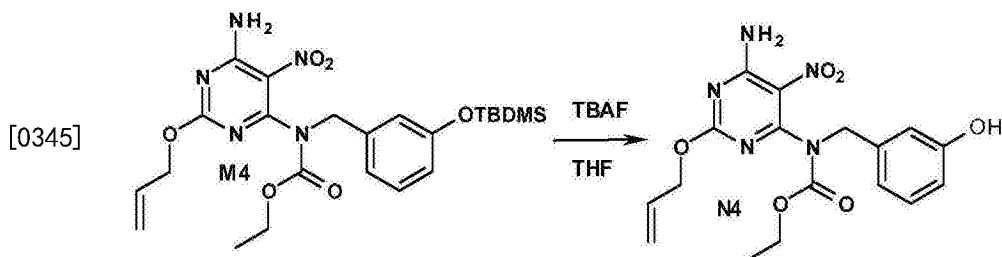
[0340] 通过反相在(X-Bridge-C185 μ m 30*150mm)、流动相(梯度为从90%甲酸0.1%, 10%CH₃CN到0%甲酸0.1%, 100%CH₃CN)上纯化粗产物,以得到44mg(29%产率)的最终化合物18。

[0341] 制备最终产物的总体方案:方法16



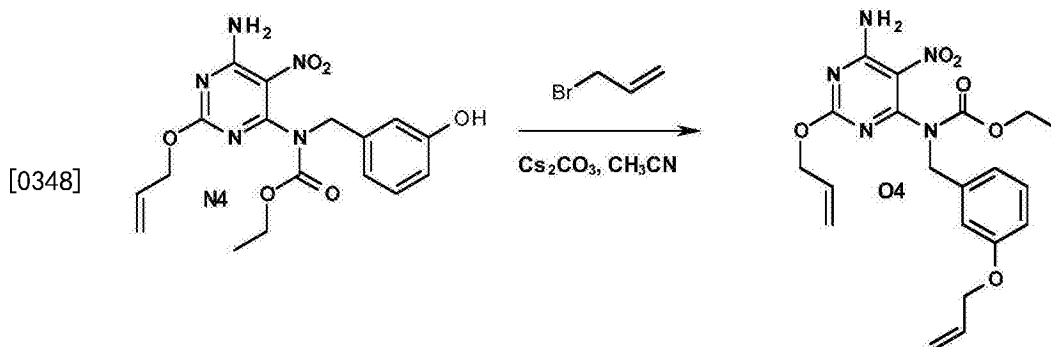
[0343] 中间体M4的合成:

[0344] 在80℃下将X3 (1.4g, 2.66mmol) 和NEt₃ (0.44mL, 0.46mmol) 在烯丙醇 (14mL) 中的溶液搅拌1小时。添加CH₂Cl₂和H₂O并且倾析混合物。将有机层经MgSO₄干燥, 并且在减压下进行浓缩。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μ m, 80g Merck, 流动相庚烷/AcOEt 85/15) 纯化粗产物, 以得到500mg (37%产率) 的中间体M4。



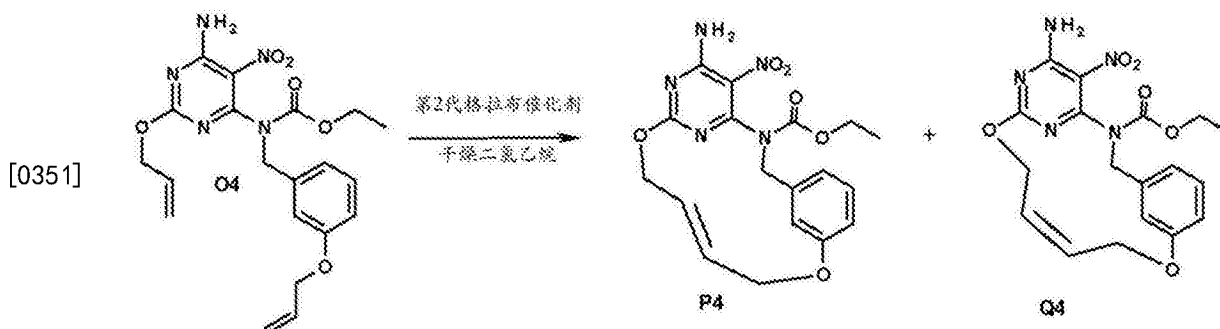
[0346] 中间体N4的合成:

[0347] 在室温下,将四丁基氟化铵(4.5mL,4.5mmol)逐滴添加到M4(1.9g,3.77mmol)在THF(90mL)中的溶液中。将反应在室温下搅拌3小时。将反应混合物用EtOAc稀释并倒入水中。有机层用盐水洗涤并经MgSO₄干燥,过滤并在减压下蒸发溶剂。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m,40g Merck,流动相庚烷/AcOEt 70/30)纯化粗产物,以得到900mg(61%产率)的中间体N4。



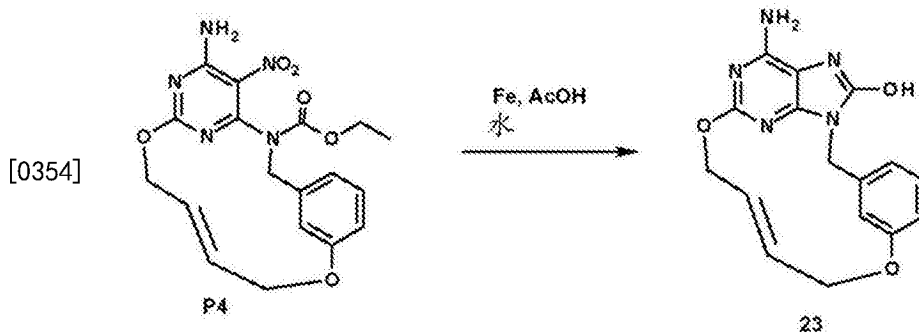
[0349] 中间体O4的合成:

[0350] 将N4(2.5g,6.42mmol)、Cs₂CO₃(3.14g,9.63mmol)、烯丙基溴(0.83mL,9.63mmol)在CH₃CN(100mL)中的混合物在70℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入冰-水中,并且添加EtOAc。将混合物用NaHCO₃的饱和水溶液碱化。然后将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂至干燥。通过色谱法在硅胶(15-40 μ m;80g)上在庚烷/AcOEt 80/20中纯化粗化合物,以得到1.47g(53%产率)的中间体O4。



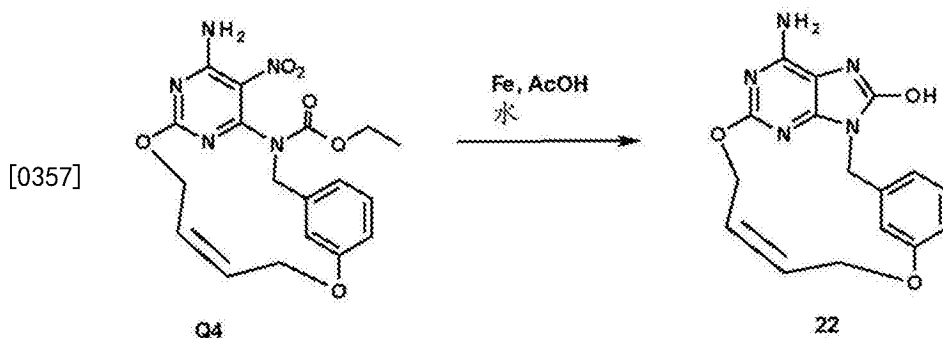
[0352] 中间体P4和Q4的合成:

[0353] 在80℃以及N₂气氛下,将O4(400mg,0.93mmol)和氯代环己基硼烷的1M己烷溶液(186 μ L,0.19mmol)在干燥二氯乙烷(220mL)中的溶液搅拌1小时。添加0.033当量的第2代格拉布-荷维达催化剂(20mg,0.031mmol)并且将混合物在一个密封管中在120℃搅拌1小时。然后打开该管,添加0.033当量的第2代格拉布-荷维达催化剂(20mg,0.031mmol)并且将混合物在该密封管中在120℃搅拌1小时。然后打开该管,添加0.033当量的第2代格拉布-荷维达催化剂(20mg,0.031mmol)并且将混合物在该密封管中在120℃搅拌2小时。向混合物中添加SiliaBond[®] DMT(1.43g,0.745mmol),将其在室温下搅拌12小时。将混合物通过硅藻土[®]垫过滤并在减压下浓缩。首先通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m,40g Merck,流动相庚烷/AcOEt 80/20)并接着通过非手性SFC在(Amino 6 μ m 150x21.2mm)、流动相(83%CO₂,17%MeOH)上纯化粗产物,以得到55mg(15%)的中间体P4(异构体E)和80mg(21%产率)的中间体Q4(异构体Z)。



[0355] 最终化合物23的合成:

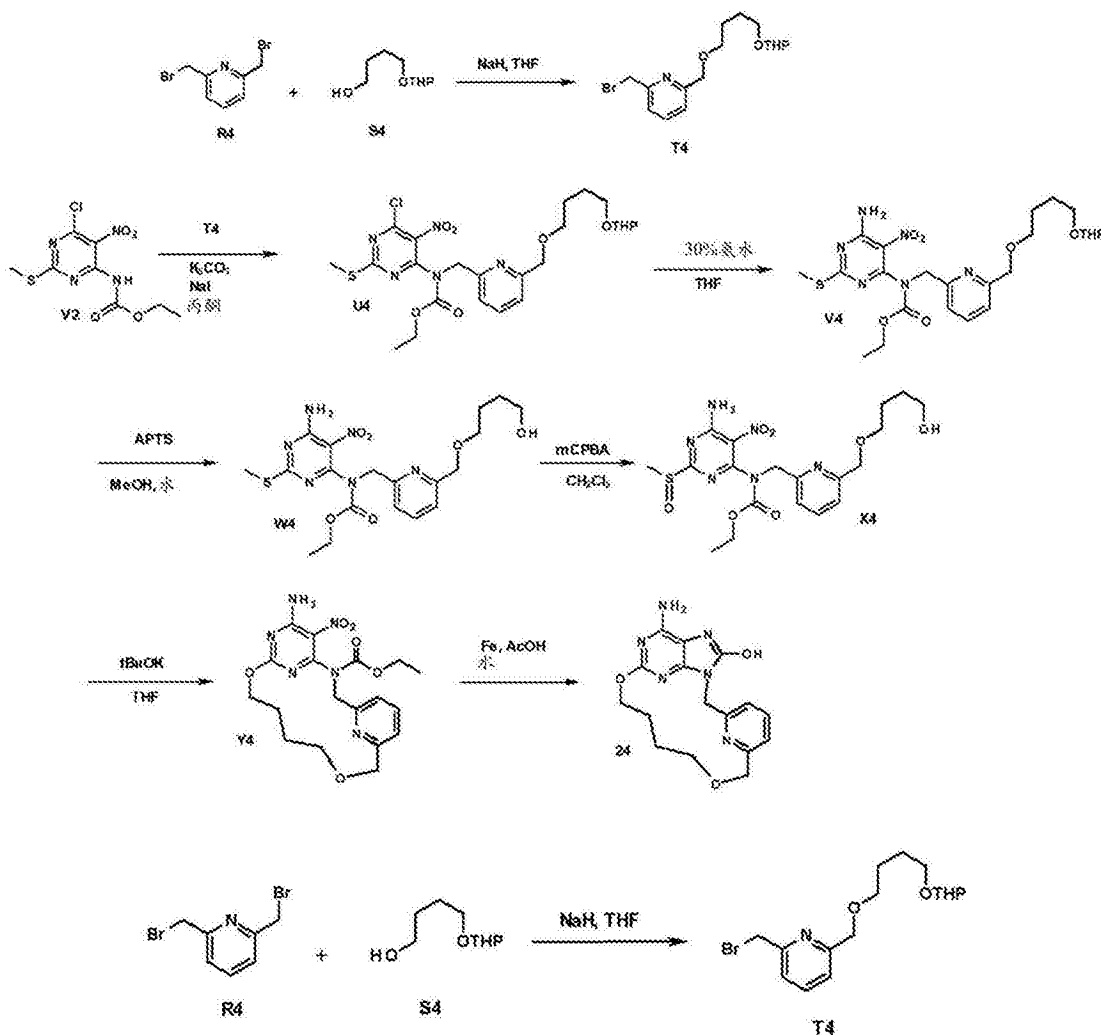
[0356] 将铁(264mg, 4.73mmol)添加到P4(190mg, 0.47mmol)在乙酸(10mL)和蒸馏水(2mL)中的混合物中。在50℃下将混合物剧烈搅拌5小时。将该反应混合物在真空下浓缩并且将残余物用CH₂Cl₂/MeOH 90/10和水稀释。将混合物用K₂CO₃饱和,用CH₂Cl₂/MeOH 90/10萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。通过色谱法在硅胶(15-40μm; 40g)上在CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(90/10/0.5)中纯化粗化合物,以得到40mg(26%产率)的最终化合物23。



[0358] 最终化合物22的合成:

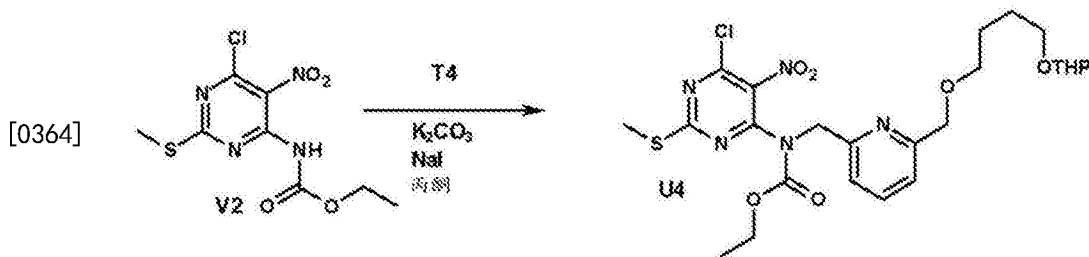
[0359] 将铁(334mg, 5.98mmol)添加到Q4(240mg, 0.6mmol)在乙酸(12mL)和水(2.5mL)中的混合物中。在50℃下将混合物剧烈搅拌5小时。将该反应混合物在真空下浓缩并且将残余物用CH₂Cl₂/MeOH 90/10和水稀释。将混合物用K₂CO₃饱和,用CH₂Cl₂/MeOH 90/10萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。通过色谱法在硅胶(15-40μm; 40g)上在CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(90/10/0.5)中纯化粗化合物,以得到70mg(36%产率)的最终化合物22。

[0360] 制备最终产物的总体方案:方法17



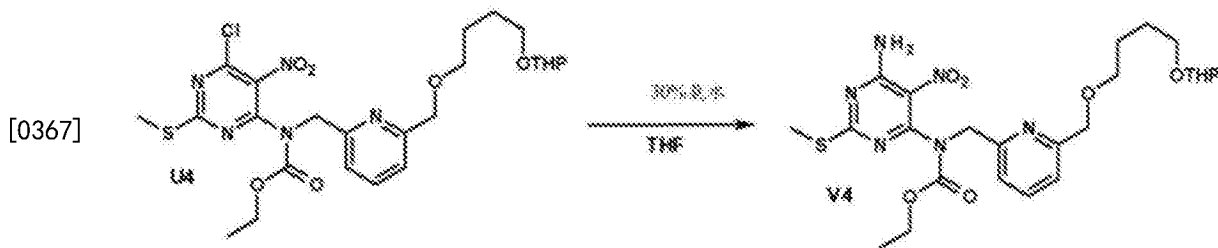
[0362] 中间体T4的合成:

[0363] 在0℃下,将NaH(695mg,17.36mmol)分批添加到在THF(70mL)中的S4(1.52g,8.68mmol)中。将混合物在0℃下搅拌30分钟并接着在0℃下逐滴添加到在THF(45mL)中的R4(4.6g,17.36mmol)中。将反应在室温搅拌过夜。添加极少量的冰并且用AcOEt萃取预期化合物。在减压下蒸发溶剂。通过色谱法在硅胶(15-40μm;220g)上在庚烷/AcOEt80/20至60/40中纯化粗产物,以得到1.44g(23%产率)的中间体T4。



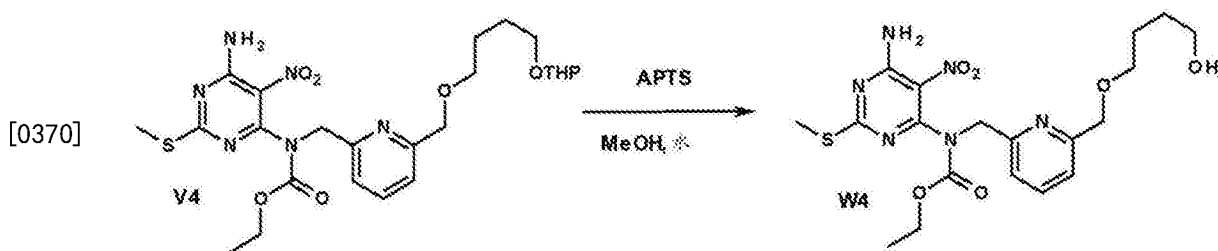
[0365] 中间体U4的合成:

[0366] 在室温下将V2(1g,3.42mmol)、T4(1.35g,3.76mmol)、K₂CO₃(1.18g,8.54mmol)以及NaI(512mg,3.42mmol)在丙酮(25mL)中的混合物搅拌过夜。过滤出沉淀,用丙酮洗涤并在减压下浓缩滤液。通过色谱法在硅胶(15-41μm;40g)上在庚烷/AcOEt80/20中纯化粗产物,以得到1.4g(72%产率)的中间体U4。



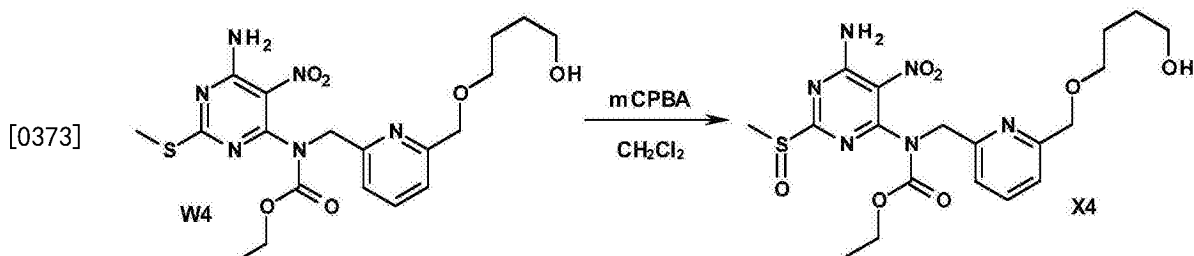
[0368] 中间体V4的合成:

[0369] 在室温下将U4 (1.5g, 2.63mmol) 在30%氨水 (30mL) 和THF (30mL) 中搅拌2小时。将混合物在真空下浓缩并且通过EtOH的共沸蒸馏(两次)干燥残余物。将粗产物 (1.3g, 89%产物) 不经进一步纯化而用于下一个步骤。



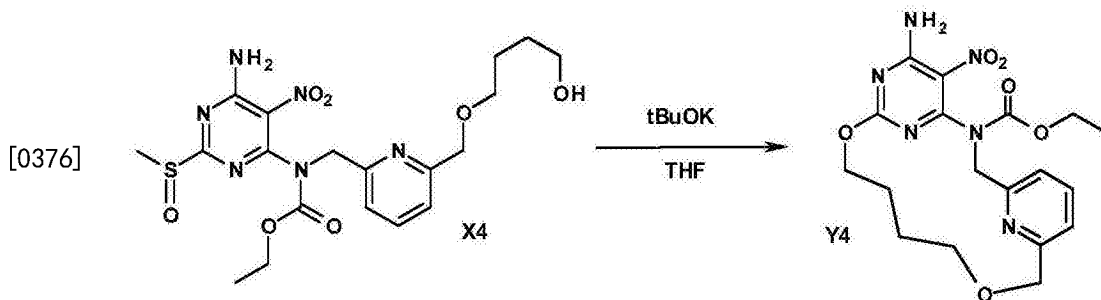
[0371] 中间体W4的合成:

[0372] 在室温下,将对甲苯磺酸一水合物 (81mg, 0.47mmol) 添加到V4 (2.60g, 4.72mmol) 在MeOH (26mL) 和水 (2.60mL) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌过夜,并接着在60℃搅拌12小时。将反应混合物用EtOAc稀释并且用10%K₂CO₃水溶液碱化。分离有机层,经MgSO₄干燥,过滤并在减压下蒸发溶剂以得到2g (90%产率) 中间体W4。



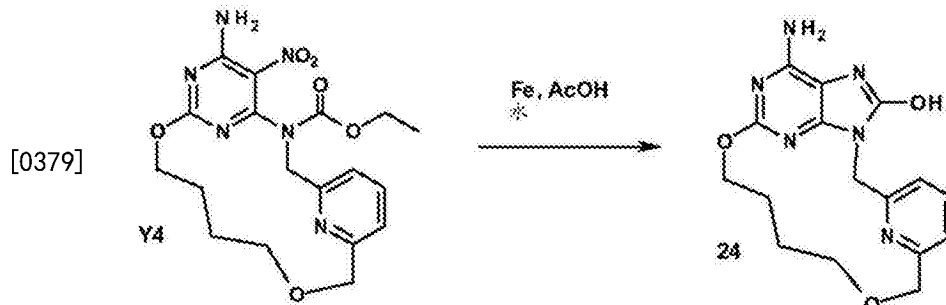
[0374] 中间体X4的合成:

[0375] 在室温下,将在CH₂Cl₂ (40mL) 中的间氯过氧苯甲酸 (951mg, 3.86mmol) 逐滴添加到W4 (1.80g, 3.86mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中。在室温下将该混合物搅拌6小时。向该混合物添加Na₂S₂O₃ (2当量) 的水溶液。将两个层分离并用CH₂Cl₂萃取水层(两次)。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂。通过快速色谱法在硅胶 (15-40μm, 80g, CH₂Cl₂/CH₃OH:95/5) 上执行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥以得到1.4g (75%产率) 的中间体X4。



[0377] 中间体Y4的合成:

[0378] 在0℃,在N₂流下,将tBuOK (577mg, 5.14mmol) 添加到X4 (1.24g, 2.57mmol) 在THF (418mL) 中的混合物中。将混合物在80℃下搅拌过夜。添加水并且用EtOAc萃取混合物。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶 (15-40μm, 50g, CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2) 上执行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥以得到85mg (7%产率) 的中间体Y4。

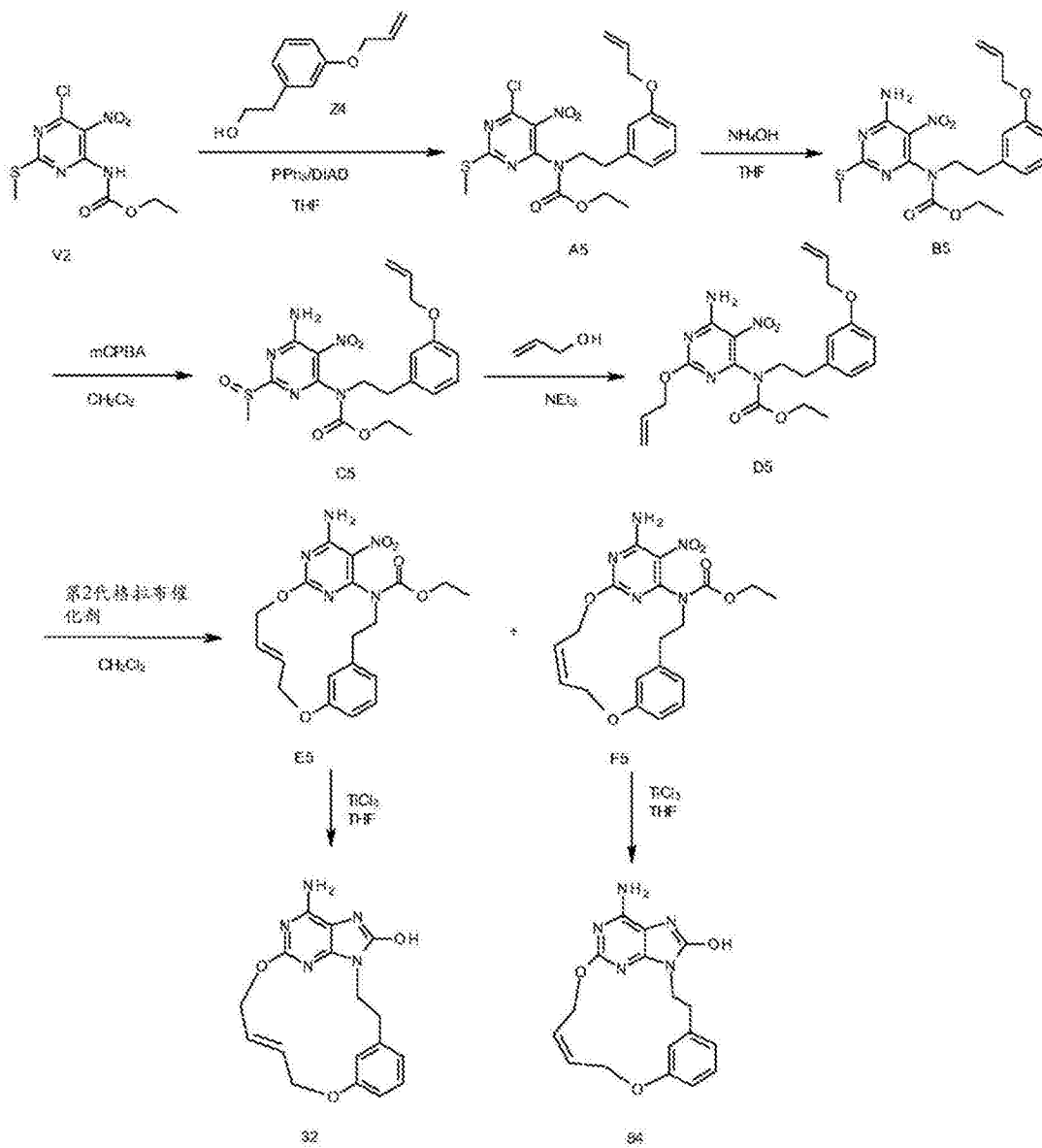


[0380] 最终化合物24的合成:

[0381] 将铁 (68mg, 1.22mmol) 添加到Y4 (85mg, 0.21mmol) 在乙酸 (2.2mL) 和水 (0.24mL) 中的混合物中。在50℃将混合物搅拌3小时。将混合物过滤,用AcOH洗涤并在减压下浓缩滤液。将粗化合物吸收于DMF中并且添加2g的SiO₂63-200μm。将所得的悬浮液蒸发至干燥并且放于25g纯化筒的顶上。

[0382] 通过快速色谱法在硅胶 (15-40μm, 25g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:95/5/0.5) 上执行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥以得到31mg。将化合物从CH₃CN中固化,过滤出沉淀并干燥,以得到22mg (32%产率) 的最终化合物24。

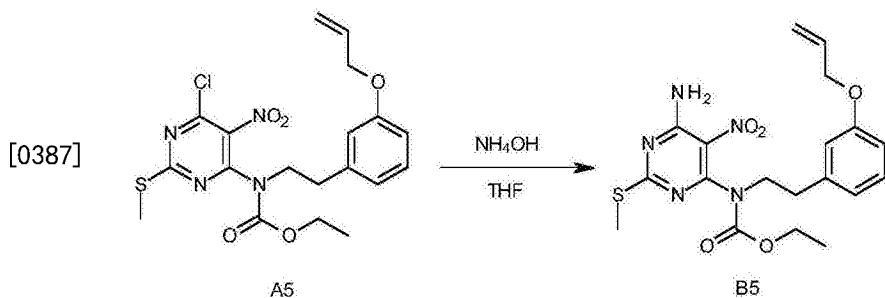
[0383] 制备最终产物的总体方案:方法18



[0384]

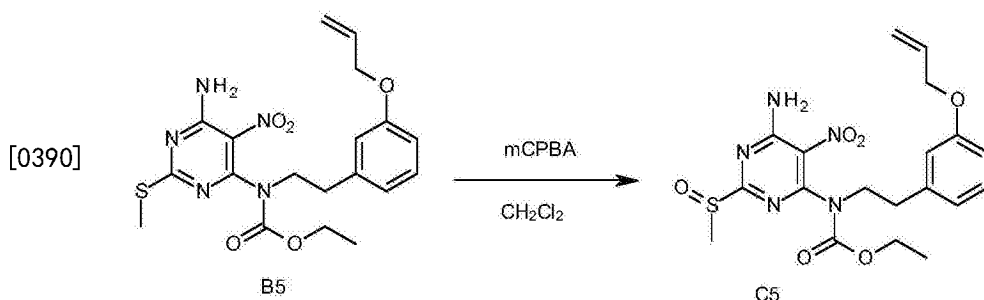
[0385] 中间体A5的合成:

[0386] 在0℃下,将偶氮二甲酸二异丙酯(20.4mL;102.5mmol)逐滴添加到V2(20g;68.33mmol)、Z4(12.2g;68.33mmol)和PPh₃(27g;102.5mmol)在THF(500mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌12小时。添加EtOAc和水。倾析这些层。有机层用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶(15-40μm,330g,CH₂Cl₂/庚烷70/30)上纯化粗化合物。收集纯的级分并蒸发至干燥以得到12g(39%产率)的中间体A5。



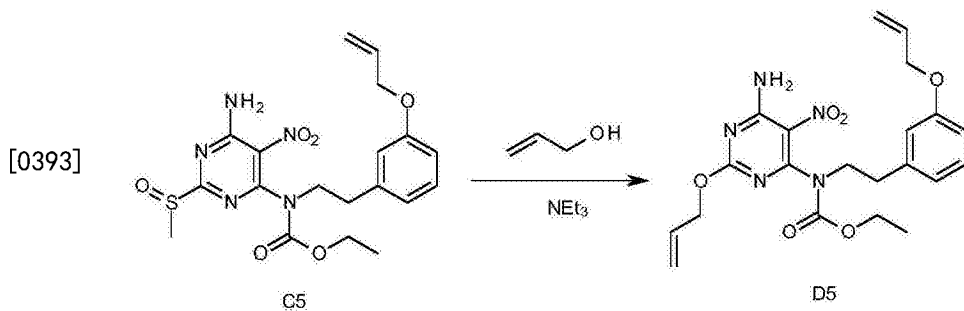
[0388] 中间体B5的合成:

[0389] 在室温下将A5 (5.4g; 11.92mmol) 在30%氨水 (100mL) 中的混合物搅拌1.3小时。将混合物浓缩。将残余物用甲苯吸收并浓缩 (过程重复两次) 以得到5.15g的中间体B5。



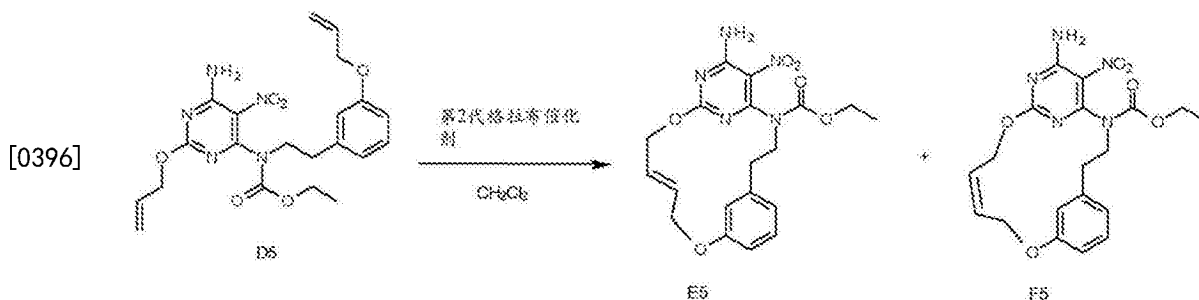
[0391] 中间体C5的合成:

[0392] 在0℃下,将在CH₂Cl₂ (20mL) 中的3-氯过氧苯甲酸 (2.93g; 11.86mmol) 添加到B5 (5.14g; 11.86mmol) 在CH₂Cl₂ (100mL) 中的混合物中。在室温下将该混合物搅拌3小时。向该混合物添加Na₂S₂O₃ (2当量) 的水溶液。将2个层分离并用CH₂Cl₂萃取水层 (两次)。合并的有机层用NaHCO₃的饱和水溶液洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在减压下除去溶剂以得到6.7g中间体C5 (含有砜类似物),将其直接用于下一个步骤。



[0394] 中间体D5的合成:

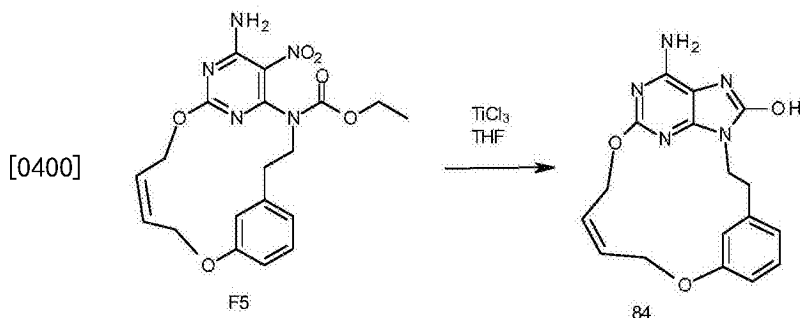
[0395] 在100℃下将C5 (5.6g; 12.46mmol)、NEt₃ (2.6mL; 18.69mmol) 在烯丙醇 (47.6mL) 中的混合物搅拌30分钟。将混合物浓缩并且通过快速色谱法在硅胶 (15-40μm, 330g, 庚烷/AcOEt 80/20) 上纯化粗化合物。收集纯的级分并蒸发至干燥,以得到3.45g中间体D5 (62% 产率)。



[0397] 中间体E5和F5的合成:

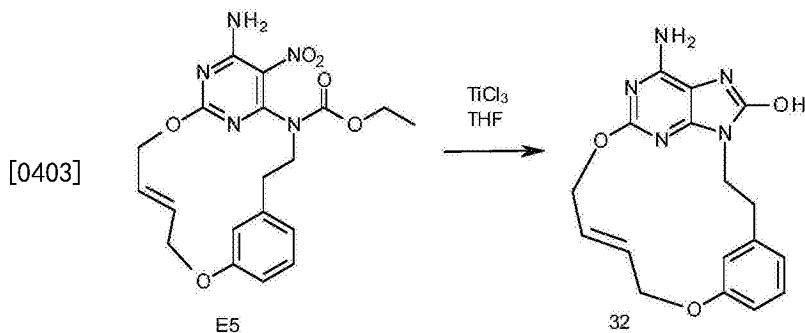
[0398] 以4个批次2g的D5执行实验。

[0399] 向D5 (8g; 18.04mmol) 在超干 CH_2Cl_2 (3470mL) 中的混合物中, 分3次 (3*514mg) (在 $t=0, t=12\text{h}, t=24\text{h}$) 添加第2代格拉布催化剂 (1.54g; 1.80mmol)。将混合物在室温搅拌36小时。添加SiliaBond[®] DMT (24g; 14.43mmol), 接着将混合物在室温下搅拌24小时。过滤出固体, 并蒸发溶剂以得到8.2g。通过快速色谱法在硅胶 (15-40 μm , 330g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99.5/0.5) 上执行纯化。收集纯的级分并将其蒸发至干燥, 以便在 CH_2Cl_2 /二异丙基醚中过滤和干燥固体之后得到4.55g的E5和F5混合物。通过非手性SFC (固定相: Chiralpak IA 5 μm 250*20mm), 流动相: 70% CO_2 , 30% MeOH) 分离两种异构体, 以得到4.07g中间体E5 (异构体E, 54%产率) 和187mg中间体F5 (异构体Z, 2.5%产率)。



[0401] 最终化合物84的合成:

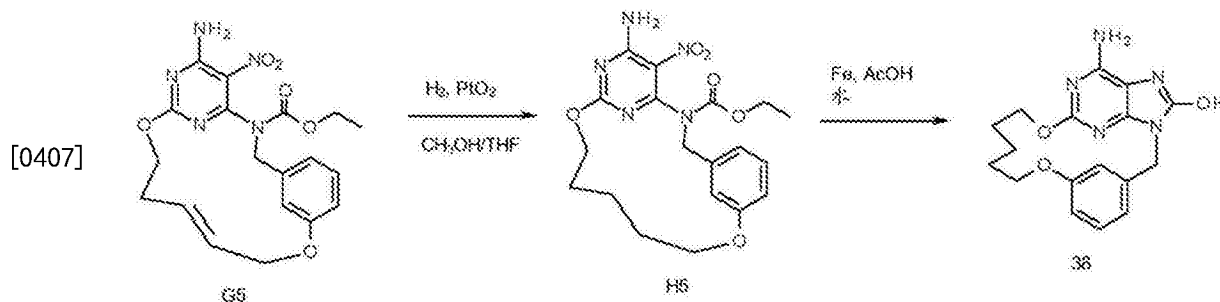
[0402] 在室温下, 将 TiCl_3 (5.5mL; 6.45mmol) 逐滴添加到F5 (134mg; 0.32mmol) 在THF (20mL) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌过夜。在0 $^\circ\text{C}$ 下, 将混合物用 K_2CO_3 粉末碱化。将所得的泥质混合物通过硅藻土[®]垫过滤, 并且硅藻土[®]用AcOEt/ CH_3OH 8/2的溶液洗涤。滤液经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发溶剂以得到182mg的粗化合物。添加MeOH, 固体析出, 将其过滤并在90 $^\circ\text{C}$ 真空下干燥, 以得到66mg最终化合物84 (60%产率)。



[0404] 最终化合物32的合成:

[0405] 在室温下,将 TiCl_3 (60mL;69.811mmol) 逐滴添加到E5 (1.45g;3.49mmol) 在THF (130mL) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌过夜。在 0°C 下,将混合物用 K_2CO_3 粉末碱化。将所得的泥质混合物通过硅藻土[®]垫过滤,并且硅藻土[®]用AcOEt/ CH_3OH 8/2的溶液洗涤。将滤液部分蒸发,以便在过滤白色固体并在真空下干燥之后得到得到1.1g粗化合物。通过制备型LC(固定相:干加载220g+10g 15-40 μm Grace),流动相:0.5% NH_4OH ,97% CH_2Cl_2 ,3% MeOH至0.5% NH_4OH ,90% CH_2Cl_2 ,10%MeOH) 纯化该粗化合物,以便在蒸发溶剂并在真空下干燥之后得到730mg最终化合物32 (62%产率)。

[0406] 制备最终产物的总体方案:方法19



[0408] 中间体H5的合成:

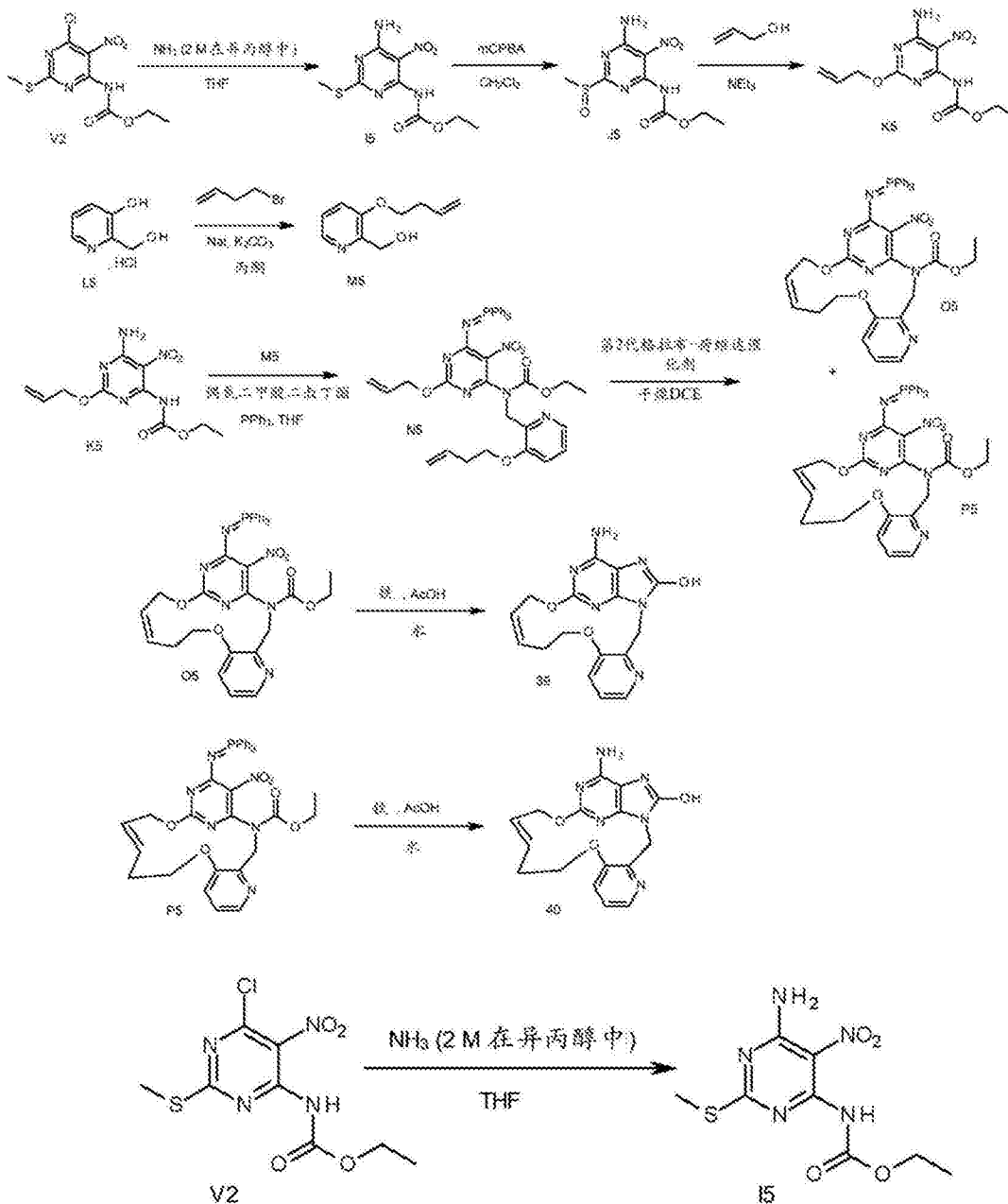
[0409] 使用对于中间体P4所描述的的程序合成中间体G5。

[0410] 将G5 (250mg,0.60mmol)、 PtO_2 (25mg) 在 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}$ (50/50) (20mL) 中的混合物在 H_2 的大气压下氢化30分钟。通过过滤除去催化剂。在减压下浓缩滤液。通过制备型LC在(不规则15-40 μm ,30g Merck)、流动相(80%庚烷、20%AcOEt) 上纯化粗化合物。将所得化合物进一步通过非手性SFC在(2-乙基吡啶6 μm 150x 30mm)、流动相(70% CO_2 ,30% CH_3OH) 上纯化,以得到113mg中间体H5 (45%产率)。

[0411] 最终化合物38的合成:

[0412] 将铁(147mg,2.63mmol) 添加到H5 (110mg;0.26mmol) 在乙酸(7mL) 和水(1.5mL) 中的混合物中。在室温下将混合物在 50°C 剧烈搅拌6小时。在真空中浓缩反应混合物,并且将残余物通过DMF/THF混合物吸收,通过硅藻土[®]垫过滤并蒸发。粗产物用乙酸/水稀释,过滤出沉淀,用 CH_3OH 洗涤并干燥以得到55mg最终化合物38 (61%产率)。

[0413] 制备最终产物的总体方案:方法20



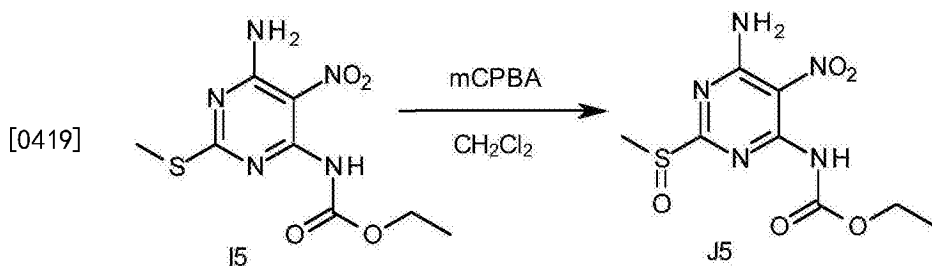
[0414]

[0415] 中间体I5的合成:

[0416] 以2个批次15g的V2进行反应。

[0417] 这是用于一个批次的15g的方案:

[0418] 在室温下将NH₃ (2M在异丙醇中) (51mL; 102mmol) 添加到V2 (15g; 51.2mmol) 在THF (250mL) 中的溶液中持续2小时。将两个批次混合。将悬浮液浓缩至干燥。将固体溶解于CH₂Cl₂中。有机层用水洗涤(一次), 经MgSO₄干燥, 过滤并在减压下除去溶剂, 以得到28.5g呈白色固体的中间体I5 (100%产率)。



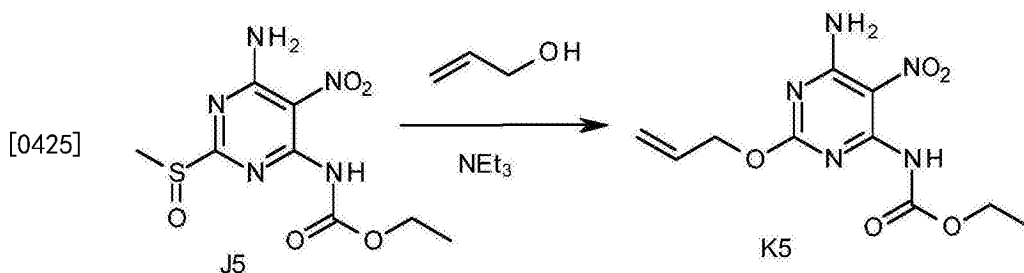
[0420] 中间体J5的合成:

[0421] 以2个批次14g的I5进行反应。

[0422] 这是用于一个批次的14g的方案:

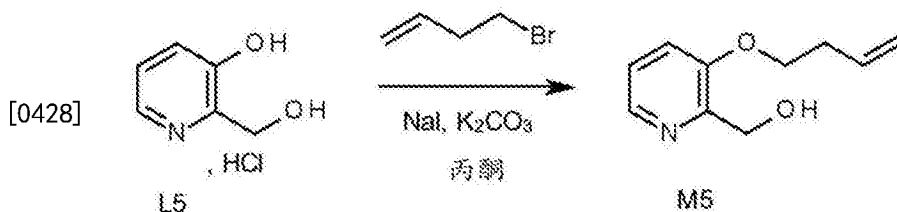
[0423] 在室温下,将间氯过氧苯甲酸(9.58g;40.0mmol)在CH₂Cl₂(500mL)中的溶液逐滴添加到I5(14g;33.3mmol)在CH₂Cl₂(2L)中的溶液中。将混合物在室温搅拌16小时。过滤溶液以得到18g级分1。

[0424] 向滤液中添加10%Na₂S₂O₃水溶液和NaHCO₃饱和水溶液。将各层分离,并且有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空中除去溶剂以得到14g呈黄色固体的中间体J5。将该粗化合物直接用于下一个反应步骤。



[0426] 中间体K5的合成:

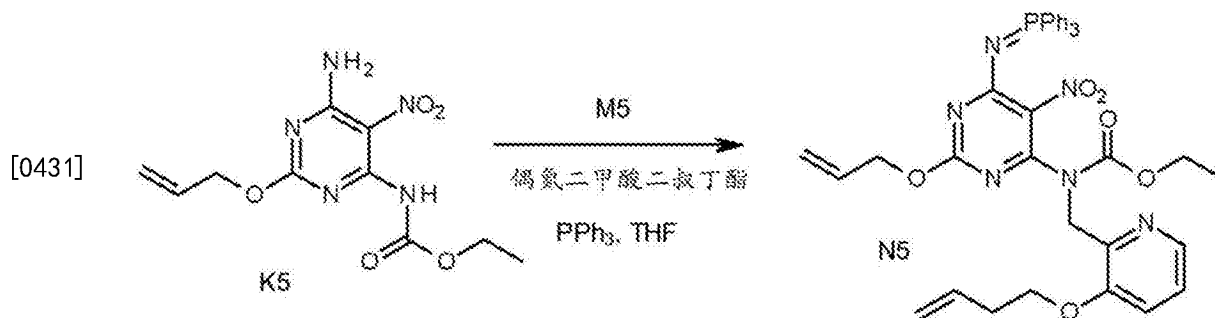
[0427] 在室温下将J5(6g;20.7mmol)和NEt₃(3.2mL;22.8mmol)在烯丙醇(120mL)中的溶液搅拌16小时。在真空中除去溶剂以得到一种黄色固体。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μm,120g Grace,流动相梯度:从CH₂Cl₂/EtOAc,100/0至85/15)纯化粗化合物,以得到4g呈浅黄色固体的中间体K5(68%产率)。



[0429] 中间体M5的合成:

[0430] 向L5(5.2g;32.2mmol)和K₂CO₃(11.1g;80.5mmol)在丙酮(250mL)中的悬浮液中添加4-溴-1-丁烯(4.1mL;40.2mmol),并且在60℃下加热混合物16小时。添加4-溴-1-丁烯(4.1mL;40.2mmol)和NaI(0.965g;6.43mmol),并且将混合物在60℃下加热5天,在此期间相继地添加4-溴-1-丁烯(2x 4.1mL;80.4mmol)、K₂CO₃(2x 2.22g;32.2mmol)和NaI(3.86g;25.7mmol)以便实现完全转化,如通过TLC所观察的。将混合物过滤并在真空中浓缩滤液,以得到一种褐色油状物。通过制备型LC(不规则SiOH 20-45μm450g Matrex)、流动相(0.7% NH₄OH,85%庚烷,15% iPrOH)上纯化粗化合物,以得到3.6g呈橙色油状物的中间体M5(62%

产率)。



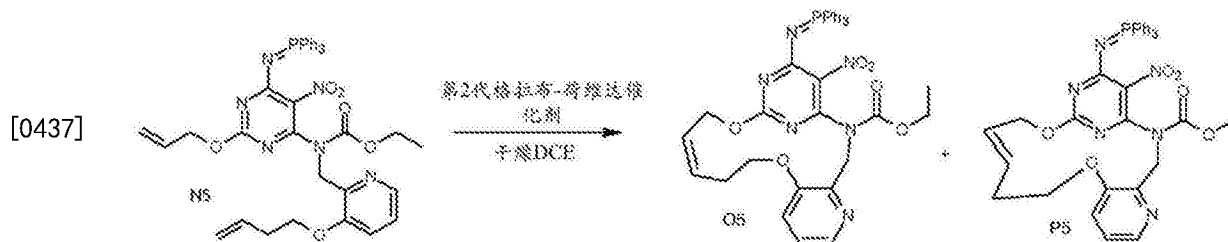
[0432] 中间体N5的合成:

[0433] 以3个批次进行反应。

[0434] 对于一个批次的典型程序如下:

[0435] 在氮气下,使用功率输出范围从0至400W的单模态微波 (Biotage Initiator EXP 60),在130℃下加热K5 (667mg; 2.35mmol)、M5 (633mg; 3.53mmol)、PPh₃ (926mg; 3.53mmol) 以及偶氮二甲酸二叔丁酯 (813mg; 3.53mmol) 在干燥THF (20mL) 中的溶液1小时。

[0436] 将3个批次合并,并且在真空下蒸发以得到9.8g的一种褐色油状物。通过制备型LC (在不规则SiOH 20-45μm 450g Matrex)、流动相(梯度为从60%庚烷,40%AcOEt至50%庚烷,50%AcOEt)上纯化粗化合物,以得到1.1g呈黄色固体的中间体N5 (22%产率)。

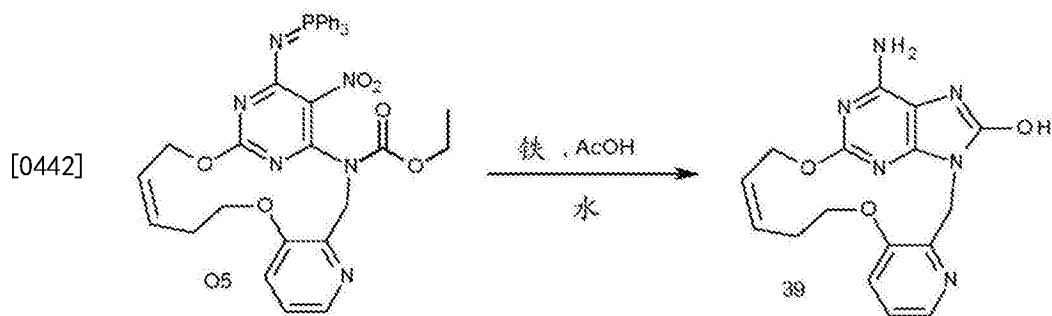


[0438] 中间体O5和P5的合成:

[0439] 在80℃下,将N5 (950mg; 1.35mmol) 和氯代二环己基硼烷 (1M在己烷中) (270μL; 270 μmol) 在干燥二氯乙烷 (452mL) 中的溶液搅拌1小时。添加第2代格拉布-荷维达催化剂 (35mg; 56.2μmol) 并且将混合物在120℃下搅拌1小时,接着添加更多催化剂 (35mg; 56.2 μmol)。将混合物在120℃搅拌24小时。再次添加第2代格拉布-荷维达催化剂 (57mg; 90.9mmol) 并且将混合物在120℃搅拌6小时。添加SiliaBond[®] DMT (3.11g; 1.62mmol), 并且将混合物在室温搅拌24小时,接着过滤出深色固体并在真空中蒸发滤液。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, Merck 90g; 流动相梯度: 从庚烷/iPrOH 90/10至65/35) 纯化粗化合物, 以得到0.12g中间体O5 (13%产率)、0.47g中间体O5和P5混合物 (52%产率) 以及28mg中间体P5 (3%产率)。

[0440] 该中间体O5和P5混合物进一步通过制备型LC (Stability silica 5μm 150x 30.0mm, 流动相梯度: 从庚烷/AcOEt 85/15至0/100) 纯化, 以得到120mg中间体O5和224mg中间体P5。

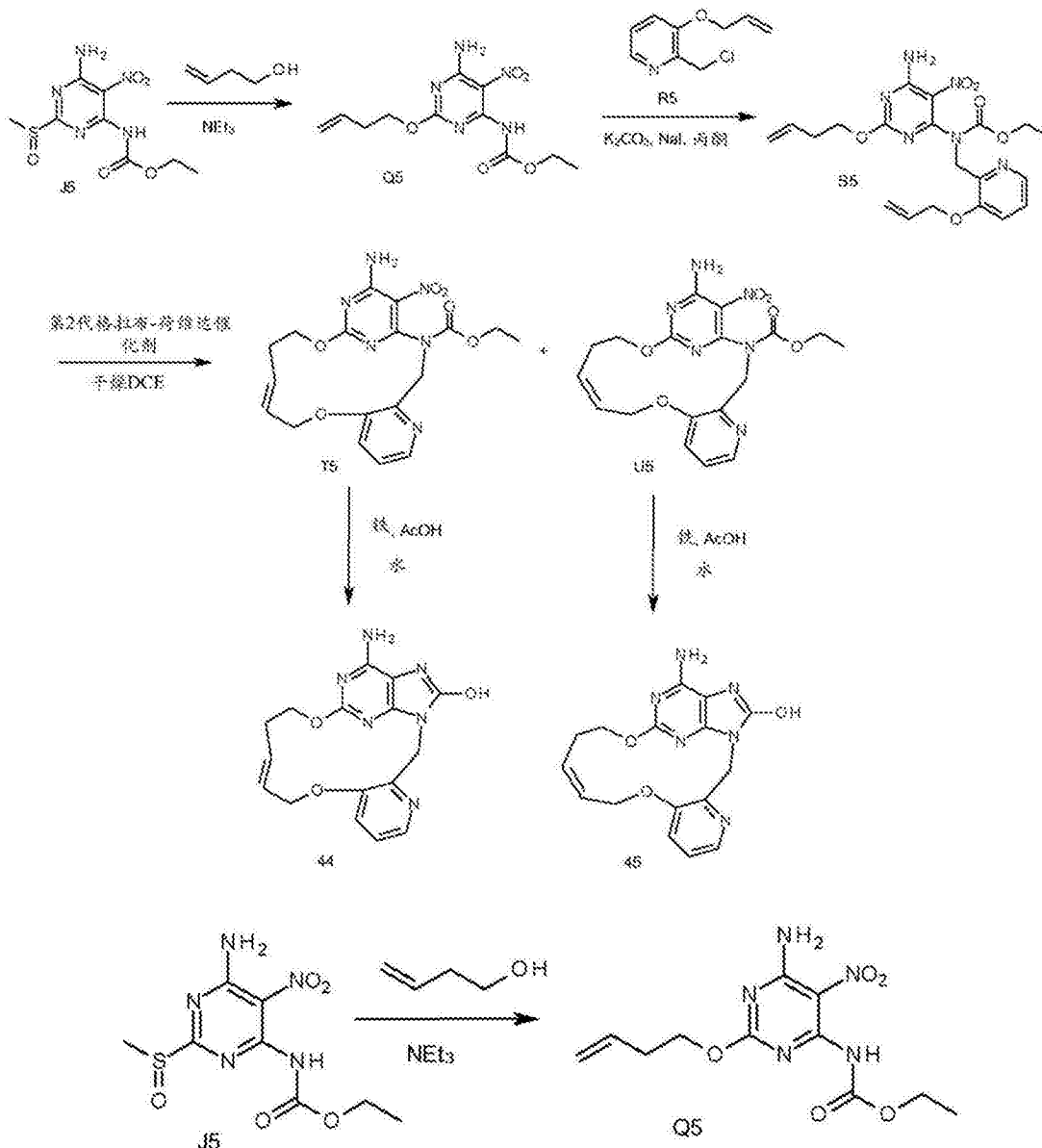
[0441] 总体产率: 54% (E-异构体O5: 28%, Z-异构体P5: 26%)。



[0443] 最终化合物39的合成:

[0444] 使用功率输出范围从0至400W的单模态微波 (Biotage Initiator EXP 60), 在100℃下加热05 (240mg; 0.355mmol) 和铁 (119mg; 2.13mmol) 在乙酸 (4.3mL) 和水 (0.4mL) 中的混合物1小时。在真空中除去溶剂并且将残余物用DMF吸收。将混合物经硅藻土[®]过滤并在真空中蒸发滤液, 以得到级分1。向在DMF (50mL) 中的级分1中添加SiliaBond[®]咪唑 (来自Silicycle[®]的Fe清除剂) (3.67g; 4.25mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时并经硅藻土[®]过滤, 并且在真空中蒸发滤液以得到100mg级分2。通过制备型LC (不规则SiOH15-40μm, 25g Merck, 干加载, 流动相梯度: 从CH₂Cl₂/MeOH/NH₃水溶液95/5/0.5至85/15/1.5) 纯化级分2, 以得到9mg呈白色固体的最终化合物39 (7%产率)。

[0445] 制备最终产物的总体方案: 方法21



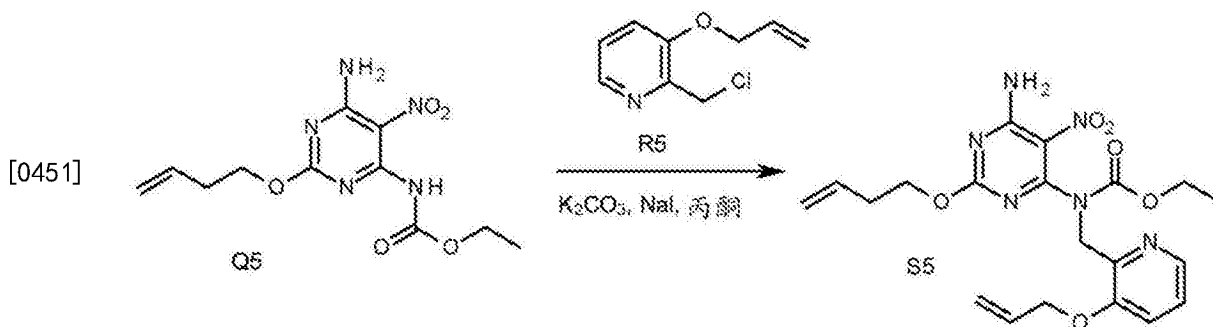
[0446]

[0447] 中间体Q5的合成:

[0448] 以3个批次20g的中间体J5进行反应。

[0449] 用于一个批次的20g的方案如下:

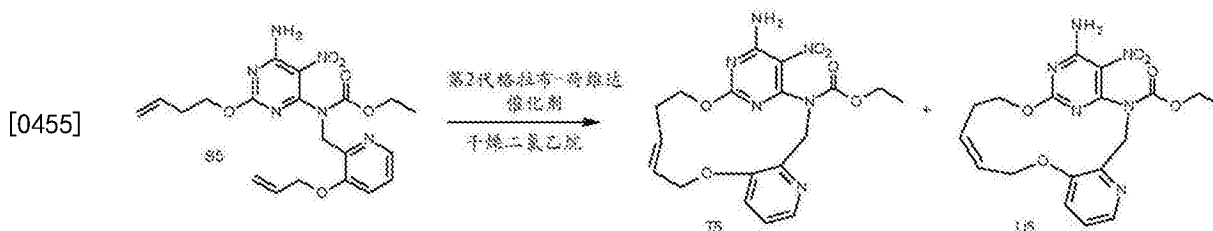
[0450] 在室温下将J5 (20g; 69.1mmol) 和NEt₃ (11.5mL; 83.0mmol) 在3-丁烯-1-醇 (500mL) 中的溶液搅拌16小时。在真空中除去溶剂以得到一种黄色固体。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μ m, 750g Grace, 流动相梯度: CH₂Cl₂/EtOAc从100/0至80/20) 纯化合并的3个反应。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂以得到39g中间体Q5 (63%产率)。



[0452] 中间体S5的合成:

[0453] 在室温下将在丙酮(690mL)中的Q5(12.8g;43.2mmol)、R5(16.1g;77.8mmol)、K₂CO₃(14.9g;108mmol)和NaI(6.48g;43.2mmol)搅拌1小时,并接着将混合物在75℃加热16小时。将混合物冷却至室温并通过硅藻土[®]垫过滤。在真空中蒸发滤液以得到级分1。将级分1与另一批次(与67.46mmol的Q5反应)合并,以便通过制备型LC(2个串联色谱,不规则SiOH,15-40μm,220g Grace,液体注入,流动相梯度:从CH₂Cl₂/EtOAc 100/0至50/50)纯化,以得到1.97g呈褐色固体的级分2和10.7g呈褐色固体的级分3。

[0454] 将两个级分用CH₂Cl₂进行吸收和稀释。添加庚烷,并且将混合物在真空中部分蒸发以得到浅褐色沉淀,将其过滤出得到11.26g呈米白色固体的中间体S5(59%产率)。

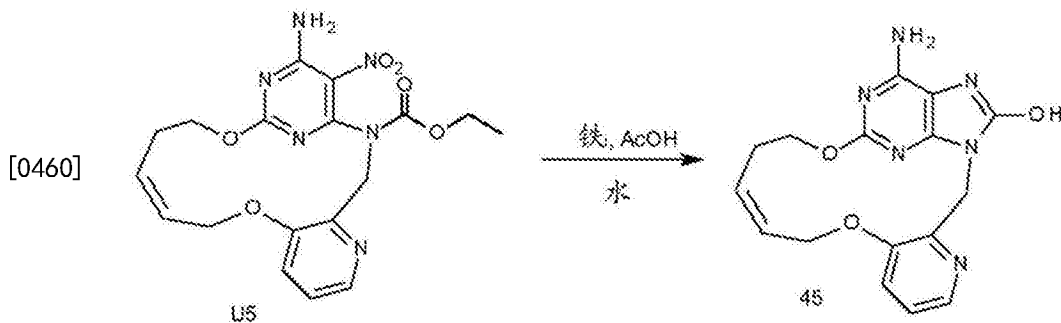


[0456] 中间体T5和U5的合成:

[0457] 分别使用2.75g和1.51g的中间体S5按两个批次进行此反应。

[0458] 对于1个批次的典型程序如下:

[0459] 在80℃,在N₂气氛下,将通过N₂鼓泡15分钟来脱气的S5(1.51g;3.40mmol)和氯代二环己基硼烷(1M在己烷中)(0.679mL;0.679mmol)在干燥二氯乙烷(908mL)中的溶液搅拌1小时。添加第2代格拉布-荷维达催化剂(213mg;0.340mmol)并且将混合物在80℃搅拌1小时。添加SiliaBond[®]DMT(4.45g;2.72mmol),并将所得混合物在室温下搅拌20小时。将2个批次合并,并通过硅藻土[®]垫过滤。在真空下蒸发滤液以得到4.2g的褐色固体。通过制备型LC(规则SiOH,30μm,200g Interchim,流动相梯度:从CH₂Cl₂/AcOEt100/0至25/75)纯化该固体,以得到2.5g级分1和1.3g中间体T5(32%,E异构体)。将级分1用CH₂Cl₂吸收,接着添加庚烷。将CH₂Cl₂在真空中部分蒸发,并且过滤所得沉淀并在真空下干燥,以得到1.52g中间体U5(38%产率,Z异构体)。



[0461] 最终化合物45的合成:

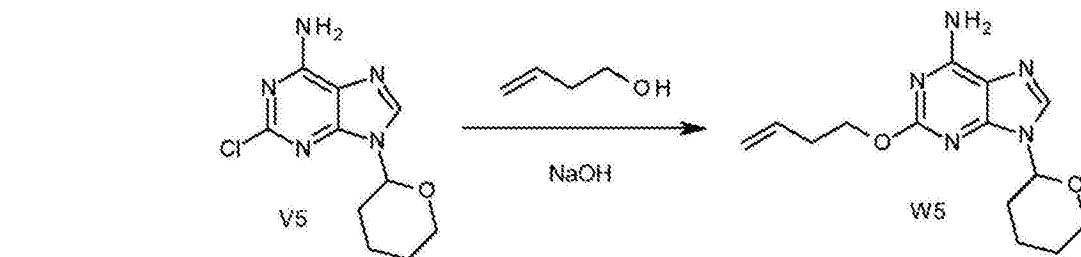
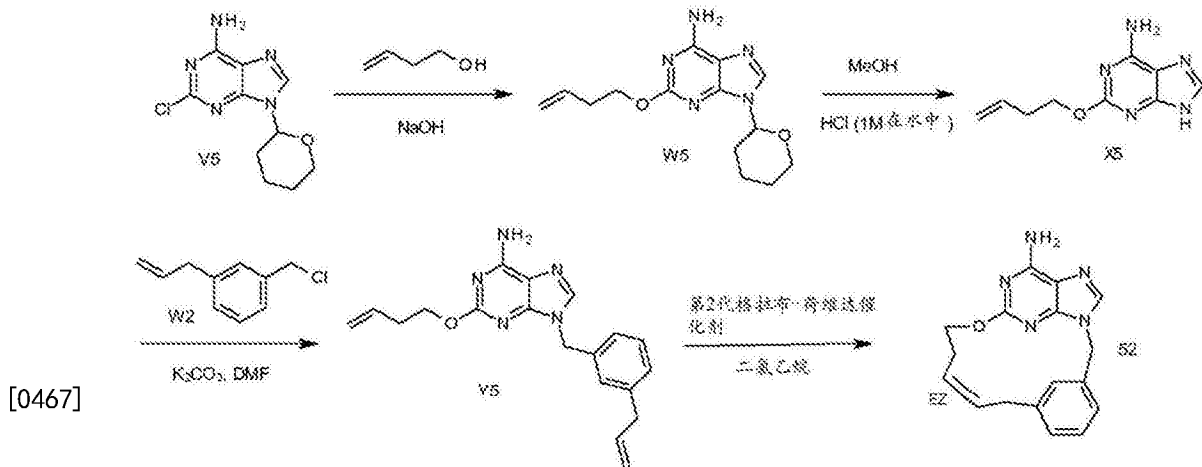
[0462] 分别使用0.5g三次和1.45g两次的中间体U5按5个批次进行此反应。

[0463] 用于2个批次的1.45g的程序如下:

[0464] 在 N_2 气氛下,向在 $70^\circ C$ 加热的乙酸(193mL)和水(19mL)的溶液中分批添加U5(1.45g;3.48mmol)。在完全溶解后,以一整份添加铁(1.17g;20.9mmol)并且将混合物在 $70^\circ C$ 搅拌4小时。将2个批次合并,并通过硅藻土[®]垫热过滤,并且将硅藻土[®]用热乙酸冲洗。将所得滤液浓缩以得到褐色残余物,将其用MeOH吸收,超声波处理并加热以得到黄色沉淀,将其过滤出以得到呈黄色固体的级分1。将级分1用乙酸(30mL)吸收并超声波处理直到部分溶解。添加水(700mL),并且将所得混合物超声波处理1小时,冷却至 $0^\circ C$ (冰浴)以得到沉淀,将其过滤出(玻璃粉^{n°}5)以得到米白色固体。将该固体用MeOH吸收,与3个其他批次(用0.5g和2次1g的U5所获得的)混合。将所得混合物超声波处理,加热并冷却到 $0^\circ C$ (冰浴),并且过滤出所得的固体(玻璃粉^{n°}4)以得到3.5g呈米白色固体的级分2。将级分2与最后一个批次(用1g的U5所获得的)混合,添加DMSO(280mL)并且将混合物在 $100^\circ C$ 下加热直到完全溶解。将所得的溶液过滤并将滤液加入水(1.7L)中。在室温下搅拌所得的沉淀16小时。过滤出沉淀以得到4.1g呈米白色固体的级分3。

[0465] 将级分3用EtOH吸收并且在 $45^\circ C$ 超声波处理2小时。将所得混合物直接过滤(玻璃粉^{n°}4)以得到3.63g呈米白色固体的级分4。将级分4用MeOH(180mL)吸收并且将混合物在 $60^\circ C$ 搅拌1小时。将混合物热过滤,以得到3.47g呈米白色固体的最终化合物45(54%产率)。

[0466] 制备最终产物的总体方案:方法22

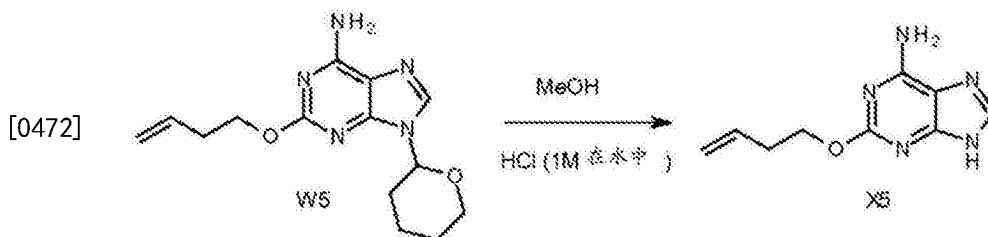


[0468] 中间体W5的合成:

[0469] 分别使用0.2g、1.5g和4g的中间体V5按3个批次进行此反应。

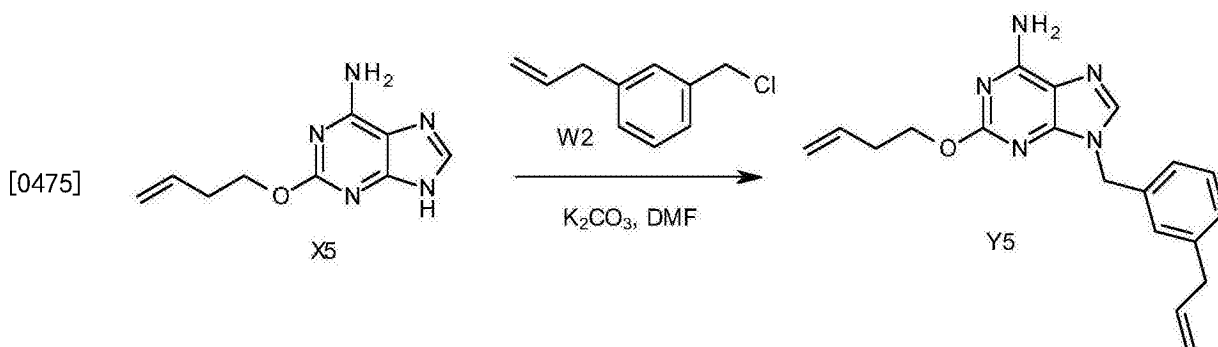
[0470] 用于4g批次的程序如下:

[0471] 在90℃下将V5(4g; 15.8mmol)、NaOH(2.52g; 63.1mmol)和3-丁烯-1-醇(100mL)搅拌24小时。在减压下除去溶剂以得到呈褐色油状物的级分1。将级分1与其他两个批次合并以得到级分2。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m, 80g Grace, 干加载, 流动相梯度: $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ 水溶液从97/3/0.03至80/20/2)纯化级分2, 以得到3.88g呈橙色固体的中间体W5(60%产率)。



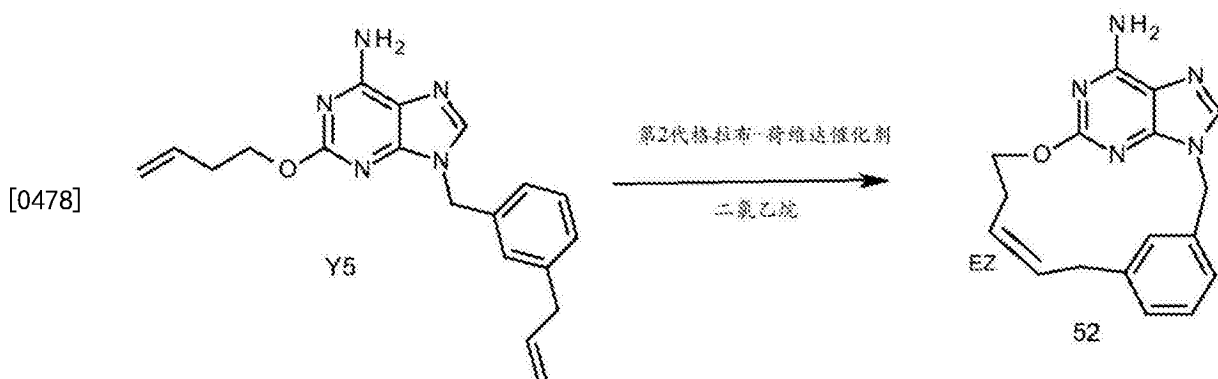
[0473] 中间体X5的合成:

[0474] 在室温下, 向W5(3.88g; 13.4mmol)在MeOH(160mL)中的经搅拌溶液中添加HCl(1M在水中)(2mL)。将所得混合物在60℃搅拌4小时。然后添加HCl(3M在水中)(2mL)并且将混合物在60℃搅拌64小时。在真空中浓缩反应混合物, 将所得残余物用 CH_2Cl_2 吸收, 过滤并在减压下干燥, 以得到2.72g呈浅褐色固体的中间体X5(84%产率)。将该化合物直接用于下一个反应步骤。



[0476] 中间体Y5的合成:

[0477] 将W2 (2.34g; 14.0mmol) 添加到X5 (2.62g; 12.8mmol) 和 K_2CO_3 (3.9g; 28.1mmol) 在DMF (40mL) 中的经搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌1小时, 并接着在70℃搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温, 用MeOH稀释并通过硅藻土[®]垫过滤。在真空中浓缩所得的滤液以得到级分1。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μ m, 80g Grace, 干加载, 流动相梯度: CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 水溶液从100/0/0至80/20/2) 纯化级分1, 以得到4.6g的一种橙色固体。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μ m, 80g Grace, 干加载, 流动相梯度: 庚烷/ CH_2Cl_2 /MeOH从100/0/0至0/90/10) 纯化该固体, 以得到3g呈浅橙色固体的中间体Y5。将该化合物按原样用于下一反应步骤中。



[0479] 最终化合物52的合成:

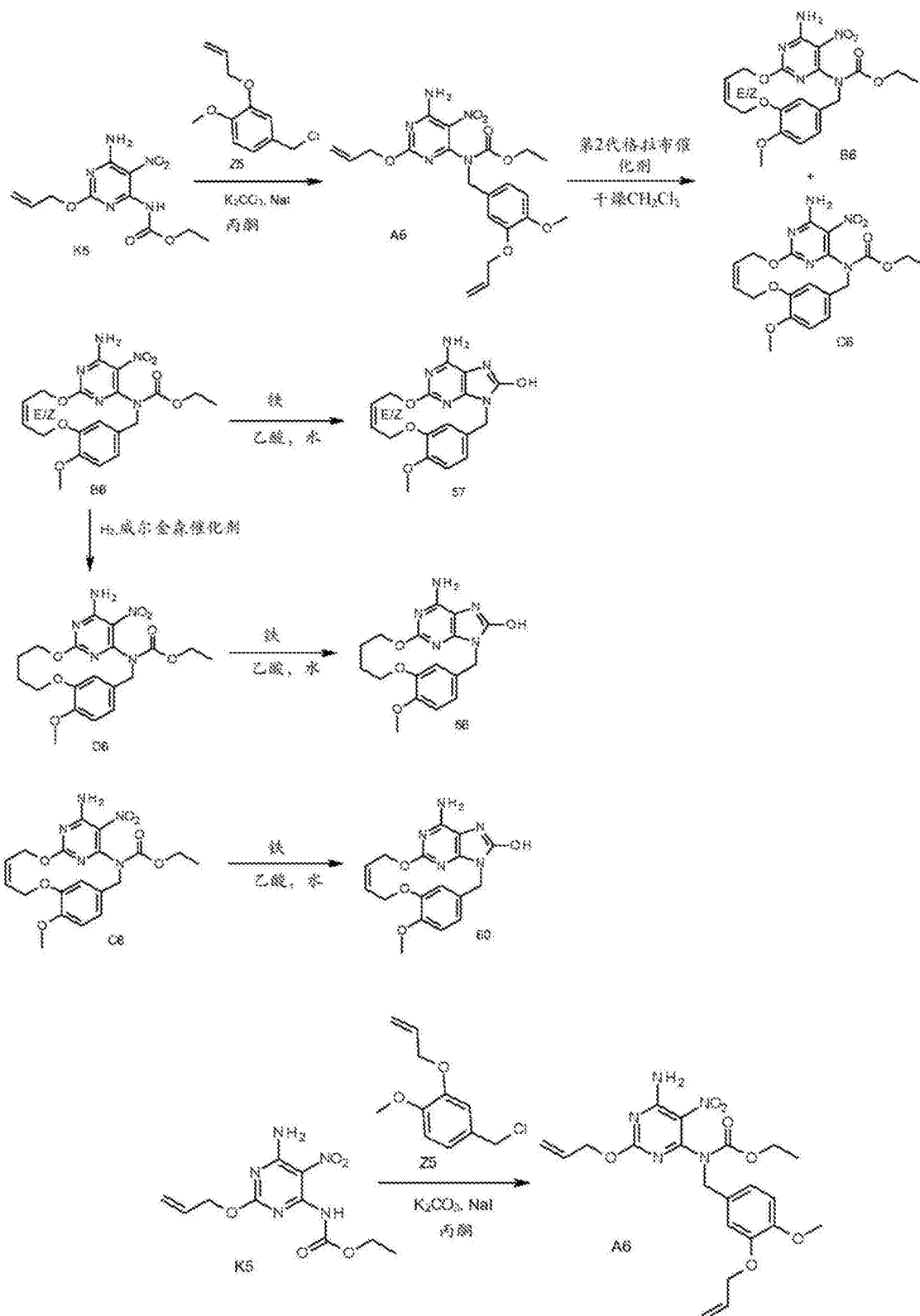
[0480] 以2个批次250mg的中间体Y5进行反应。

[0481] 用于一个批次250mg的程序如下:

[0482] 在施兰克 (schlenk) 烧瓶中, 将Y5 (250mg; 0.745mmol) 溶解在干燥二氯乙烷 (250mL) 中并且通过 N_2 鼓泡通过溶液20分钟来使溶液脱气。添加氯代二环己基硼烷 (1M在己烷中) (150 μ L; 150 μ mol) 并且将所得溶液在70℃搅拌1小时。添加第2代格拉布-荷维达催化剂 (23mg; 37.3 μ mol) 并且将混合物在120℃搅拌16小时。再次添加催化剂 (23mg; 37.3 μ mol), 并且将混合物在120℃搅拌4小时。再次添加催化剂 (9mg; 14.9 μ mol), 并且将混合物在120℃搅拌3小时。添加SiliaBond[®] DMT (1.19g; 0.716mmol), 并将混合物在室温下搅拌16小时。将两个批次混合, 并通过硅藻土[®]垫过滤。浓缩所得滤液以得到一种褐色残余物。通过制备型LC (不规则SiOH15-40 μ m, 40g Merck, 干加载, 流动相梯度: CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 水溶液从100/0/0至80/20/0.2) 纯化残余物, 以得到155mg呈米白色固体的最终化合物52 (E/Z混合物, 34%产率)。

[0483] 制备最终产物的总体方案:方法23

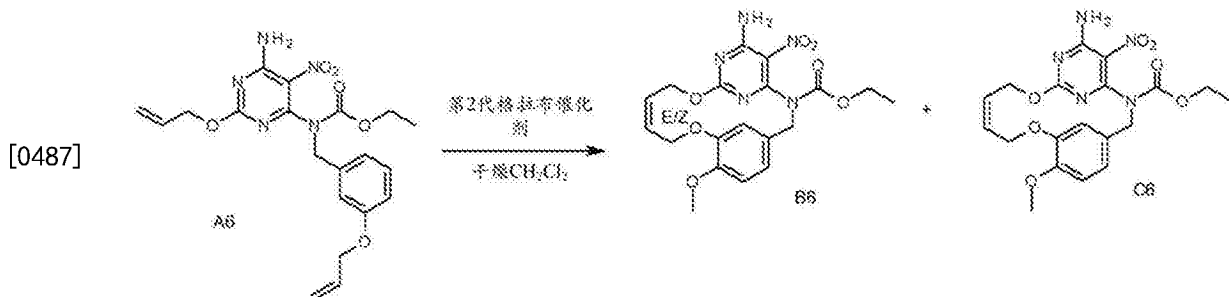
[0484]



[0485] 中间体A6的合成:

[0486] 在75°C下将在丙酮(150mL)中的K5(3.0g;10.6mmol)、Z5(2.5g;11.7mmol)、 K_2CO_3 (2.93g;21.2mmol)和NaI(1.6g;10.6mmol)搅拌16小时。过滤该溶液,并在减压下蒸发滤液

以得到级分1。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m, 90g Merck, 流动相梯度: 从庚烷/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0/0至0/90/10) 纯化级分1。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂以得到4.4g呈黄色固体的中间体A6(90%产率)。



[0488] 中间体B6和C6的合成:

[0489] 以2个批次1.5g和一个批次1.2g的中间体A6进行反应。

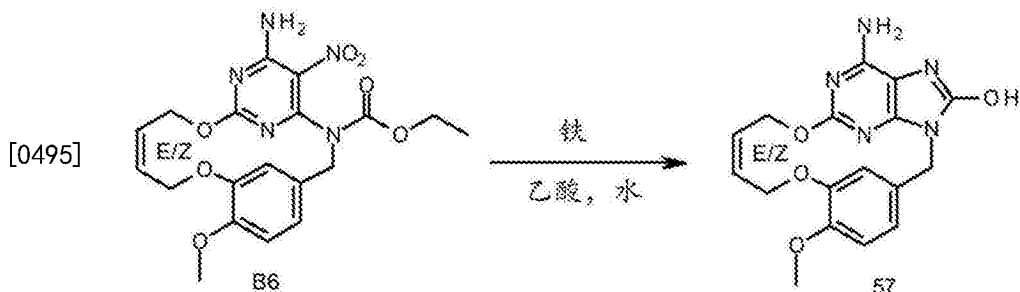
[0490] 用于一个批次1.5g的程序如下:

[0491] 将A6(1.5g; 3.27mmol) 添加到干燥 CH_2Cl_2 (900mL) 中并且通过将 N_2 鼓泡通过溶液30分钟来使所得混合物脱气。以一整份添加第2代格拉布催化剂(92mg; 108 μ mol) 并且在 N_2 气氛下在室温将混合物搅拌2小时。再次以一整份添加催化剂(92mg; 108 μ mol) 并且在 N_2 气氛下在室温将混合物搅拌16小时。再次以一整份添加催化剂(92mg; 108 μ mol) 并且在 N_2 气氛下在室温将混合物搅拌48小时。

[0492] 将3个批次混合, 添加SiliaBond[®] DMT(12g; 7.31mmol), 并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土[®] 垫过滤并在真空中蒸发滤液, 以得到呈褐色固体的级分1。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m, 70g Merck, 流动相梯度: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 从100/0至80/20) 纯化级分1。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂以得到级分2和级分3。将级分2溶解在热的EtOH/丙酮中。使该混合物冷却至室温。然后过滤出沉淀, 用20mL EtOH洗涤(3次) 并在真空中干燥以得到800mg呈黄色固体的中间体B6(E/Z混合物)。

[0493] 将级分3溶解在热的EtOH/丙酮中。使该混合物冷却至室温。然后过滤出沉淀, 用15mL EtOH洗涤(3次) 并在真空中干燥以得到300mg呈黄色固体的中间体B6(E/Z混合物)。

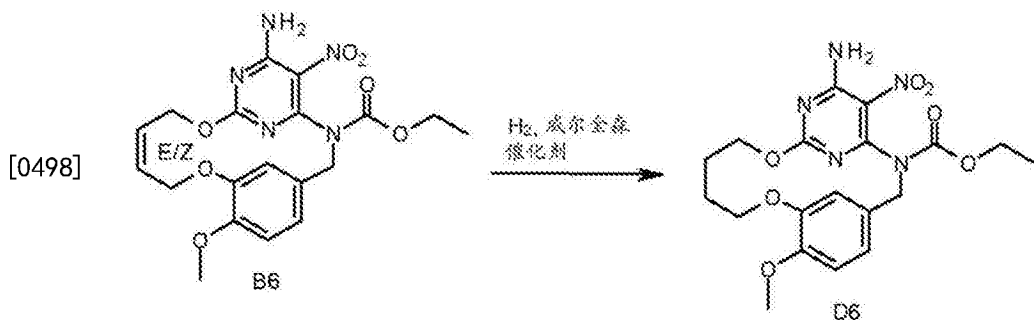
[0494] 一部分中间体B6(100mg) 通过非手性SFC(固定相: AMIN06 μ m 150x 21.2mm, 流动相: CO_2/MeOH ; 75/25) 纯化, 以得到78mg呈黄色固体的中间体C6(E异构体)。



[0496] 最终化合物57的合成:

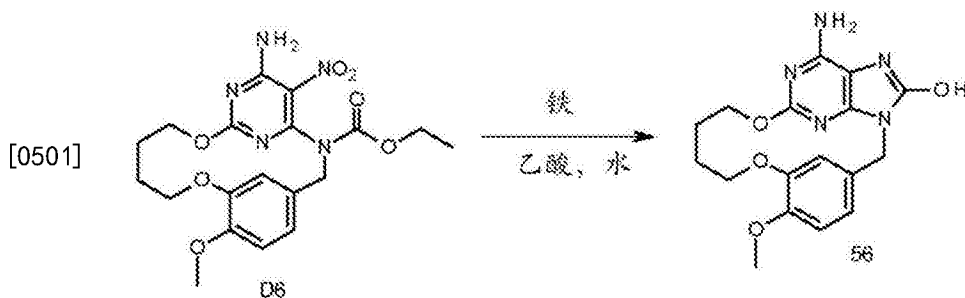
[0497] 将B6(150mg; 348 μ mol) 和铁(117mg; 2.09mmol) 在乙酸(10mL) 和水(1mL) 中的混合物在80 $^\circ\text{C}$ 搅拌2小时。将混合物通过硅藻土[®] 垫过滤并在真空中蒸发滤液, 以得到级分1。将级分1用DMF吸收。添加SiliaBond[®] 咪唑(3.6g; 4.17mmol), 并将反应在室温下搅拌16小时。

将溶液通过硅藻土[®]垫过滤。在真空中蒸发滤液。将残余物用乙酸和水 (30:70) 吸收。过滤沉淀并在真空下干燥以得到级分2。将级分2用MeOH吸收。过滤沉淀并在真空下干燥以得到级分3。将级分3通过硅胶垫 (流动相:DMF) 过滤,将含有产物的级分合并,并且在真空中除去溶剂以得到级分4。将级分4用DMF吸收。添加SiliaBond[®]咪唑 (3.6g;4.17mmol) 并在室温下搅拌16小时。将溶液通过硅藻土[®]垫过滤。在真空中蒸发滤液以得到级分5。将级分5用乙酸和水 (70:30) 吸收。过滤沉淀并在真空下干燥以得到级分6。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μ m,10g Merck,流动相梯度:CH₂Cl₂/MeOH/NH₃水溶液从97/3/0.1至80/20/3) 纯化级分6。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂以得到35mg呈白色固体的级分7。将级分7用水吸收。将沉淀过滤,用EtOH和Et₂O洗涤 (两次),在真空下干燥以得到26mg呈白色固体的最终化合物57 (21%产率)。



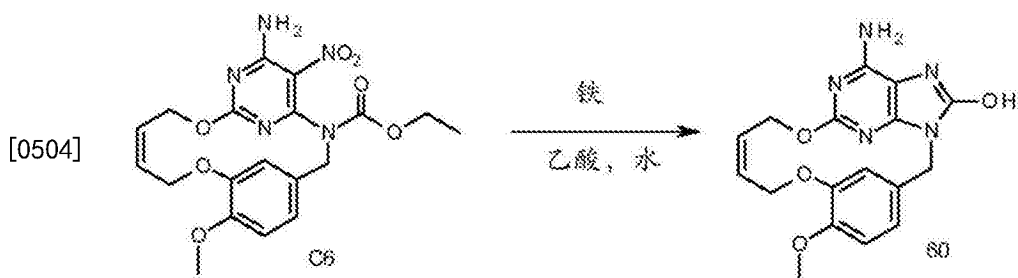
[0499] 中间体D6的合成:

[0500] 在室温下,将B6 (300mg;695 μ mol)、威尔金森催化剂 (64mg;69.5 μ mol) 在THF/MeOH (50/50) (60mL) 中的混合物在7巴下氢化20小时。将混合物通过硅藻土[®]垫过滤并在真空中蒸发滤液,以得到一种褐色固体。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μ m,25g Merck,流动相梯度:CH₂Cl₂/EtOAc从100/0至80/20) 纯化该粗化合物。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂以得到305mg呈黄色固体的中间体D (定量产率)。



[0502] 最终化合物56的合成:

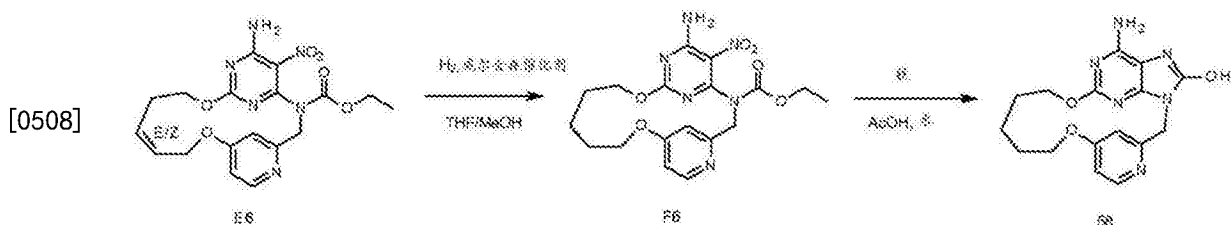
[0503] 将D6 (250mg;577 μ mol) 和铁 (193mg;3.46mmol) 在乙酸 (30mL) 和水 (3mL) 中的混合物在120 $^{\circ}$ C搅拌6小时,接着在140 $^{\circ}$ C搅拌2小时。在真空中蒸发混合物以得到级分1。将级分1用DMF吸收并通过硅藻土[®]垫过滤,并且在真空中蒸发滤液以得到级分2。将级分2用AcOH和水 (30:70) 吸收。将溶液用CH₂Cl₂/MeOH (9:1) 进行萃取 (两次)。将该有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂以得到级分3。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μ m,12g Grace,流动相梯度:CH₂Cl₂/MeOH/NH₃水溶液从97/3/0.1至80/20/3) 纯化级分3。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂以得到90mg呈白色固体的最终化合物56 (44%产率)。



[0505] 最终化合物60的合成:

[0506] 将C6 (70mg; 162 μ mol) 和铁 (54mg; 974 μ mol) 在乙酸 (10mL) 和水 (1mL) 中的混合物在 120 $^{\circ}$ C 搅拌5小时。在真空中蒸发混合物以得到级分1。将级分1用DMF吸收并通过硅藻土[®] 过滤, 并且在真空中蒸发滤液以得到级分2。将级分2用AcOH和水 (30:70) 吸收。将沉淀过滤, 用EtOH、接着用Et₂O洗涤 (两次), 并且在真空下干燥以得到46mg呈白色固体的最终化合物 60 (80%产率)。

[0507] 制备最终产物的总体方案: 方法24



[0509] 中间体E6的合成:

[0510] 使用对于中间体T5和U5所描述的的程序合成了中间体E6 (E和Z异构体的混合物, 90mg, 17%产率)。

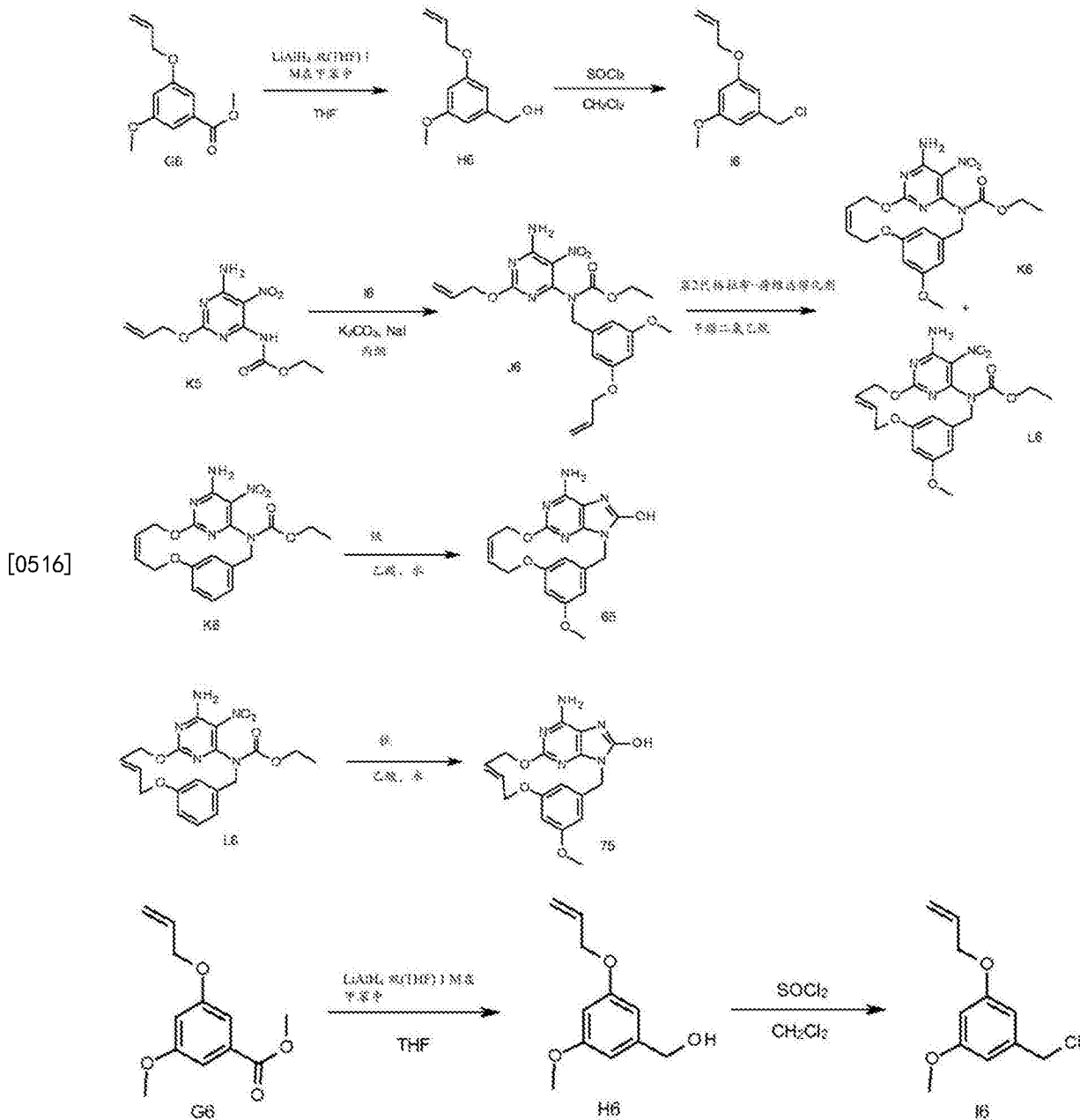
[0511] 中间体F6的合成:

[0512] 通过N₂鼓泡10分钟来使E6 (90mg; 216 μ mol) 和威尔金森催化剂 (20mg; 21.6 μ mol) 在 THF (7mL) 和MeOH (7mL) 中的溶液脱气。将混合物在室温在5巴压力下氢化16小时。通过N₂鼓泡10分钟使混合物脱气并添加威尔金森催化剂 (40mg; 43.2 μ mol)。将混合物在室温在10巴压力下氢化16小时。通过N₂鼓泡10分钟使混合物脱气并添加威尔金森催化剂 (20mg; 21.6 μ mol)。将混合物在室温在10巴压力下氢化16小时。将混合物经硅藻土[®] 过滤并在真空中浓缩滤液, 以得到140mg的一种绿色油状物。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μ m, 4g Grace, 流动相梯度: 从CH₂Cl₂/EtOAc 100/0至80/20) 纯化该粗化合物。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂以得到60mg呈黄色油状物的中间体F6 (66%产率)。

[0513] 最终化合物58的合成:

[0514] 将F6 (76mg; 0.182mmol) 和铁 (81mg; 1.45mmol) 在乙酸 (4.2mL) 和水 (0.21mL) 中的混合物在80 $^{\circ}$ C 搅拌6小时, 接着在100 $^{\circ}$ C 搅拌16小时。将混合物通过硅藻土[®] 过滤并在真空中蒸发滤液。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40 μ m, 25g Merck, 干加载, 流动相梯度: 从CH₂Cl₂/MeOH/NH₃水溶液97/3/0.3至85/15/1.5) 纯化粗化合物, 以得到21mg最终化合物58 (34%产率)。

[0515] 制备最终产物的总体方案: 方法25

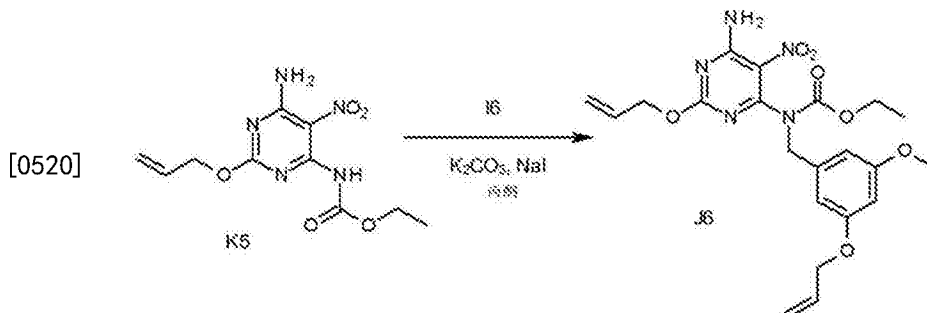


[0517] 中间体I6的合成:

[0518] 向处于 0°C 下的G6 (21.11g; 95.0mmol) 在THF (500mL) 中的溶液中逐滴添加氢化铝锂双(THF) (1M在甲苯中) (190mmol; 190mL)。将溶液在 0°C 搅拌1个半小时,并接着在室温搅拌1个半小时。将混合物冷却至 0°C 并通过小心的逐滴添加7.5mL水、接着添加7.5mL的含水NaOH (5%) 以及最后15mL水来淬灭。在30分钟的进一步搅拌后,将混合物通过硅藻土[®]垫过滤。硅藻土[®]用EtOAc洗涤,在真空下蒸发滤液以得到呈透明黄色油状物的19.64g (99%产率) 中间体H6。

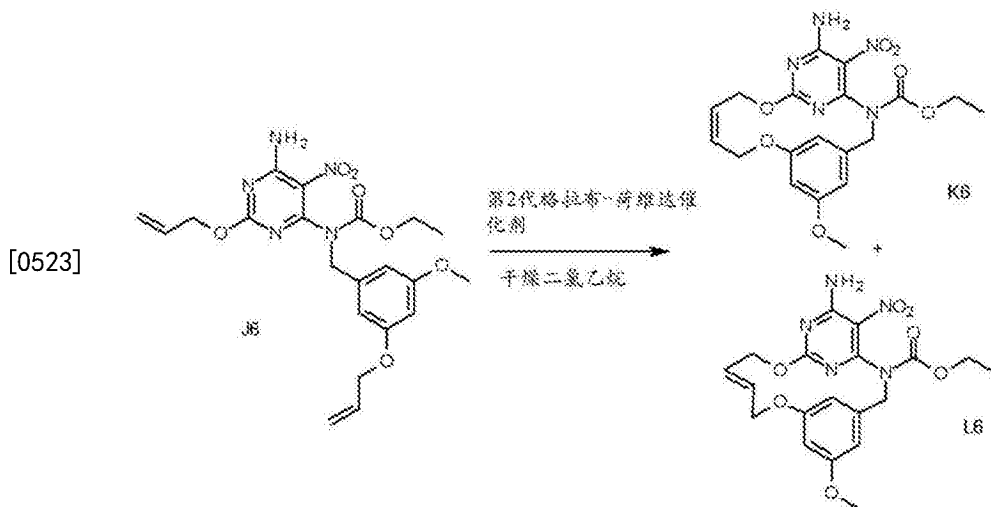
[0519] 在 0°C 下,将 SOCl_2 (73mL; 1.01mol) 逐滴添加到H6 (19.6g; 101mmol) 在 CH_2Cl_2 (450mL) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌3小时。蒸发溶剂,并通过与甲苯共沸蒸馏(两次)来干燥残余物,以得到23.6g的一种褐色油状物。将该褐色油状物溶解于 CH_2Cl_2 中,用 $2 \times 100\text{mL}$ 的含水NaOH 5%洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并在真空下蒸发以得到20.5g的一种褐色油

状物。通过制备型LC在(固定相:不规则SiOH 20-45 μ m 450g Matrex)、流动相(梯度为从50%庚烷,50%CH₂Cl₂至0%庚烷,100%CH₂Cl₂)上纯化粗产物,以得到呈黄色油状物的中间体I6(4.77g;22%产率)。



[0521] 中间体J6的合成:

[0522] 将I6(2.7g;12.7mmol)添加至K5(3g;10.6mmol)、K₂CO₃(2.93g;21.2mmol)和NaI(1.59g;10.6mmol)在丙酮(180mL)中的溶液中,在70℃下搅拌16小时。将该反应与另一批次(来自200mg的K5)合并。将混合物过滤并在真空中浓缩滤液,以得到一种黄色固体。将该固体吸收于CH₂Cl₂中。将沉淀过滤并在真空中浓缩滤液,以得到4.14g的一种黄色油状物。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m,120g Grace,流动相梯度:从庚烷/EtOAc 100/0至50/50)纯化粗产物。将含有产物的级分合并,并且在真空中除去溶剂以得到3.83g的一种黄色油状物,将其通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m,80g Grace,流动相梯度:从CH₂Cl₂/EtOAc 100/0至95/5)重新纯化。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂以得到2.3g(44%产率)呈黄色油状物的中间体J6。



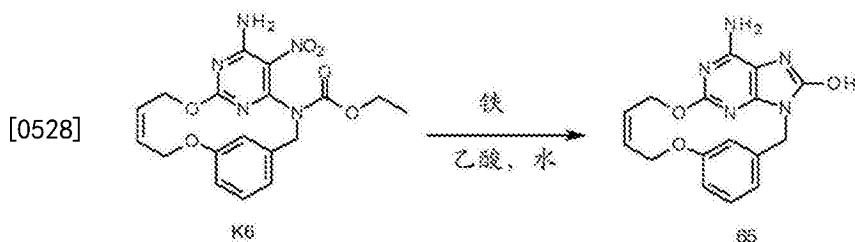
[0524] 中间体K6和L6的合成:

[0525] 以2个批次进行反应。

[0526] 对于一个批次的典型程序如下:

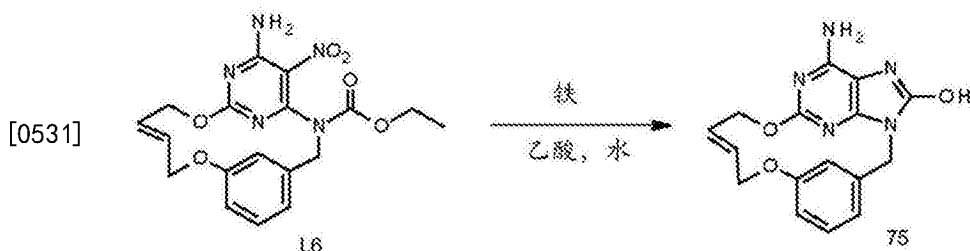
[0527] 在80℃以及N₂气氛下,将J6(940mg;2.05mmol)和氯代二环己基硼烷(1M在己烷中)(409 μ L;409 μ mol)在干燥二氯乙烷(564mL)中的溶液搅拌1小时。添加第2代格拉布-荷维达催化剂(85mg;136 μ mol)并且将混合物在120℃搅拌1小时。添加更多催化剂(85mg;136 μ mol),并且将混合物在120℃搅拌1小时。再次添加更多催化剂(85mg;136 μ mol),并且将混合

物在120℃搅拌16小时。将2个批次合并,添加SiliaBond®二胺(来自Silicycle®的Ru清除剂)(2.48g;3.97mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物过滤并在真空中浓缩滤液,以得到1.75g的一种黑色油状物。将此批次与另一批次(0.48mmol规模)合并以得到2.03g的一种黑色油状物。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40μm,50g Merck,流动相梯度:从CH₂Cl₂/EtOAc 100/0至98/2)纯化该黑色油状物。将含有产物的级分合并,并且在真空中除去溶剂,以得到70mg的级分1(中间体K6,Z异构体)、160mg的级分2(中间体K6和L6(75/25)的混合物)、以及116mg的级分3(中间体K6和L6(94/6)的混合物)。通过非手性SFC(固定相:AMINO 6μm 150x 21.2mm,流动相:85%CO₂,15%MeOH)纯化级分2,以得到45mg呈黄色油状物的中间体L6(4%产率,E异构体)和176mg呈白色固体的中间体K6(16%产率,Z异构体)(总体产率:27%)。



[0529] 最终化合物65的合成:

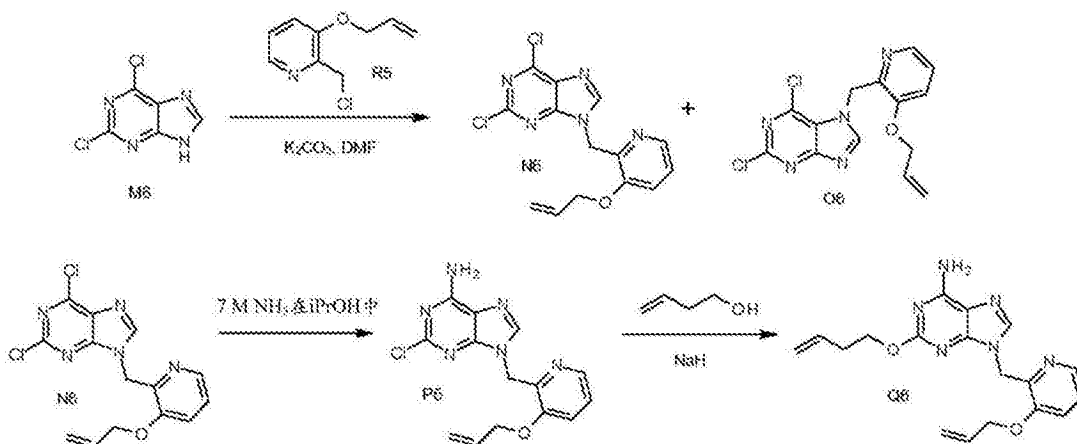
[0530] 将铁(182mg;3.26mmol)添加到K6(176mg;0.408mmol)在乙酸(10mL)和水(480μL)中的溶液中。将该混合物在70℃搅拌1h,并接着在真空中浓缩至干燥。添加DMF,将混合物加热并通过硅藻土®热过滤,并且硅藻土®用DMF冲洗。向滤液中添加SiliaBond®咪唑(5.63g;26.6mmol)并且将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土®过滤,硅藻土®用DMF冲洗并且在真空中浓缩滤液。将残余物用乙酸(1mL)吸收,接着添加水并且将混合物冷却至0℃,导致沉淀作用。过滤出沉淀以得到一种米白色固体。将该固体吸收于EtOH中并在80℃加热。使混合物冷却至室温并且将沉淀过滤以得到50mg的一种白色固体。将该固体在真空中干燥过夜并接着溶解在热的DMF中并添加SiliaBond®咪唑(2g;2.32mmol)。将混合物在室温搅拌16小时。将混合物通过硅藻土®过滤,硅藻土®用DMF冲洗并且在真空中浓缩滤液以得到44mg呈白色固体的最终化合物65(30%产率)。



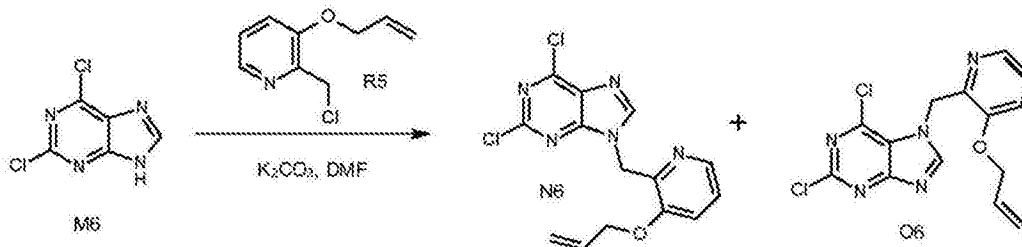
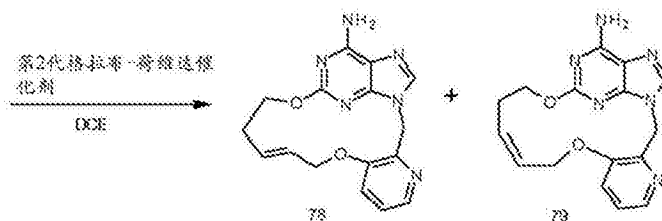
[0532] 最终化合物75的合成:

[0533] 使用对于最终化合物65所描述的程序,从45mg的中间体L6起始合成了最终化合物75(11mg,30%产率)。

[0534] 制备最终产物的总体方案:方法26



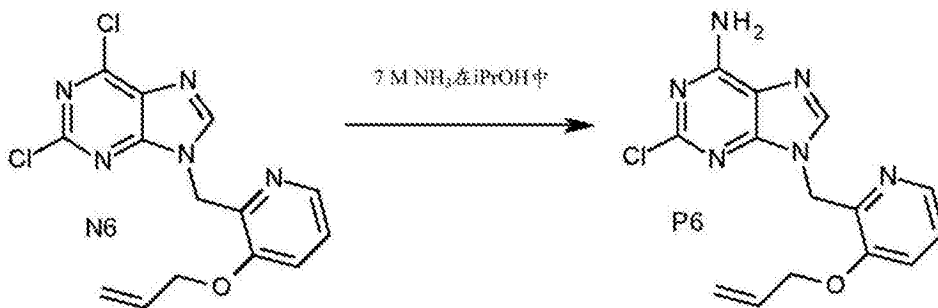
[0535]



[0536] 中间体N6和O6的合成:

[0537] 在室温以及 N_2 气氛下,将在DMF (50mL) 中的R5 (8.7g; 47.6mmol) 经1小时逐滴添加到M6 (5g; 26.5mmol) 和 K_2CO_3 (14.6g; 106mmol) 在DMF (50mL) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌72小时。蒸发混合物并添加水/EtOAc。将各层分离并用EtOAc萃取水层(两次)。将合并的有机层用水洗涤(两次),经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并在真空中干燥以得到一种褐色固体。将该固体与另一批次(1mmol规模)一起通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m, 150g Merck, 流动相梯度:从 CH_2Cl_2 /EtOAc 100/0至90/10)进行纯化。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂以得到2.11g呈橙色固体的中间体N6 (24%产率) 和2.64g的一个第二级分(N6和O6 (83/17)的混合物)。

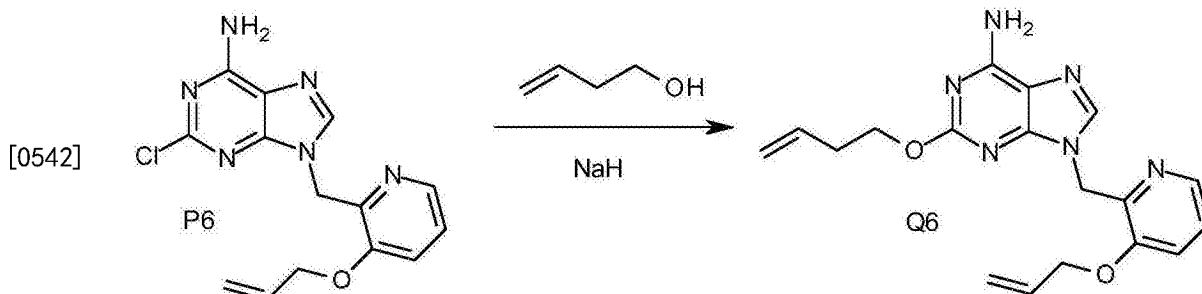
[0538]



[0539] 中间体P6的合成:

[0540] 在高压釜中进行该反应。

[0541] 在120℃下将N6 (1.9g; 5.65mmol) 在NH₃ (7M在异丙醇中) (40mL) 中的溶液搅拌16小时。将混合物冷却至室温, 并过滤出沉淀。将沉淀用Et₂O洗涤, 并且在真空中干燥以得到1.42g呈褐色固体的中间体P6 (79%产率)。



[0543] 中间体Q6的合成:

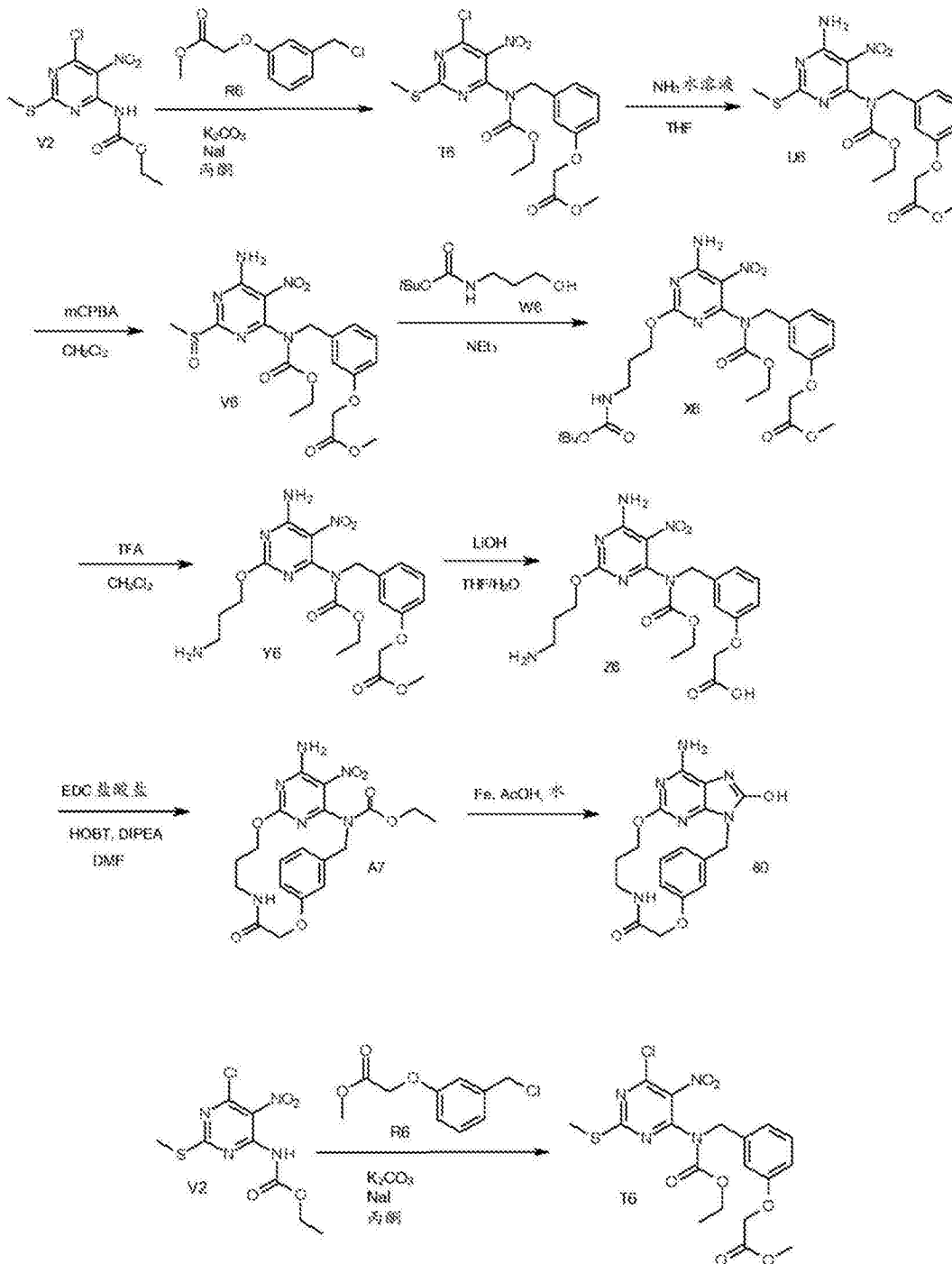
[0544] 在90℃下, 将P6 (1.42g; 4.48mmol) 和NaH (60%在油中) (412mg; 10.3mmol) 在3-丁烯-1-醇 (29mL) 中的溶液搅拌16小时。在真空中除去溶剂以得到一种褐色固体。通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 50g Merck, 流动相: CH₂Cl₂/MeOH 95/5) 纯化该固体。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂以得到1.26g的一种褐色固体。将该固体吸收于Et₂O中导致沉淀作用, 过滤出沉淀并在真空中干燥以得到920mg呈白色固体的中间体Q6 (58%产率)。



[0546] 最终化合物78和79的合成:

[0547] 在80℃以及N₂气氛下, 将Q6 (460mg; 1.31mmol) 和氯代二环己基硼烷 (1M在己烷中) (261μL; 261μmol) 在二氯乙烷 (430mL) 中的溶液搅拌1小时。添加第2代格拉布-荷维达催化剂 (82mg; 131μmol) 并且将混合物在密封管中在120℃搅拌8小时。添加氯代二环己基硼烷 (1M在己烷中) (261μL; 261μmol) 并且将混合物在80℃在N₂气氛下搅拌1小时。添加第2代格拉布-荷维达催化剂 (82mg; 131μmol) 并且将混合物在120℃搅拌2小时。添加SiliaBond[®] DMT (3.48g; 2.08mmol), 并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土[®]过滤并在真空中蒸发滤液, 以得到640mg的一种黑色固体。将该固体与另一批次 (1.3mmol规模) 一起通过制备型LC (不规则SiOH 15-40μm, 40g Grace, 流动相梯度: 从CH₂Cl₂/MeOH 100/0至90/10) 进行纯化。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂以得到463mg的一种褐色固体。通过非手性SFC (固定相: AMINO 6μm 150x 21.2mm, 流动相: 82%CO₂, 18%MeOH (0.3% iPrNH₂)) 纯化该固体, 以得到36mg呈白色固体的最终化合物78 (E异构体, 4%产率) 和一种沉淀。将该沉淀通过制备型LC (固定相: 球形裸硅石5μm 150x 30.0mm, 流动相梯度: 从庚烷/EtOAc/MeOH (10%NH₃) 71/28/1至0/80/20) 纯化, 以得到10mg呈白色固体的最终化合物79 (Z异构体, 1%产率)。

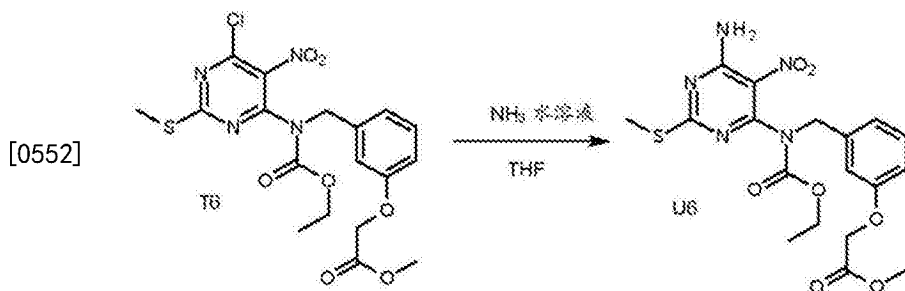
[0548] 制备最终产物的总体方案:方法27



[0549]

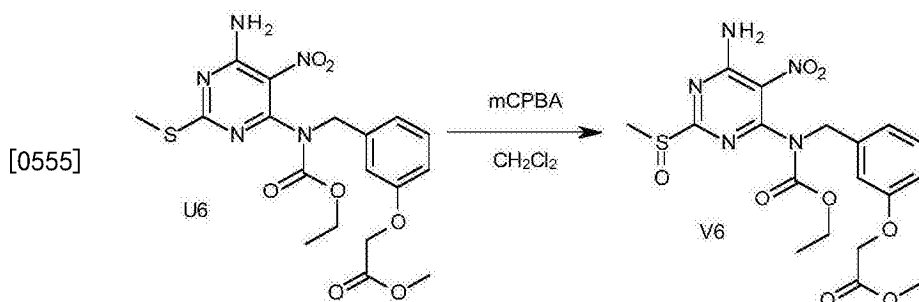
[0550] 中间体T6的合成:

[0551] 在室温下将V2 (7.04g; 24.04mmol)、R6 (5.16g; 24.04mmol)、 K_2CO_3 (4.98g; 36.06mmol) 以及NaI (3.6g; 24.04mmol) 在丙酮 (240mL) 中的混合物搅拌24小时。过滤出沉淀,用丙酮进行冲洗。蒸发滤液以得到18.7g。将粗化合物溶解于 CH_2Cl_2 中。通过过滤除去沉淀并将滤液在真空中浓缩。通过制备型LC (固定相:不规则SiOH20-45 μ m 450g Matrex)、流动相 (75%庚烷,25%AcOEt) 上纯化粗化合物,以得到7.4g中间体T6 (65%产率)。



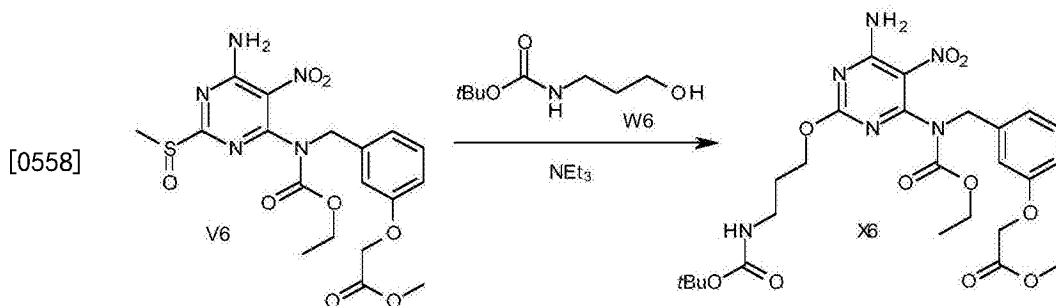
[0553] 中间体U6的合成:

[0554] 在室温下将T6 (7.25g, 15.396mmol) 在 NH_3 水溶液 (30%) (110mL) 和THF (110mL) 中的混合物搅拌1小时。将混合物浓缩。将残余物用甲苯吸收并浓缩 (过程重复两次)。将残余物用 CH_2Cl_2 吸收, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发溶剂以得到7.5g中间体U6。将该粗化合物直接用于下一个反应步骤。



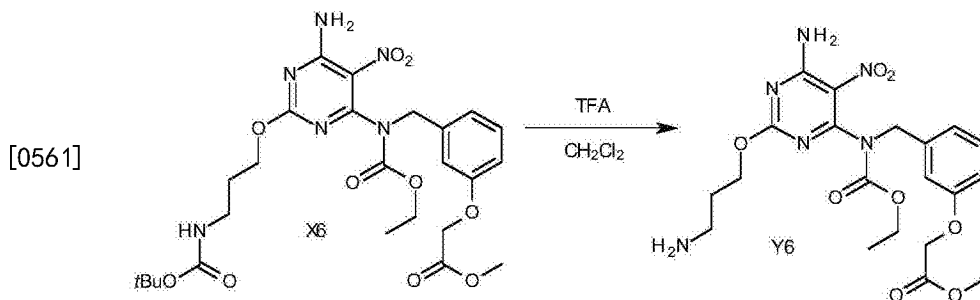
[0556] 中间体V6的合成:

[0557] 在 0°C 下, 将在 CH_2Cl_2 (25mL) 中的间氯过氧苯甲酸 (1.36g, 5.54mmol) 添加到U6 (2.5g, 5.54mmol) 在 CH_2Cl_2 (25mL) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌3小时。向该混合物添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2当量) 的水溶液。将2个层分离并用 CH_2Cl_2 萃取水层 (两次)。合并的有机层用 NaHCO_3 的饱和水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下除去溶剂以得到4.0g呈黄色油状物的中间体V6, 将其直接用于下一个步骤。



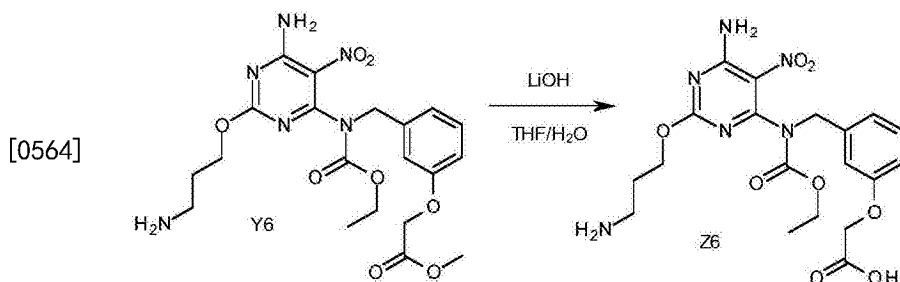
[0559] 中间体X6的合成:

[0560] 在 100°C 下将V6 (2.58g, 5.52mmol) 和 NEt_3 (1.53mL, 11.04mmol) 在W6 (28mL) 中的混合物搅拌2.5小时。添加水并且用 CH_2Cl_2 萃取混合物。有机层用0.5N HCl 洗涤 (6次), 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发溶剂。通过制备型LC在 (固定相: 不规则 SiOH 20-45 μm 450g Matrex)、流动相 (98% CH_2Cl_2 , 2% $i\text{PrOH}$) 上纯化粗产物, 以得到1.3g中间体X6 (41%产率)。



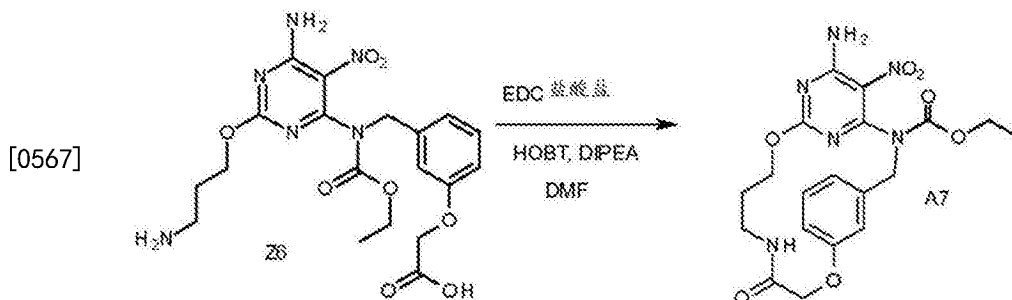
[0562] 中间体Y6的合成:

[0563] 在0℃下,将TFA (1.72mL, 22.47mmol) 逐滴添加到X6 (1.30g, 2.25mmol) 在CH₂Cl₂ (25mL) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌12小时。在0℃下添加水。将混合物用10%K₂CO₃水溶液碱化,并用CH₂Cl₂进行萃取。将有机层经MgSO₄干燥、过滤并且蒸发溶剂以得到1.1g中间体Y6,将其直接用于下一个步骤。



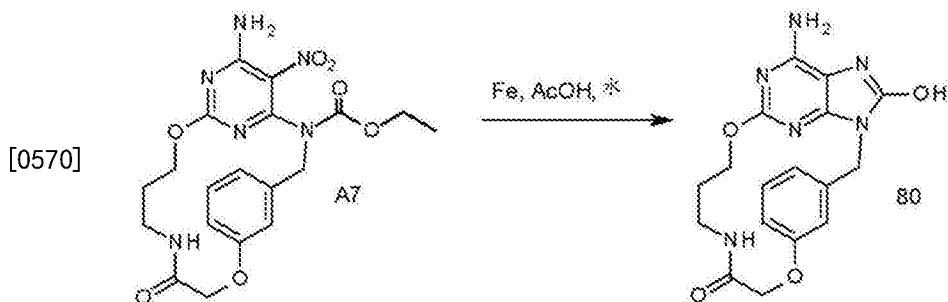
[0565] 中间体Z6的合成:

[0566] 在0℃,将LiOH一水合物 (289mg, 6.89mmol) 添加到Y6 (1.1g, 2.3mmol) 在THF/水 (50/50) (10mL) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌12小时。在0℃下添加水并且将混合物用3N HCl酸化直到pH 2-3。将该混合物用EtOAc进行萃取。有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂以得到0.85g的中间体Z6 (80%产率)。



[0568] 中间体A7的合成:

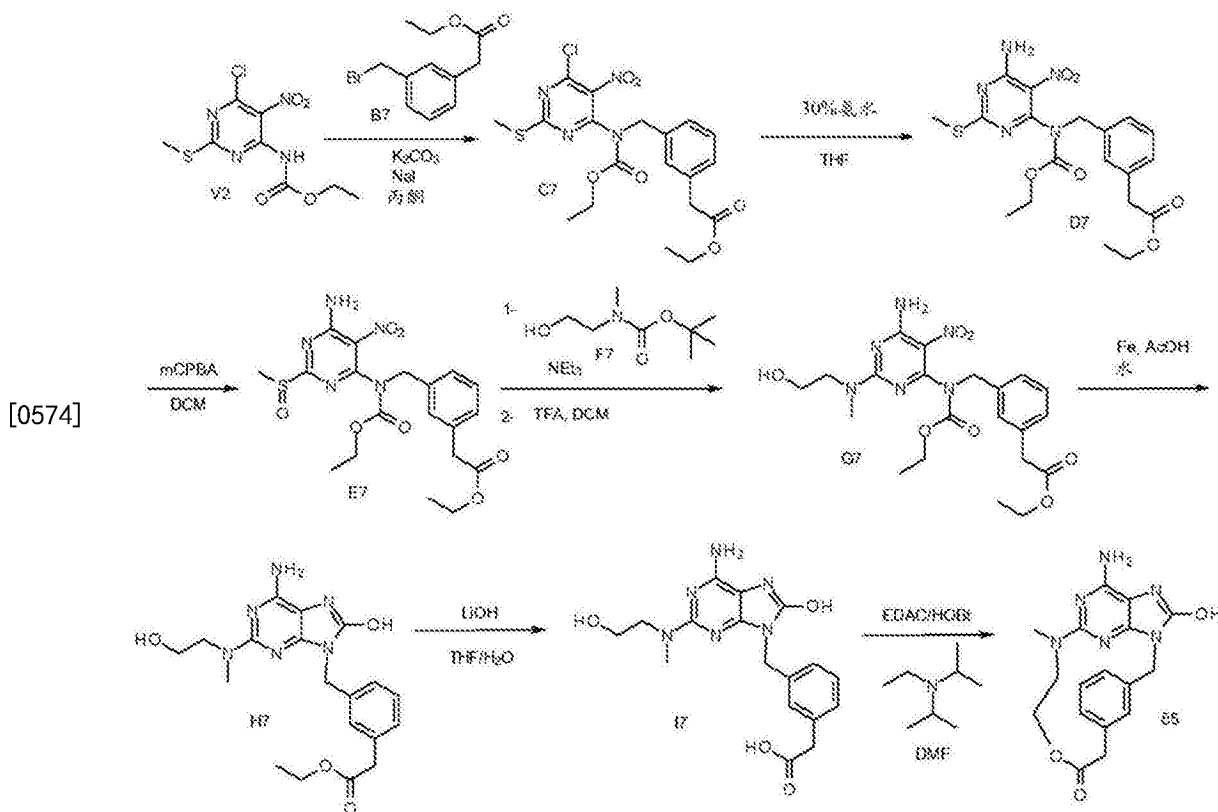
[0569] 将1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基] 碳化二亚胺盐酸盐 (941mg, 4.91mmol) 和羟基苯并三唑 (663mg, 4.91mmol) 缓慢地添加到Z6 (760mg, 1.64mmol)、二异丙基乙基胺 (1.41mL, 8.18mmol) 在DMF (380mL) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌24小时。将溶剂蒸发至干燥。将残余物用CH₂Cl₂吸收并用水洗涤,接着用盐水洗涤。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶 (15-40μm, 40g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 99/1/0.1) 上执行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥,以得到0.61g中间体A7 (84%产率)。

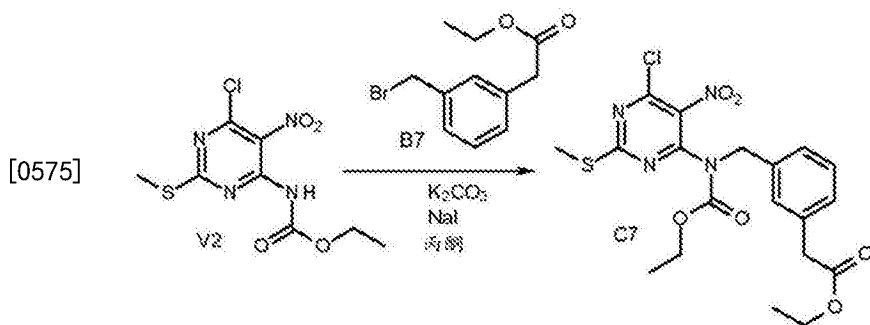


[0571] 最终化合物80的合成:

[0572] 将铁 (1.4g; 25.09mmol) 添加到A7 (560mg; 1.25mmol) 在乙酸 (14.4mL) 和水 (1.47mL) 中的混合物中。将混合物在50℃搅拌6小时。将混合物通过硅藻土[®]过滤,用乙酸洗涤,接着在减压下浓缩滤液。将粗化合物和4g的SiO₂60-200μm一起溶解于DMF中,并且将所得悬浮液蒸发至干燥并放于25g柱色谱的顶上。通过快速色谱法在硅胶 (15-40μm, 25g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:95/5/0.5) 上执行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥,并接着用CH₃OH吸收。将所得沉淀过滤并干燥以得到152mg呈游离碱的最终化合物80 (33%产率)。通过添加到该化合物在CH₃OH中的悬浮液中,用10当量的在二噁烷中的4N HCl制备盐酸盐。将沉淀搅拌1小时,过滤,接着在真空下干燥以得到呈HCl盐的109mg最终化合物80。

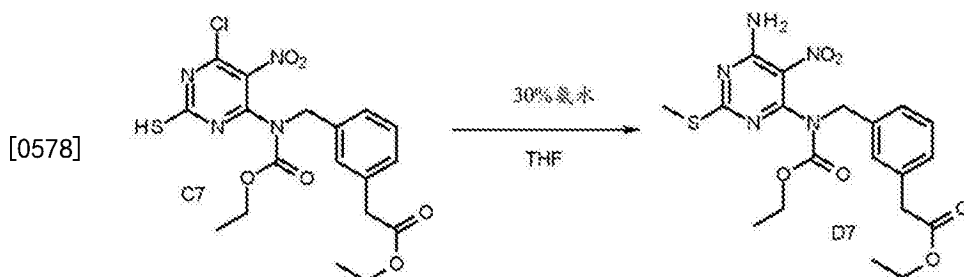
[0573] 制备最终产物的总体方案:方法28





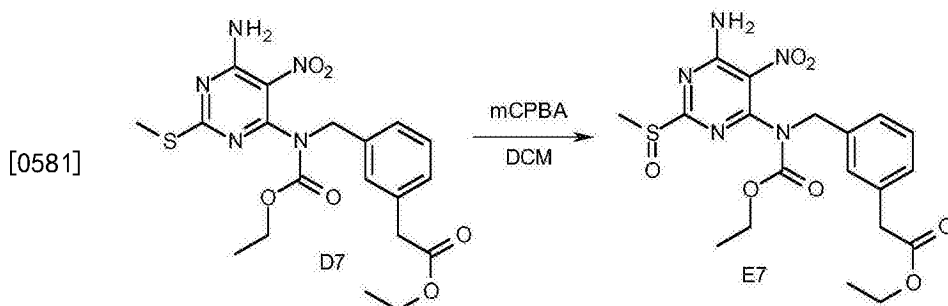
[0576] 中间体C7的合成:

[0577] 在室温下将V2 (7.5g; 25.6mmol)、B7 (7.25g; 28.2mmol)、K₂CO₃ (8.85g; 64mmol) 以及 NaI (3.85g; 25.6mmol) 在丙酮 (220mL) 中的混合物搅拌16小时。将混合物通过硅藻土[®] 垫过滤并在真空中蒸发滤液,以得到一种黄色油状物。通过制备型LC (不规则SiOH15-40 μ m, 120g Merck, 流动相梯度:CH₂Cl₂/庚烷70/30) 纯化该粗产物。合并含有产物的级分并在真空中除去溶剂。将产物从二异丙基醚中结晶以得到11.4g中间体C7 (95%产率)。



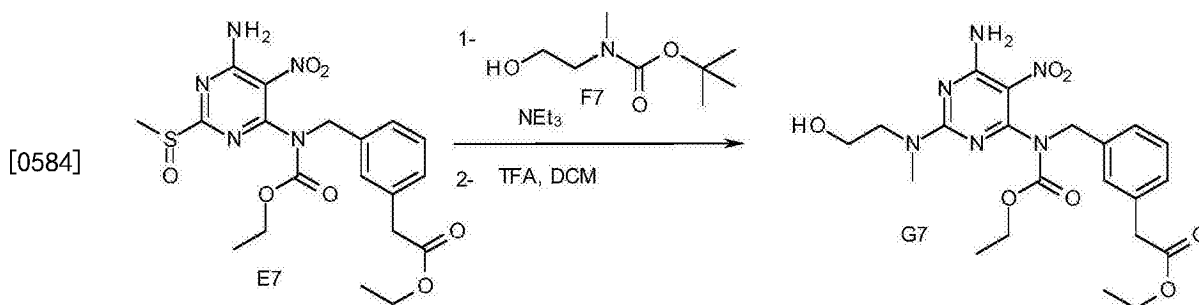
[0579] 中间体D7的合成:

[0580] 在室温下将C7 (11.3g; 24.1mmol) 和NH₃ (在H₂O中30%) (170mL) 在THF (170mL) 中的溶液搅拌过夜。在真空中除去溶剂混合物并将残余物由CH₂Cl₂吸收,倾析,经MgSO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物用二异丙基醚吸收并且将沉淀过滤并空气干燥以得到10.5g中间体D7 (97%产率)。



[0582] 中间体E7的合成:

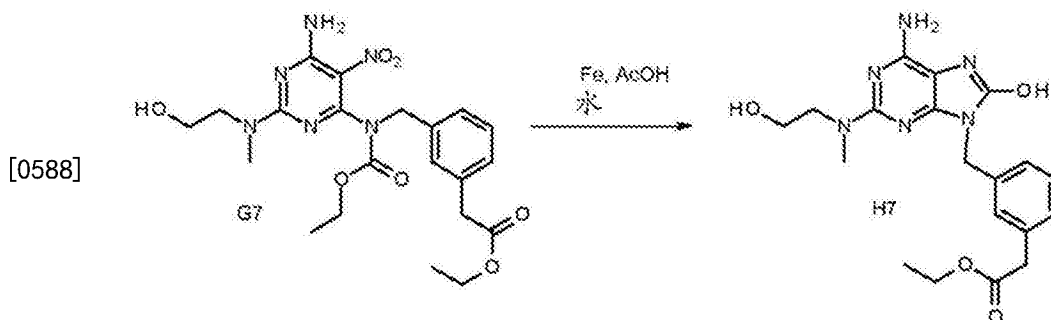
[0583] 在室温下,将间氯过氧苯甲酸 (6.33g; 26mmol) 分批添加到D7 (10.5g; 23.3mmol) 在CH₂Cl₂ (300mL) 中的溶液中。将混合物在室温搅拌16小时。添加10%Na₂S₂O₃水溶液 (4当量) 和NaHCO₃水溶液。将各层分离并用CH₂Cl₂萃取水层 (两次)。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在减压下除去溶剂以得到10.8g中间体E7 (99%产率)。



[0585] 中间体G7的合成:

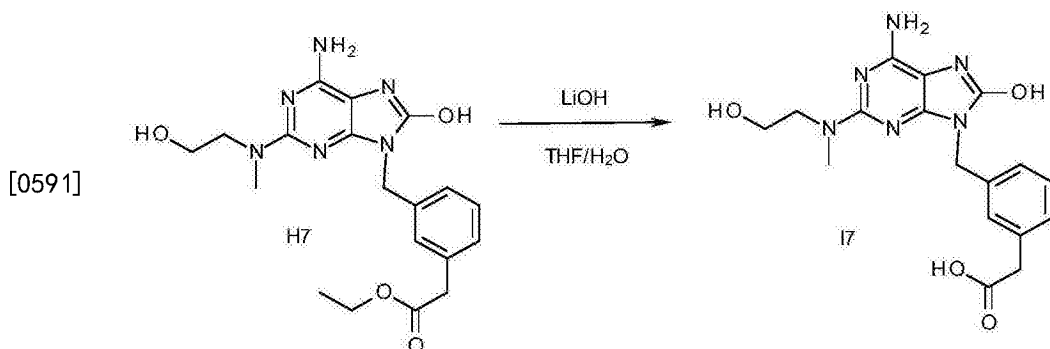
[0586] 将E7 (3.5g; 7.54mmol) 分批添加到 NEt_3 (1.15mL; 8.3mmol) 和F7 (13.2g; 75.3mmol) 的溶液中并且将所得混合物在室温搅拌16小时。添加水和 CH_2Cl_2 , 将有机层倾析, 经 MgSO_4 干燥并浓缩。通过制备型LC (不规则 SiOH 15-40 μm , 40g merck, (MeOH/ CH_2Cl_2 , 0.5/99.5)) 纯化粗产物, 以得到中间体G7a (3.6g)。

[0587] 在室温下向G7a (3.6g; 6.2mmol) 在 CH_2Cl_2 (120mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (9.5mL; 41.6mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释并用 NaHCO_3 的饱和水溶液处理。分离各层, 并将该有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。通过制备型LC (不规则 SiOH 15-40 μm , 40g Grace, 干加载, 流动相梯度: 从 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1) 纯化粗化合物, 以得到1.7g中间体G7 (57%产率)。



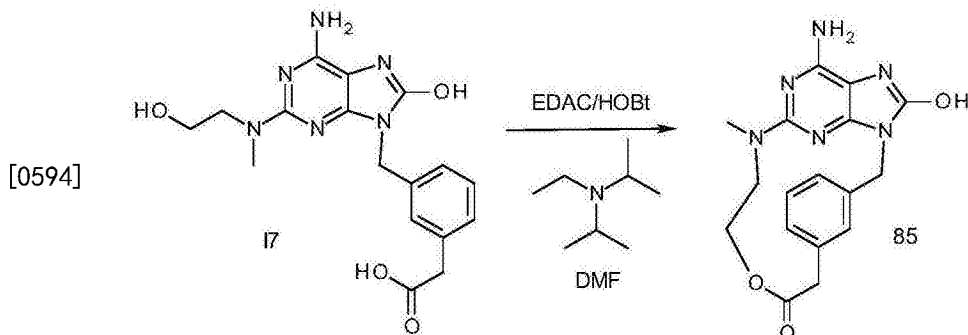
[0589] 中间体H7的合成:

[0590] 将铁 (2.8g; 50.3mmol) 添加到G7 (4g; 8.4mmol) 在乙酸 (12mL) 和水 (3mL) 中的混合物中。在50 $^\circ\text{C}$ 下将混合物剧烈搅拌5小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 通过硅藻土[®]垫过滤, 并在真空下浓缩滤液。将粗化合物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10) 的混合物吸收并过滤出沉淀。通过制备型LC (不规则 SiOH 15-40 μm , 80g Grace, 流动相 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) 纯化该滤液。将产物从二异丙基醚中结晶以得到2.1g中间体H7 (62.5%产率)。



[0592] 中间体I7的合成:

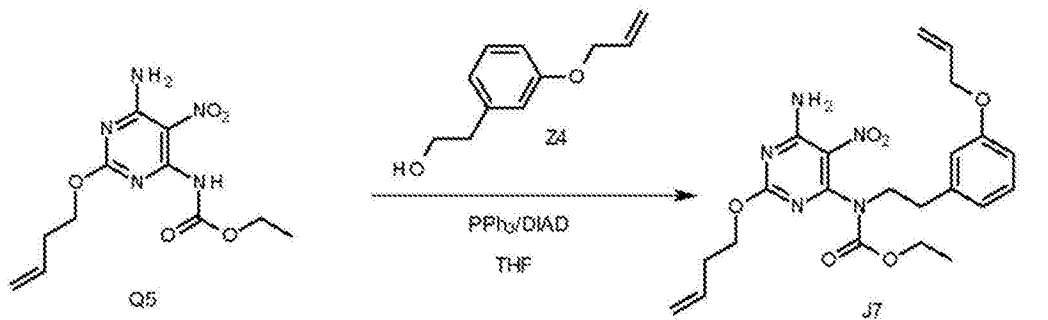
[0593] 在0℃下,将LiOH一水合物(157mg,3.75mmol)添加到H7(0.5g,1.25mmol)在THF/H₂O(50/50)(10mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌12小时。在0℃下添加水并且将混合物用3N HCl酸化直到pH 2-3。将该混合物用EtOAc进行萃取。有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂以得到460mg的中间体I7(99%产率)。将该粗化合物直接用于下一个反应步骤。



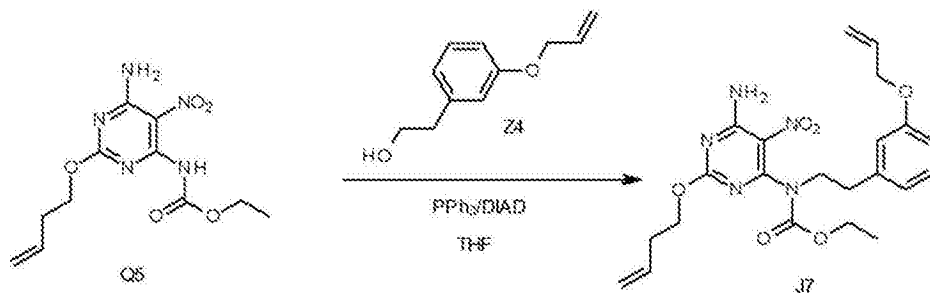
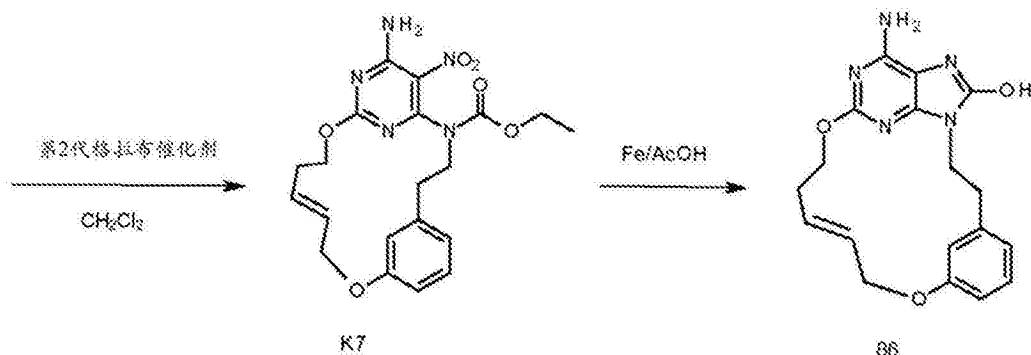
[0595] 最终化合物85的合成:

[0596] 将3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(1g,1.5.3mmol)和1-羟基苯并三唑(720mg,5.3mmol)缓慢添加到I7(660mg,1.77mmol)、二异丙基乙基胺(1.5mL,8.86mmol)在DMF(400mL)中的混合物中。在室温下将混合物搅拌24小时。将溶剂蒸发至干燥。将残余物用CH₂Cl₂吸收并用水洗涤,接着用盐水洗涤。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶(15-40μm,80g,CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:95/5/0.5)上执行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥,以得到47mg最终化合物85(7.5%产率)。

[0597] 制备最终产物的总体方案:方法29



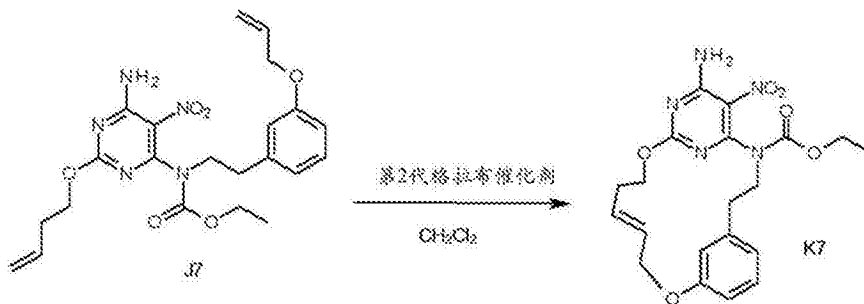
[0598]



[0599] 中间体J7的合成:

[0600] 在0℃下,将偶氮二甲酸二异丙酯(0.9mL;4.541mmol)逐滴添加到Q5(0.9g;3.028mmol)、Z4(0.54g;3.028mmol)和PPh₃(1.19g;4.541mmol)在THF(45mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌2小时。添加EtOAc和水。倾析这些层。有机层用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶(15-40μm,120g,庚烷-EtOAc 85-15至70/30)上纯化粗化合物。收集纯的级分并蒸发至干燥,以便在用二异丙基醚结晶后得到中间体J7(520mg,38%产率)。

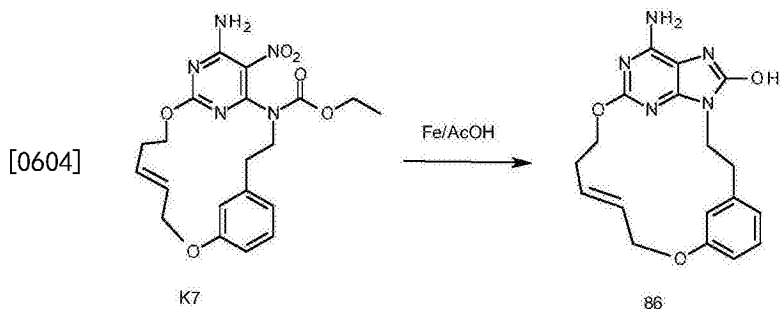
[0601]



[0602] 中间体K7的合成:

[0603] 将第2代格拉布催化剂(91mg;0.107mmol)添加到J7(0.488g;1.067mmol)在CH₂Cl₂

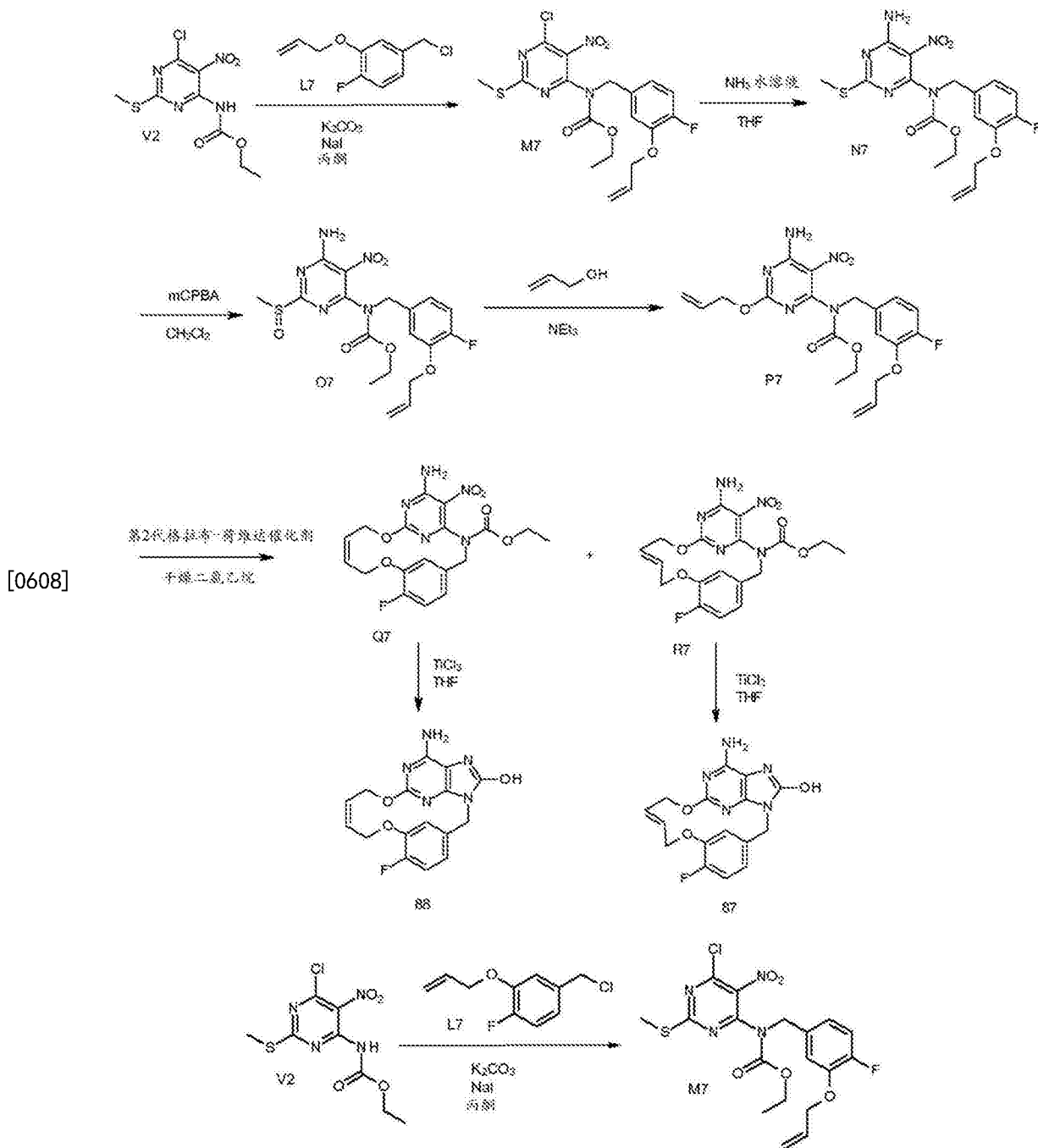
(205mL) 中的混合物中。将该混合物在室温搅拌7小时。在7小时后添加SiliaBond[®] DMT (1.42g; 0.853mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应通过硅藻土[®] 垫过滤, 用CH₂Cl₂洗涤并蒸发溶剂。将该粗产物与另一批次(0.12mmol规模)一起通过快速色谱法在硅胶(15-40 μ m, 40g, CH₂Cl₂/MeOH 99.75/0.25)上进行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥以得到级分1; 将其接着通过非手性SFC(固定相: Chiralpak IA 5 μ m 250*20mm), 流动相: 70% CO₂, 30% MeOH) 纯化, 以得到240mg中间体K7 (E异构体, 52%产率)。



[0605] 最终化合物86的合成:

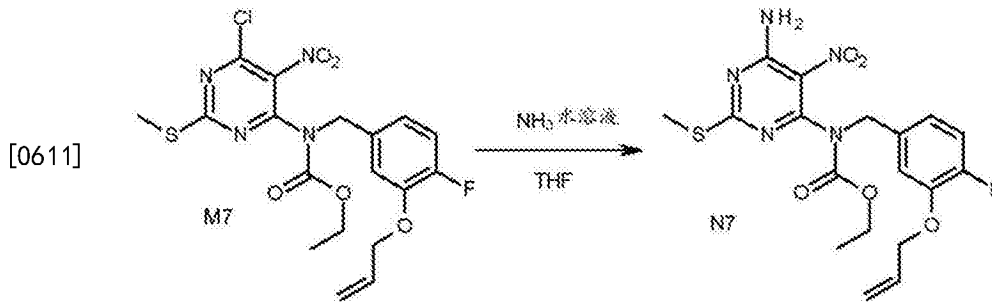
[0606] 将铁(0.52g; 9.315mmol)添加到K7(0.2g; 0.466mmol)在乙酸(5.4mL)和水(550 μ L)中的混合物中。在50 $^{\circ}$ C下将混合物搅拌5h。将混合物通过硅藻土[®]过滤, 用AcOH洗涤, 并接着浓缩滤液。将粗化合物和5g的SiO₂60-200 μ m一起溶解于DMF中, 并且将所得悬浮液蒸发至干燥并放于25g柱色谱的顶上。通过快速色谱法在硅胶(15-40 μ m, 25g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0.5至90/10/0.5)上执行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥。将该批次从CH₃OH中结晶, 过滤出沉淀, 在90 $^{\circ}$ C真空下干燥, 以得到最终化合物86(68mg, 41%产率)。

[0607] 制备最终产物的总体方案: 方法30



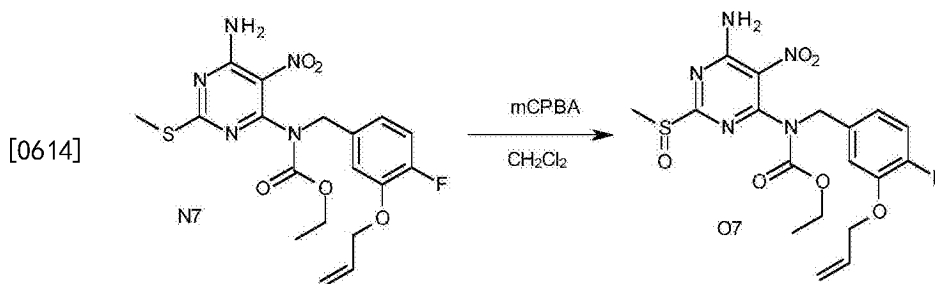
[0609] 中间体M7的合成:

[0610] 在室温下将V2 (10.0g; 34.16mmol)、L7 (6.85g; 34.16mmol)、NaI (5.12g; 34.16mmol) 以及K₂CO₃ (7.08g; 51.24mmol) 在丙酮(370mL) 中的混合物搅拌24小时。过滤出沉淀, 用丙酮进行冲洗。在减压下浓缩滤液。将粗化合物用CH₂Cl₂吸收, 将沉淀(残留中间体V2) 过滤, 用最少量的CH₂Cl₂洗涤并浓缩滤液以得到16.8g 中间体M7, 将其直接用于下一个步骤。



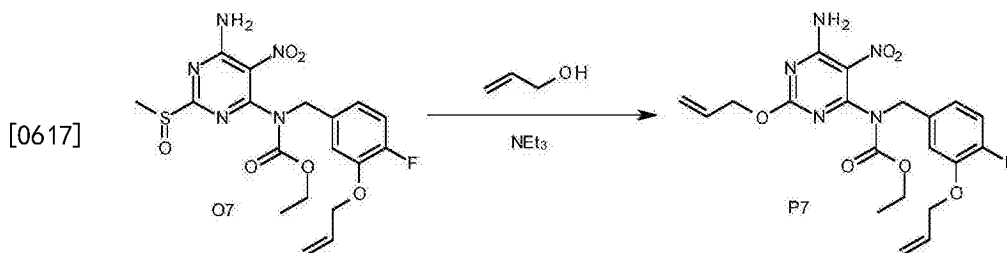
[0612] 中间体N7的合成:

[0613] 在室温下将M7 (16.8g, 36.77mmol) 在NH₃水溶液 (30%) (100mL) 和THF (100mL) 中的混合物搅拌1小时。将该混合物用水稀释并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂以得到15.7g的中间体N7 (98%产率)。



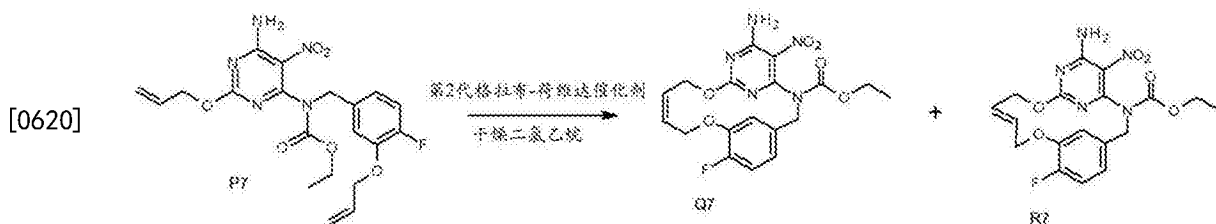
[0615] 中间体O7的合成:

[0616] 在0℃下, 将在CH₂Cl₂ (100mL) 中的3-氯过氧苯甲酸 (8.8g, 35.66mmol) 添加到N7 (15.6g, 35.66mmol) 在CH₂Cl₂ (100mL) 中的混合物中。在室温下将该混合物搅拌3小时。向该混合物添加Na₂S₂O₃ (2当量) 的水溶液。将两个层分离并用CH₂Cl₂萃取水层 (两次)。合并的有机层用NaHCO₃的饱和水溶液洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下除去溶剂以得到16g呈黄色油状物的中间体O7 (99%产率)。



[0618] 中间体P7的合成:

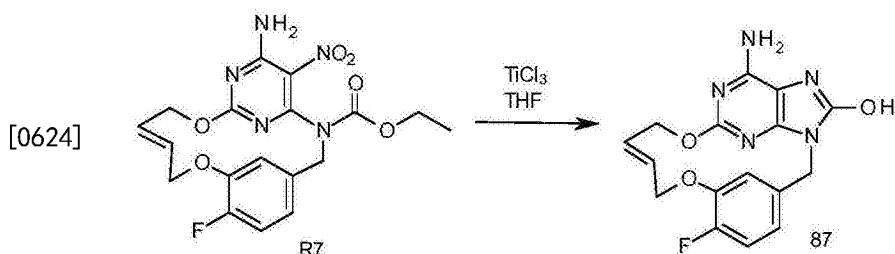
[0619] 在90℃下将O7 (8.0g, 17.642mmol) 在烯丙醇 (90mL) 和NEt₃ (4.9mL, 35.285mmol) 中的混合物搅拌1小时。将混合物蒸发至干燥并且通过快速色谱法在硅胶 (15-40μm, 120g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:99.5/0.5) 上进行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥, 以得到6.3g中间体P7 (80%产率)。



[0621] 中间体Q7和R7的合成:

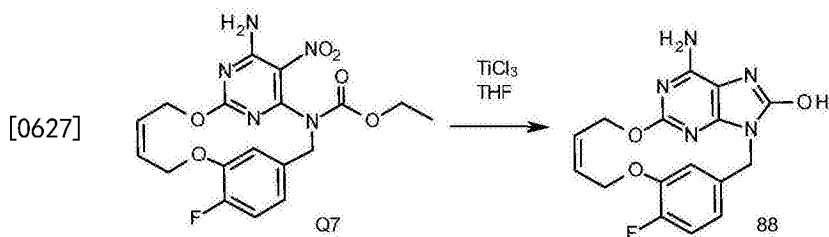
[0622] 通过N₂鼓泡使溶剂脱气。将反应分成2个等份的750mg的P7:

[0623] 在80℃以及N₂气氛下,将P7 (750mg; 1.676mmol) 和氯代二环己基硼烷(1M在己烷中) (335μL; 0.335mmol) 在干燥二氯乙烷(330mL) 中的溶液搅拌1小时。添加0.033当量的第2代格拉布-荷维达催化剂(35mg; 56μmol) 并且将混合物在密封管中在120℃搅拌1小时。然后打开该管,再次添加0.033当量的催化剂(35mg; 56μmol) 并且将混合物在密封管中在120℃搅拌1小时(工序重复两次)。向混合物中添加SiliaBond[®] DMT (1.72g; 0.894mmol), 将其在室温下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土[®] 垫过滤,硅藻土[®] 用CH₂Cl₂洗涤并蒸发滤液。将化合物用CH₂Cl₂吸收,过滤出沉淀(0.82g, 级分1)。通过快速色谱法在硅胶(15-40μm, 80g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 99.5/0.5/0.5) 上纯化滤液。收集纯的级分并蒸发至干燥(0.11g, 级分2)。将级分1和级分2合并(0.93g) 并通过非手性SFC(固定相: AMINO 6μm 150x 21.2mm), 流动相: 80% CO₂, 20% MeOH) 纯化, 以得到0.25g 中间体R7 (18% 产率, 异构体E) 和0.566g 中间体Q7 (40% 产率, 异构体Z)。



[0625] 最终化合物87的合成:

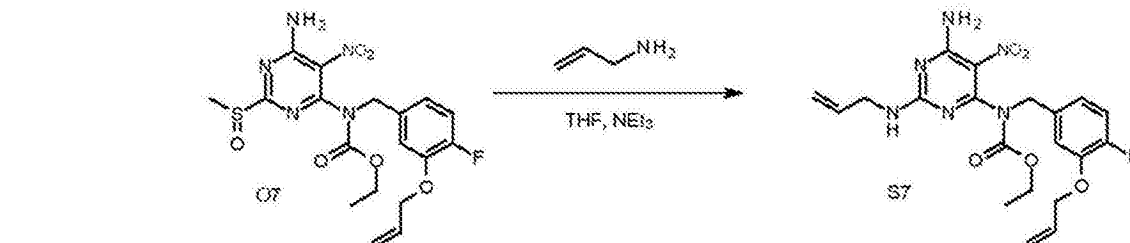
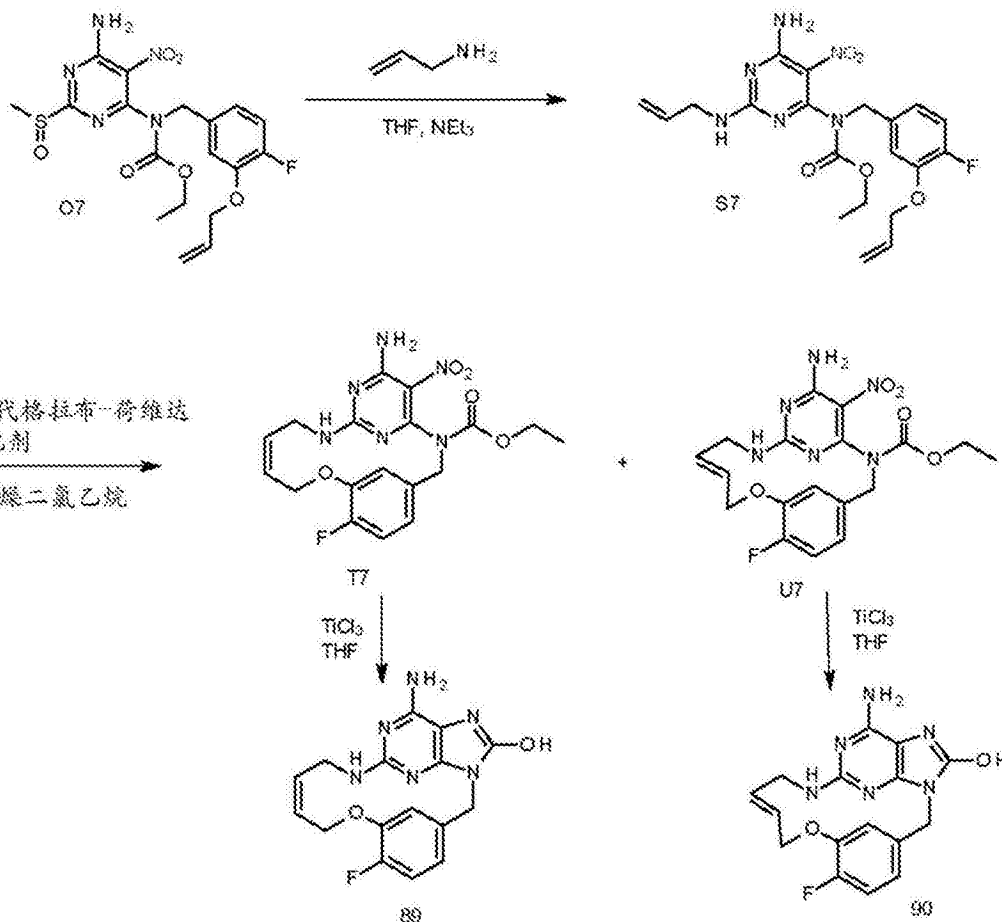
[0626] 在0℃下,将TiCl₃ (10.2mL; 11.923mmol) 逐滴添加到R7 (250mg; 0.596mmol) 在THF (30mL) 中的混合物中。在0℃下将混合物搅拌4小时,接着在室温搅拌过夜。添加水并且用K₂CO₃碱化混合物。将混合物通过硅藻土[®] 垫过滤。硅藻土[®] 用EtOAc/CH₃OH 70/30洗涤。将这些层倾析并且将有机层蒸发至干燥。将粗化合物溶解于DMF中,接着添加2g的SiO₂并且将所得混合物蒸发至干燥。通过快速色谱法在硅胶(固体沉积物) (15-40μm, 25g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0.5) 上执行纯化。收集纯的级分并蒸发至干燥,以便在从CH₃CN结晶后得到20mg最终化合物87 (17% 产率)。



[0628] 最终化合物88的合成:

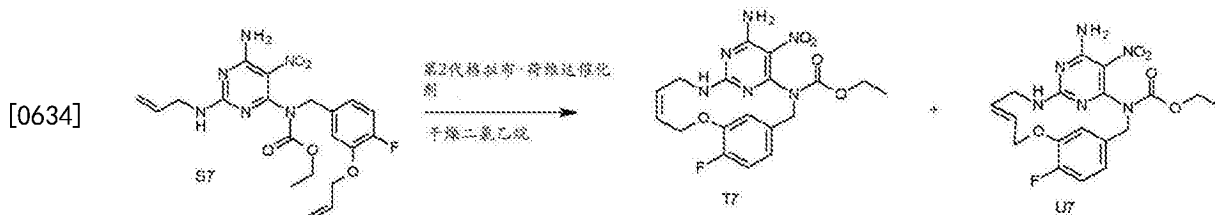
[0629] 使用对于最终化合物87所描述的程序从中间体Q7 (250mg, 0.596mmol) 获得了最终化合物88,产生9mg (4% 产率)。

[0630] 制备最终产物的总体方案: 方法31



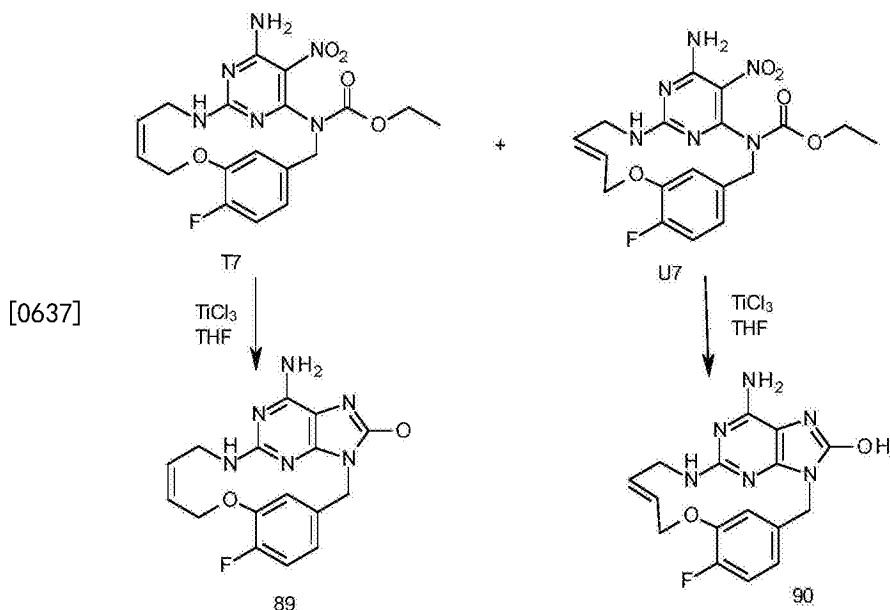
[0632] 中间体S7的合成:

[0633] 在0℃下,将烯丙胺(1.46mL,19.407mmol)逐滴添加到Q7(8.0g,17.642mmol)和NEt₃(4.905mL,35.285mmol)在THF(100mL)中的混合物中。在室温下将该混合物搅拌3小时。添加水和EtOAc。倾析这些层。将该混合物用EtOAc进行萃取。有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。通过快速色谱法在硅胶(15-40μm,120g,CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH:99.5/0.5)上纯化粗产物。收集纯的级分并蒸发至干燥,以得到5.8g中间体S7(74%产率)。



[0635] 中间体T7和U7的合成:

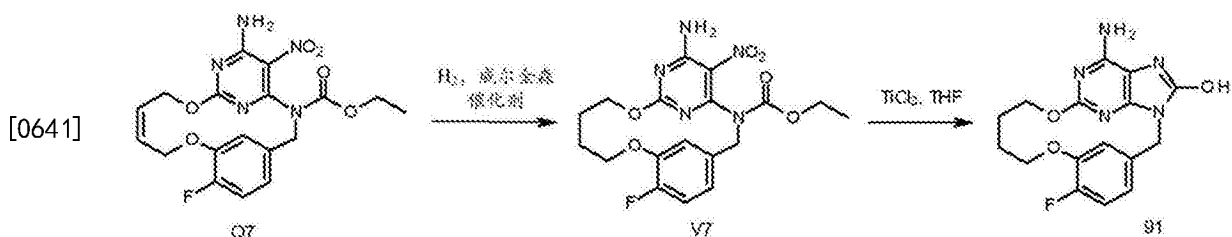
[0636] 使用对于中间体Q7和R7所描述的方法合成了中间体T7和U7。



[0638] 最终化合物89和90的合成:

[0639] 使用对于最终化合物87和88所描述的方法合成了最终化合物89和90。

[0640] 制备最终产物的总体方案:方法32



[0642] 中间体V7的合成:

[0643] 在室温、在8巴的H₂压力下,将Q7 (200mg, 0.477mmol) 和威尔金森催化剂 (88.2mg, 0.0954mmol) 在THF/MeOH (50/50) (30mL) 中的混合物搅拌20小时。将混合物蒸发至干燥以得到0.30g中间体V7,将其直接用于下一步骤。

[0644] 最终化合物91的合成:

[0645] 使用对于最终化合物87和88所描述的方法合成了最终化合物91。

[0646] LCMS方法:

[0647] 一般程序VDR2 (用于方法V300xV30xx.olp)

[0648] 使用UPLC (超高效液相色谱法) Acquity (沃特斯) 系统进行LC测量,该系统包括带有脱气机的二元泵、自动进样器、二极管阵列检测器 (DAD) 以及如在以下各方法中指定的柱,将该柱的温度保持在40℃。来自该柱的流被引至MS检测器。MS检测器被配置有一个电喷雾电离源。毛细管针电压是3 kV,并且Quattro (沃特斯公司 (Waters) 的三重四极质谱仪) 上的源温度维持在130℃。氮气用作雾化气体。用沃特斯-质谱质量莱纳斯-开放性莱纳斯 (Waters-Micromass MassLynx-Openlynx) 数据系统进行数据采集。

[0649] 方法V3014V3001

[0650] 除了一般程序VDR2:在一个Waters HSS (高强度硅石) T3柱 (1.8μm, 2.1 x 100 mm) 上以0.35 ml/min的流速执行反相UPLC。采用两个流动相 (流动相A:95%7 mM乙酸铵/5%乙

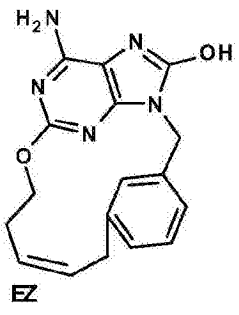
腈;流动相B:100%乙腈)来运行梯度条件:在4.5分钟内从99%A(持续0.5分钟)至15%A和85%B,持续2分钟并且在0.5分钟内回到初始条件,持续1.5分钟。使用2 μ L的注入体积。用于正电离模式和负电离模式的锥孔电压是20 V。通过使用0.1秒的内扫描延迟在0.2秒内扫描100至1000来采集质谱。

[0651] 方法V3018V3001

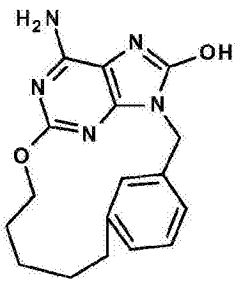
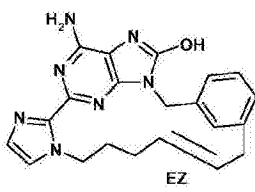
[0652] 除了一般程序VDR2之外:在一个Waters Acquity BEH(桥联的乙基硅氧烷/硅石混合物)C18柱(1.7 μ m,2.1 x 100 mm)上以0.343ml/min的流速执行反相UPLC。采用两个流动相(流动相A:95%7 mM乙酸铵/5%乙腈;流动相B:100%乙腈)来运行梯度条件:在2.18分钟内从84.2%A和15.8%B(持续0.49分钟)至10.5%A和89.5%B,持续1.94分钟并且在0.73分钟内回到初始条件,持续0.73分钟。使用2 μ l的注入体积。用于正电离模式和负电离模式的锥孔电压是20V。通过使用0.1秒的内扫描延迟在0.2秒内扫描100至1000来采集质谱。

[0653] 表1:具有化学式(I)的化合物。

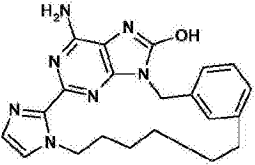
[0654]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
1		323.1	324	2.52, V3018V3001	方法 1	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.91 (br. s., 1H), 8.00-8.11 (m, 1H), 7.04- 7.24 (m, 3H), 6.43 (s, 2H), 5.36- 5.77 (m, 2H), 4.82 (d, J=4.7 Hz, 2H), 4.63- 4.69 (m, 1H), 4.45- 4.57 (m, 1H), 3.17- 3.32 (m, 2H), 2.34- 2.43 (m, 2H)

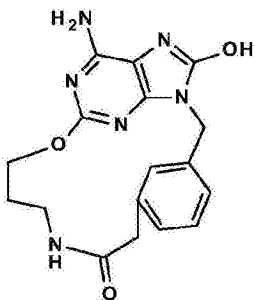
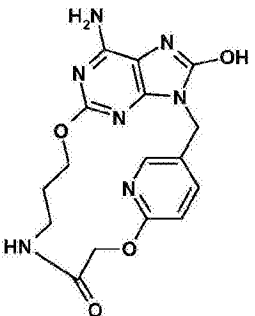
[0655]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
2		325.2	326	2.62, V3018V3001	方法 2	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.93 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14- 7.20 (m, 1H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (br. s., 2H), 4.83 (s, 2H), 4.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60- 2.69 (m, 2H), 1.68 (br. s., 2H), 1.18- 1.34 (m, 4H)
3		387.2	388	2.47, V3018V3001	方法 3	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.91- 10.50 (m, 1H), 6.91- 7.37 (m, 6H), 6.57- 6.70 (m, 2H), 5.21- 5.54 (m, 2H),

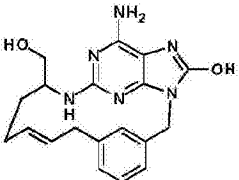
[0656]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						4.82- 4.92 (m, 2H), 4.11- 4.30 (m, 2H), 3.18- 3.32 (m, 2H), 2.03- 2.23 (m, 2H), 1.60- 1.90 (m, 2H)
4		389.2	390	2.57, V3018V3001	方法 4	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 11.25 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.04- 7.31 (m, 6H), 4.98 (s, 2H), 4.41- 4.49 (m, 2H), 2.58- 2.65 (m, 2H), 1.62- 1.72 (m, 2H), 1.52- 1.61 (m, 2H), 1.13- 1.25 (m, 2H), 0.99- 1.11 (m, 2H)

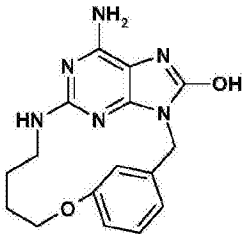
[0657]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
5		354 .1	355	2.52, V3014V3 001	方法 5	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10.40-10.67 (m, 1H), 8.25 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.83- 7.27 (m, 5H), 4.79 (s, 2H), 4.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.03- 3.13 (m, 2H), 1.66 (s, 2H)
6		371 .1	372	2.40, V3014V3 001	方法 6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10.42 (br. s., 1H), 8.31 (s, 1H), 7.59 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 6.83- 7.32 (m, 2H), 6.80 (d,

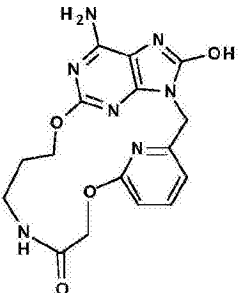
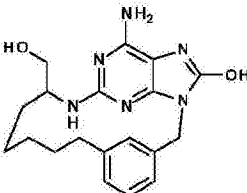
[0658]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						$J = 8.59$ Hz, 1H), 4.86 (br. s., 2H), 4.67 (br. s., 2H), 3.70 (br. s., 2H), 3.09 (br. s., 2H), 1.72-1.82 (m, 2H)
7		366.2	367	2.25, V3018V3001	方法 7	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.53 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 7.25$ Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.68 (d, $J = 10.09$ Hz, 1H), 5.38-5.47 (m, 1H), 5.20-5.30 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.25-4.36 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H),

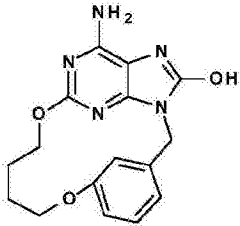
[0659]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间 方法	合成方法	NMR
						3.34- 3.39 (m, 1H), 3.18- 3.30 (m, 2H), 2.05- 2.18 (m, 2H), 1.70- 1.80 (m, 1H), 1.40- 1.51 (m, 1H)
8		326.1	327	2.26, V3018V3001	方法 8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.64 (br. s., 1H), 9.36 (s, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 7.70 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.70 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 1.73, 7.70 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 6.46 Hz, 4H), 1.76- 1.92 (m, 4H)

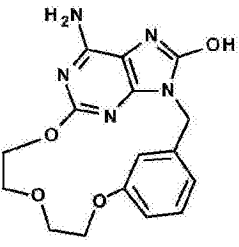
[0660]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
9		371 .1	372	2.49, V3014V3 001	方法 9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10.00 (br. s., 1H), 7.97 (t, <i>J</i> = 5.83 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.72 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.72 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.72 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.65- 4.94 (m, 4H), 4.20 (t, <i>J</i> = 7.72 Hz, 2H), 2.96- 3.12 (m, 2H), 1.50- 1.73 (m, 2H)
10		368 .2	369	2.33, V3018V3 001	方法 10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.61 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15- 7.26 (m, 1H), 7.07- 7.14 (m, 1H),

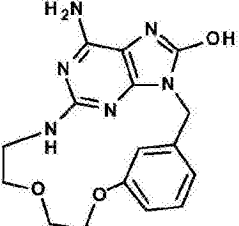
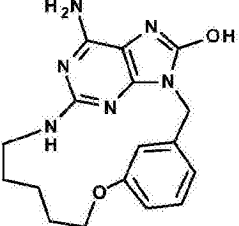
[0661]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						7.02 (d, $J=7.25$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.56 (d, $J=10.09$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J=14.50$ Hz, 1H), 4.47- 4.63 (m, 2H), 4.06- 4.23 (m, 1H), 3.34- 3.39 (m, 1H), 3.22- 3.30 (m, 1H), 2.55- 2.68 (m, 2H), 1.67- 1.84 (m, 1H), 1.46- 1.61 (m, 1H), 1.22- 1.45 (m, 5H), 0.97- 1.14 (m, 1H)
11		327.1	328	2.23, V3018V3001	方法 11	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.93 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.15 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=$

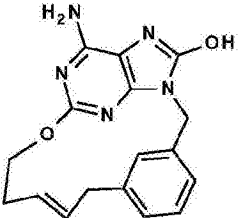
[0662]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						7.72 Hz, 1H), 6.66- 6.77 (m, 1H), 6.39 (br. s., 2H), 4.82 (s, 2H), 4.57 (t, $J=5.99$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J=6.62$ Hz, 2H), 1.44-1.73 (m, 4H)
12		343.1	344	2.12, V3018V3001	方法 12	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.93 (br. s., 1H), 7.72 (s, 1H), 7.16 (t, $J=7.88$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=7.88$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=1.89, 7.88$ Hz, 1H), 6.43 (br. s., 2H), 4.82 (s, 2H), 4.66 (t, $J=4.57$ Hz, 2H), 3.99- 4.07 (m, 2H), 3.59 (td, J

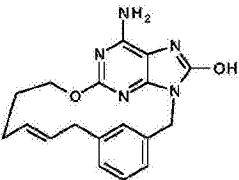
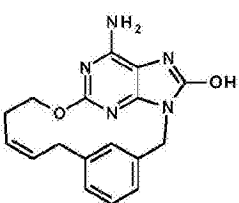
[0663]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						= 4.57, 12.14 Hz, 4H)
13		342.1	343	1.97, V3018V3001	方法 8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.75 (br. s., 1H), 9.36 (br. s., 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.45- 3.69 (m, 8H)
14		340.2	341	2.37, V3018V3001	方法 12	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.65 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.72 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.72

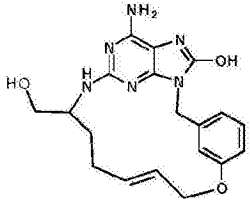
[0664]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=1.89$, 7.72 Hz, 1H), 6.10 (t, $J=6.31$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.87- 3.99 (m, 2H), 3.42 (q, $J=6.31$ Hz, 2H), 1.60- 1.78 (m, 2H), 1.39- 1.50 (m, 2H), 1.29- 1.39 (m, 2H)
15		323.1	324	2.49, V3018V3001	方法 14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.76-10.25 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.95- 7.29 (m, 3H), 6.44 (s, 2H), 5.57- 5.81 (m, 1H), 5.29- 5.54 (m, 1H), 4.82 (s, 2H),

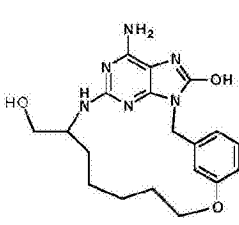
[0665]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						4.66 (br. s., 2H), 3.20 (d, $J = 6.31$ Hz, 2H), 2.39 (br. s., 2H)
16		337.2	338	2.65, V3018V3001	方法 13	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.94- 7.39 (m, 3H), 6.39 (s, 2H), 5.14- 5.62 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 1.59- 2.31 (m, 5H), 1.23 (br. s., 1H)
17		323.1	324	2.51, V3018V3001	方法 14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.17- 7.25 (m, 1H), 7.08- 7.16 (m, 2H), 6.43 (br. s., 2H),

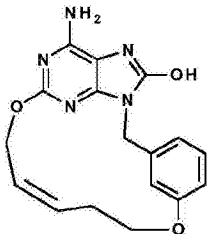
[0666]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						5.68- 5.77 (m, 1H), 5.47- 5.57 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.43- 4.53 (m, 2H), 3.28- 3.32 (br. s., 2H), 2.34- 2.42 (m, 2H)
18		382.2	383	2.13, V3018V3001	方法 15	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.62 (s, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 1.89, 8.20 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.71 (dt, <i>J</i> = 6.50, 15.76 Hz, 1H), 5.58 (d, <i>J</i> = 9.77 Hz, 1H), 5.50 (dt, <i>J</i> = 4.89, 15.76

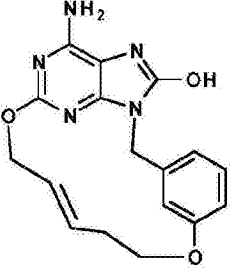
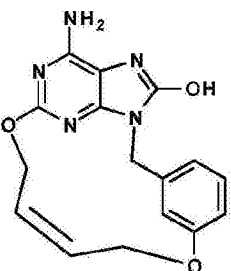
[0667]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						Hz, 1H), 4.83 (d, $J=9.77$ Hz, 1H), 4.48- 4.73 (m, 4H), 4.09- 4.23 (m, 1H), 3.38- 3.48 (m, 2H), 1.97- 2.08 (m, 2H), 1.62- 1.75 (m, 1H), 1.29- 1.40 (m, 1H)
19		384.2	385	2.19, V3018V3001	方法 10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.64 (s, 1H), 7.16- 7.23 (m, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 7.01 (d, $J=7.25$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=1.73, 8.04$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.64 (d, $J=9.14$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=14.19$ Hz, 1H),

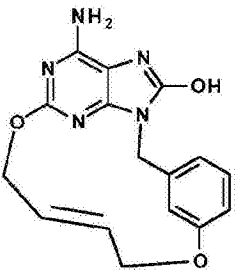
[0668]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						4.52- 4.67 (m, 2H), 4.03- 4.16 (m, 2H), 3.91- 4.03 (m, 1H), 3.37- 3.50 (m, 2H), 1.24- 1.68 (m, 8H)
20		339.1	340	2.37, V3018V3001	方法 16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.99 (br. s., 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.70 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.70 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 1.58, 7.70 Hz, 1H), 6.49 (br. s., 2H), 5.74- 5.85 (m, 1H), 5.59- 5.69 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 7.57 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.90- 4.02 (m, 2H), 2.45- 2.50 (m, 2H)

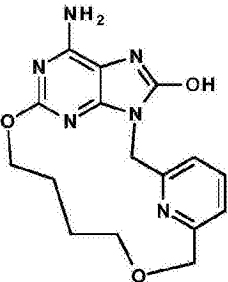
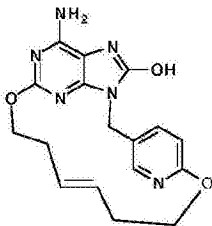
[0669]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
21		339 .1	340	2.32, V3018V3 001	方法 16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (br. s., 1H), 7.15- 7.25 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.57 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 1.73, 7.57 Hz, 1H), 6.44 (br. s., 2H), 5.76 (dt, <i>J</i> = 7.00, 15.61 Hz, 1H), 5.46 (dt, <i>J</i> = 5.12, 15.61 Hz, 1H), 4.76- 4.84 (m, 4H), 4.05- 4.13 (m, 2H), 2.27- 2.38 (m, 2H)
22		325 .1	326	2.19, V3018V3 001	方法 16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H),

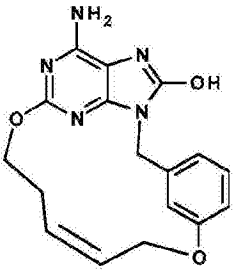
[0670]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						6.87 (d, $J=7.25$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=7.25$ Hz, 1H), 6.54 (br. s., 2H), 5.30- 5.48 (m, 2H), 5.12 (br. s., 2H), 4.81 (br. s., 2H), 4.76 (br. s., 2H)
23		325.1	326	2.15, V3018V3001	方法 16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (br. s., 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16 (t, $J=7.25$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=7.25$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=1.73, 7.25$ Hz, 1H), 6.44 (br. s., 2H), 5.61- 5.77 (m, 2H), 4.78 (s, 4H), 4.56 (d, $J=4.73$ Hz, 2H)

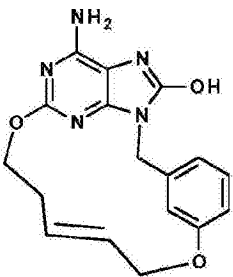
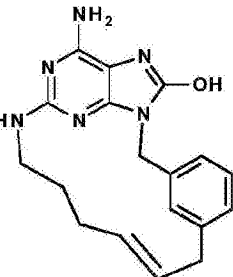
[0671]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
24		342.1	343	1.75, V3018V3001	方法 17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.98 (br. s., 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.57 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.57, 13.24 Hz, 2H), 6.37 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.21 (t, <i>J</i> = 7.25 Hz, 2H), 3.61 (t, <i>J</i> = 5.83 Hz, 2H), 1.38- 1.56 (m, 4H)
25		354.1	355	2.2, V3018V3001	方法 16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (br. s., 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.53 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1H), 6.14 (s,

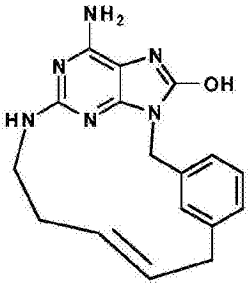
[0672]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						2H), 5.17- 5.25 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.67 (br. s., 2H), 3.80- 3.89 (m, 2H), 2.25- 2.37 (m, 2H), 1.83- 1.91 (m, 2H)
26		339	340	2.37, V3018V3001	方法 16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.84 (br. s., 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.26 Hz, 1H), 7.16- 7.24 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 6.76- 6.82 (m, 1H), 6.46 (br. s., 2H), 5.38- 5.50 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> = 3.78 Hz, 2H), 4.57 (t, <i>J</i> = 7.57 Hz, 2H), 2.43- 2.53 (m, 2H)

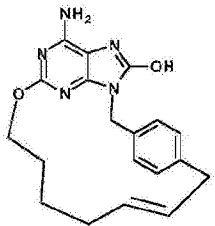
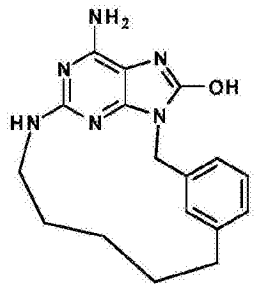
[0673]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
27		339.1	340	2.35, V3018V3001	方法 16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.97 (br. s., 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 2H), 5.43- 5.56 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.56- 4.62 (m, 2H), 4.42- 4.47 (m, 2H), 2.32- 2.39 (m, 2H)
28		336.2	337	2.59, V3018V3001	方法 7	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.57 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.12- 7.24 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H),

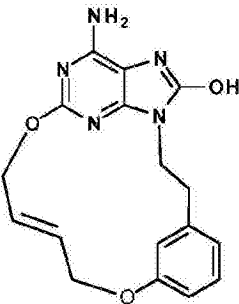
[0674]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						5.80- 5.99 (m, 3H), 5.44- 5.52 (m, 1H), 5.31- 5.39 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.46- 3.54 (m, 2H), 3.27- 3.40 (m, 2H), 1.97- 2.16 (m, 2H), 1.57 (br. s., 2H)
29		322.2	323	2.45, V3018V3001	方法 7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.54 (br. s., 1H), 8.19 (br. s., 1H), 6.97- 7.24 (m, 3H), 6.27 (br. s., 1H), 5.92 (br. s., 2H), 5.56- 5.68 (m, 1H), 5.44- 5.56 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.25- 3.78 (m, 2H), 3.14- 3.24 (m, 2H), 2.12- 2.24 (m, 2H)

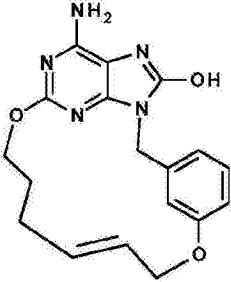
[0675]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
30		351.2	352	2.75, V3018V3001	方法 14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.09 (br. s., 1H), 7.05 (s, 4H), 6.37 (br. s., 2H), 5.60- 5.73 (m, 1H), 4.83- 4.96 (m, 3H), 3.67- 3.72 (m, 2H), 3.12- 3.17 (m, 2H), 1.91 (br. s., 2H), 1.03- 1.19 (m, 4H)
31		324.2	325	2.52, V3018V3001	方法 10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.63 (br. s., 1H), 7.63 (s, 1H), 7.10- 7.20 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1H), 6.09 (t, <i>J</i> = 6.06 Hz,

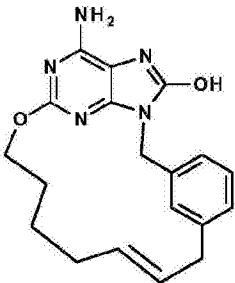
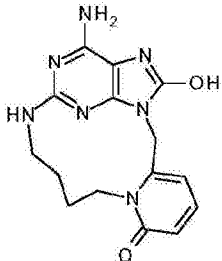
[0676]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						1H), 5.88 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.08- 3.18 (m, 2H), 2.59- 2.70 (m, 2H), 1.69 (br. s., 2H), 1.13- 1.31 (m, 4H)
32		339 .1	340	2.15, V3018V3 001	方法 18	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.73 (br. s., 1H), 6.85- 6.93 (m, 2H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 1.58, 8.20 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1H), 6.26 (br. s., 2H), 5.66- 5.74 (m, 1H), 5.55 (br. d., <i>J</i> = 16.39 Hz, 1H), 4.63- 4.69 (m, 4H), 4.03 (t, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H)

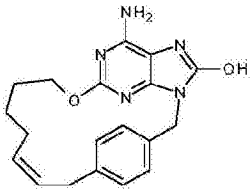
[0677]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
33		353.1	354	2.46, V3018V3001	方法 16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.97 (br. s., 1H), 7.08- 7.21 (m, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.57 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 1.89, 7.57 Hz, 1H), 6.39 (br. s., 2H), 5.75- 5.84 (m, 1H), 5.51 (dt, <i>J</i> = 5.24, 15.68 Hz, 1H), 4.74- 4.79 (m, 2H), 4.67 (d, <i>J</i> = 4.73 Hz, 2H), 4.21- 4.27 (m, 2H), 2.02- 2.08 (m, 2H), 1.55- 1.66 (m, 2H)

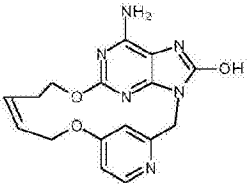
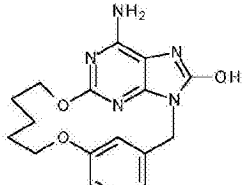
[0678]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
34		351.2	352	2.82, V3018V3001	方法 14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (br. s., 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 6.94 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 6.94 Hz, 1H), 6.41 (br. s., 2H), 5.42 (br. s., 2H), 4.79 (br. s., 2H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.23 (br. s., 2H), 2.03 (br. s., 2H), 1.77 (br. s., 2H), 1.41 (br. s., 2H)
35		327.1	328	1.81, V3018V3001	方法 8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.30 (br. s., 1H), 9.64 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 6.9, 8.8 Hz,

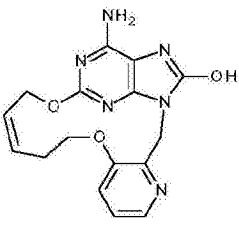
[0679]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						1H), 6.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.96 (br. s., 3H), 4.71 (s, 2H), 3.30- 3.48 (m, 4H), 1.70- 1.94 (m, 4H)
36		351,2	352	2.77, V3018V3001	方法 14 方法 26 (复分解反应)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.99 (br. s., 1H), 7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.34 (br. s., 2H), 5.92 (dt, $J=7.6, 10.1$ Hz, 1H), 5.45 (dt, $J=8.0, 10.1$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.82 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.21- 3.29 (m, 2H), 1.59- 1.77 (m, 2H), 0.60- 0.92 (m, 4H)

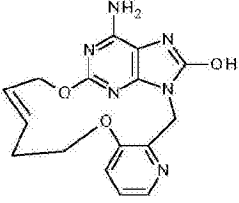
[0680]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
37		340.1	341	2.03, V3018V3001	方法 21	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.21 (br. s., 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 1.9, 5.6 Hz, 1H), 6.57 (br. s., 2H), 5.51 (dt, <i>J</i> = 7.6, 10.7 Hz, 1H), 5.42 (dt, <i>J</i> = 5.6, 10.7 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.78 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.51 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H)
38		341.1	342	2.4, V3018V3001	方法 19	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (d,

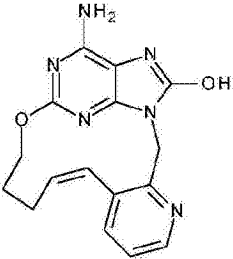
[0681]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						$J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.45 (br. s., 2H), 4.82 (s, 2H), 4.49 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.32-1.45 (m, 2H)
39		340.1	341	1.88, V3018V3001	方法 20	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (br. s., 1H), 7.96 (d, $J = 4.6\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J = 4.6, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.45 (dt, $J = 7.6, 10.6\text{ Hz}$, 1H), 5.30 (dt, $J = 5.6, 10.6\text{ Hz}$, 1H),

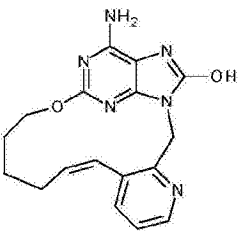
[0682]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间 方法	合成方法	NMR
						4.88 (s, 2H), 4.32- 4.55 (m, 4H), 2.42- 2.48 (m, 2H)
40		340 .1	341	1.94, V3018V3 001	方法 20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (br. s., 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 4.0, 8.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.70 (dt, <i>J</i> = 6.5, 15.4 Hz, 1H), 5.24 (dt, <i>J</i> = 5.5, 15.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.45 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.35- 2.42 (m, 2H)

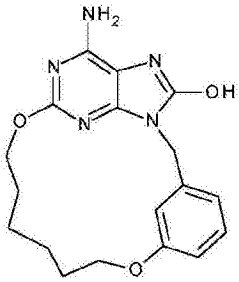
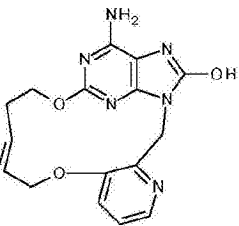
[0683]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间 方法	合成方法	NMR
41		324.1	325	2.06, V3018V3001	方法 21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 3.5, 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 6.29 (br. s., 2H), 5.79- 6.00 (m, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 4.45- 4.67 (m, 1H), 3.78- 3.98 (m, 1H), 2.18- 2.36 (m, 1H), 2.01- 2.14 (m, 1H), 1.54- 1.83 (m, 2H)

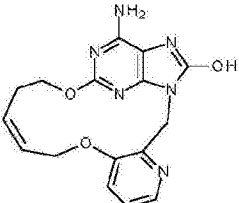
[0684]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
42		338.1	339	2.21, V3018V3001	方法 21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (br. s., 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 4.6, 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.70- 5.85 (m, 1H), 5.00 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 3.75 (dt, <i>J</i> = 4.6, 11.4 Hz, 1H), 3.54 (dt, <i>J</i> = 4.6, 11.4 Hz, 1H), 1.93- 2.47 (m, 3H), 1.24- 1.65 (m, 3H)

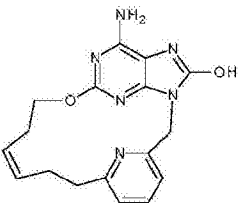
[0685]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
43		355.2	356	2.53, V3018V3001	方法 19	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (br. s., 1H), 7.13- 7.30 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (br. s., 2H), 4.80 (s, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.13 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.42 (m, 4H)
44		340.1	341	1.85, V3018V3001	方法 21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (br. s., 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 4.0, 7.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H),

[0686]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						6.12 (dt, $J = 7.0$, 15.7 Hz, 1H), 5.54 (dt, $J = 5.0$, 15.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.18-4.28 (m, 2H), 2.23- 2.36 (m, 2H)
45		340.1	341	1.99, V3018V3001	方法 21	^1H NMR (500 MHz, DMF) δ 10.14 (br. s., 1H), 8.29 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 4.1, 7.9$ Hz, 1H), 6.66 (br. s., 2H), 6.10 (dt, $J = 5.7, 10.4$ Hz, 1H), 5.90 (dt, $J = 8.4, 10.4$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.13 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H),

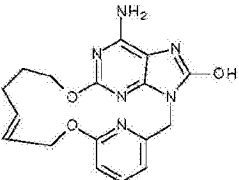
[0687]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						3.96- 4.18 (m, 2H), 2.58- 2.76 (m, 2H)
46		338.1	339	2.09, V3018V3001	方法 21	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (br. s., 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (br. s., 2H), 5.39 (dt, <i>J</i> = 7.2, 10.4 Hz, 1H), 5.16 (dt, <i>J</i> = 7.4, 10.4 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.63- 2.71 (m, 2H), 2.25- 2.34 (m, 2H), 1.96- 2.06 (m, 2H)

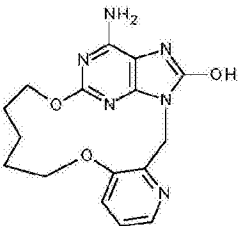
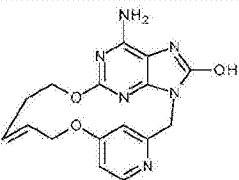
[0688]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
47		323.1	324	2.44, V3018V3001	方法 21	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.22 (br. s., 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 1.9, 7.3 Hz, 1H), 7.12- 7.21 (m, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 2.2, 7.3 Hz, 1H), 6.47 (br. s., 2H), 5.55 (dt, <i>J</i> = 4.0, 15.7 Hz, 1H), 5.18 (dt, <i>J</i> = 7.2, 15.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.07- 4.24 (m, 2H), 3.37- 3.66 (m, 2H), 2.11- 2.33 (m, 2H)
48		323.1	324	2.52, V3018V3001	方法 21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.02 (br. s., 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H),

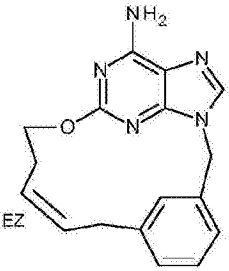
[0689]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						7.03- 7.23 (m, 3H), 6.43 (br. s., 2H), 6.16 (dt, $J = 8.0, 9.6$ Hz, 1H), 5.78 (dt, $J = 8.0, 9.6$ Hz, 1H), 5.03- 5.29 (m, 1H), 4.73- 5.01 (m, 2H), 4.07- 4.38 (m, 1H), 3.65- 4.02 (m, 1H), 2.13- 2.31 (m, 2H)
49		354 .1	355	2.43, V3018V3 001	方法 21	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (br. s., 1H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.41 (br. s., 2H), 5.81 (dt, $J = 7.7, 15.5$ Hz, 1H), 5.58 (dt, $J = 5.4,$

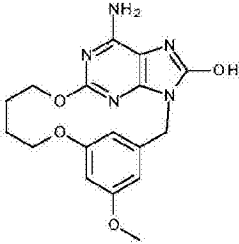
[0690]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						15.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.84 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.90- 2.07 (m, 2H), 1.48- 1.66 (m, 2H)
50		342.1	343	2.03, V3018V3001	方法 19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (br. s., 1H), 8.03 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=4.6, 8.1$ Hz, 1H), 6.32 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 3.99- 4.35 (m, 4H), 1.50- 1.86 (m, 6H)
51		340.1	341	1.97, V3018V3001	方法 21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.05 (br. s.,

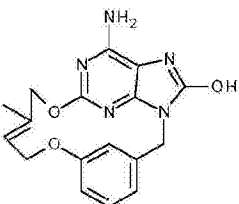
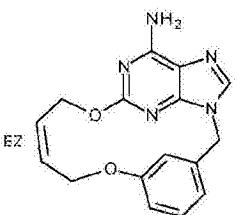
[0691]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						1H), 8.23 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=2.0, 6.1$ Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.50 (dt, $J=7.0, 15.7$ Hz, 1H), 5.40 (dt, $J=5.6, 15.7$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.59 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.45- 4.56 (m, 2H), 2.19- 2.41 (m, 2H)
52		307.1	308	2.56, V3018V3001	方法 22	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.17 (br. s., 1H), 8.07 (s, 0.3H), 8.02 (s, 0.7H), 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 0.3H), 7.10-7.25 (m, 4H), 7.07 (d, $J=7.3$

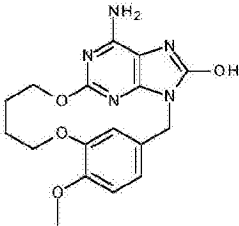
[0692]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						Hz, 0.7H), 5.63-5.75 (m, 1H), 5.55 (td, $J=6.6$, 10.7 Hz, 0.3H), 5.43 (td, $J=7.5$, 15.3 Hz, 0.7H), 5.22 (s, 1.4H), 5.21 (s, 0.6H), 4.64-4.77 (m, 1.4H), 4.49-4.60 (m, 0.6H), 3.30 (d, $J=7.9$ Hz, 0.6H), 3.18 (d, $J=7.9$ Hz, 1.4H), 2.37-2.45 (m, 2H)
53		357.1	358	2.23, V3018V3001	方法 23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 7.51 (s, 1H), 6.38 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.55 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.24 (t,

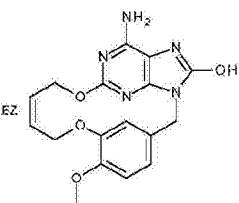
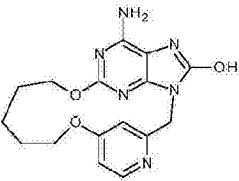
[0693]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						$J = 6.3$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.40- 1.73 (m, 4H)
54		339 .1	340	2.25, V3018V3 001	方法 16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.98 (br. s., 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J =$ 1.7, 7.6 Hz, 1H), 6.43 (br. s., 2H), 5.37 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.65 (d, $J =$ 5.5 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 1.57 (s, 3H)
55		309 .1	310	2.17, V3018V3 001	方法 22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11 (s, 0.5H), 8.08 (s, 0.5H),

[0694]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						8.06 (br. s., 0.5H), 7.64 (s, 0.5H), 7.08-7.24 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.5H), 6.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.5H), 6.73-6.86 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 0.5H), 5.63 (dt, $J = 3.6, 16.2$ Hz, 0.5H), 5.28-5.50 (m, 1H), 5.16 (s, 3H), 4.69-4.92 (m, 2H), 4.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)
56		357.1	358	1.99, V3018V3001	方法 23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (br. s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H),

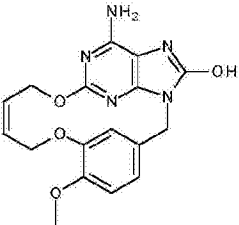
[0695]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						6.35 (br. s., 2H), 4.77 (s, 2H), 4.45- 4.63 (m, 2H), 4.08- 4.34 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.44- 1.72 (m, 4H)
57		355 .1	356	1.94, V3018V3 001	方法 23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 6.65- 6.98 (m, 2H), 6.42 (br. s., 2H), 5.26- 5.48 (m, 2H), 4.95- 5.21 (m, 2H), 4.77- 4.90 (m, 2H), 4.71 (br. s., 2H), 3.71 (br. s., 3H)
58		342 .1	343	2.01, V3018V3 001	方法 24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (br. s., 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 5.6

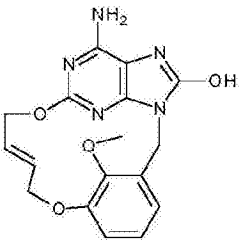
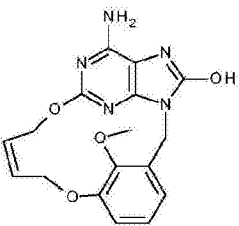
[0696]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						Hz, 1H), 7.28 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J=1.5, 5.6$ Hz, 1H), 6.46 (br. s., 2H), 4.92 (s, 2H), 4.44 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.05-4.16 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 2H), 1.19-1.37 (m, 2H)
59		357.1	358	2.2, V3018V3001	方法 23 方法 25 (复分解反应)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (br. s., 1H), 6.98 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.31 (br. s., 2H), 4.92 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=13.5$ Hz, 1H),

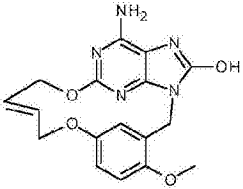
[0697]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间 方法	合成方法	NMR
						4.47- 4.61 (m, 1H), 4.31- 4.46 (m, 1H), 3.87- 3.98 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.46- 3.61 (m, 1H), 1.47- 1.77 (m, 2H), 1.04- 1.36 (m, 2H)
60		355.1	356	1.93, V3018V3001	方法 23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (br. s., 2H), 5.26- 5.47 (m, 2H), 4.99- 5.23 (m, 2H), 4.75- 4.91 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

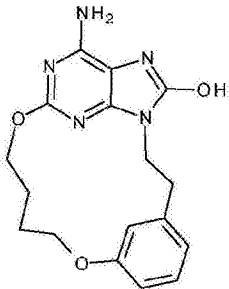
[0698]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
61		355 .1	356	2.15, V3018V3 001	方法 25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 6.80- 7.03 (m, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.33 (br. s., 2H), 5.76- 5.90 (m, 1H), 5.04 (dd, <i>J</i> = 5.8, 16.0 Hz, 1H), 4.92 (q, <i>J</i> = 14.1 Hz, 2H), 4.69- 4.84 (m, 2H), 4.44 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.86- 3.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H)
62		355 .1	356	2.15, V3018V3 001	方法 25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 6.79- 6.88 (m, 2H), 6.69- 6.77 (m, 1H), 6.31 (s,

[0699]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间 方法	合成方法	NMR
						2H), 5.60- 5.81 (m, 1H), 5.32- 5.46 (m, 2H), 5.19- 5.31 (m, 1H), 4.92 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.27- 4.40 (m, 1H), 4.10- 4.26 (m, 1H), 3.83 (s, 3H)
63		355.1	356	2.05, V3018V3001	方法 25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (br. s., 1H), 6.99 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=2.5, 9.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.41 (br. s., 2H), 5.62 (dt, $J=6.6, 16.0$ Hz, 1H), 5.34 (dt, $J=3.5, 16.0$ Hz, 1H),

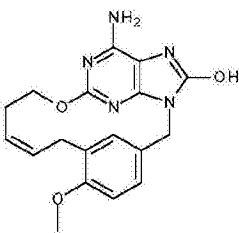
[0700]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						4.79 (s, 2H), 4.72 (d, $J=3.5$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H)
64		341 .1	342	2.13, V3018V3 001	方法 18 方法 24	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.79 (br. s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.88 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=1.9, 7.7$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.25 (br. s., 2H), 4.26- 4.34 (m, 2H), 4.16- 4.25 (m, 2H), 3.97- 4.11 (m, 2H), 2.90- 3.00 (m, 2H), 1.49- 1.70 (m, 4H)

[0701]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
65		355.1	356	2.19, V3018V3001	方法 25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (br. s., 1H), 7.52 (s, 1H), 6.43 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 5.25- 5.50 (m, 2H), 4.96- 5.22 (m, 2H), 4.74- 4.85 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)
66		355.2	356	2.58, V3018V3001	方法 23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.89 (br. s., 1H), 7.55 (br. s., 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.32 (br. s., 2H), 4.78 (s, 2H), 3.97- 4.34 (m, 2H), 3.71 (s,

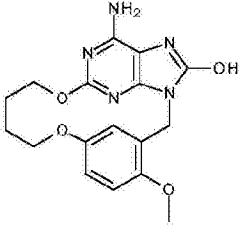
[0702]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间 方法	合成方法	NMR
						3H), 2.56- 2.67 (m, 2H), 1.53- 1.82 (m, 2H), 1.14- 1.45 (m, 4H)
67		353.1	354	2.53, V3018V3001	方法 23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (br. s., 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (br. s., 2H), 5.66 (dt, <i>J</i> = 8.0, 10.7 Hz, 1H), 5.57 (dt, <i>J</i> = 7.1, 10.7 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.21 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.16- 2.40 (m, 2H)

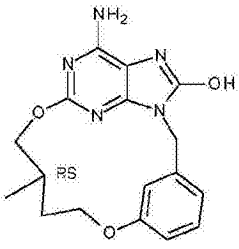
[0703]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
68		353.1	354	2.5, V3018V3001	方法 23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.83 (br. s., 1H), 8.10 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (br. s., 2H), 5.69 (dt, <i>J</i> = 8.0, 15.7 Hz, 1H), 5.43 (dt, <i>J</i> = 7.1, 15.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.62- 4.73 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.08 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.36- 2.46 (m, 2H)
69		355.2	356	2.53, V3018V3001	方法 23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (br. s., 1H), 7.39 (br. s., 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.1

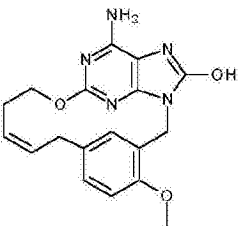
[0704]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.30 (br. s., 2H), 4.83 (s, 2H), 3.87- 4.24 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.54- 2.70 (m, 2H), 1.52- 1.78 (m, 2H), 1.10- 1.36 (m, 4H)
70		357.1	358	2.14, V3018V3001	方法 25 方法 24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (br. s., 1H), 7.77 (br. s., 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=2.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.31 (br. s., 2H), 4.85 (s, 2H), 4.38 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.07- 4.27 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.57- 1.69

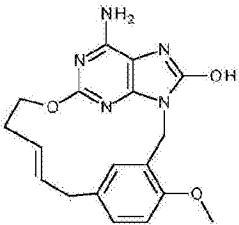
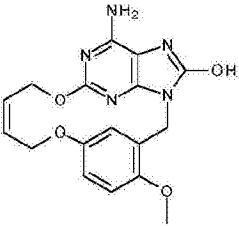
[0705]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间 方法	合成方法	NMR
						(m, 2H), 1.40-1.56 (m, 2H)
71		341.1	342	2.34, V3018V3001	方法 16 (复分解反应) 方法 23(D6 & 56)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (br. s., 1H), 7.91 (s, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 1.9, 7.7 Hz, 1H), 6.44 (br. s., 2H), 4.96 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 4.87 – 4.93 (m, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 4.48- 4.61 (m, 1H), 4.01- 4.15 (m, 1H), 3.78 – 3.88 (m, 1H), 1.66- 1.79 (m, 1H), 1.48 – 1.61 (m, 2H), 0.85 (d,

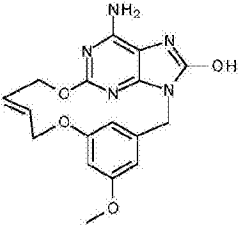
[0706]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						$J = 6.9 \text{ Hz}, 3\text{H}$
72		353.1	354	2.47, V3018V3001	方法 23	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (br. s., 1H), 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.71 (dt, $J = 8.0, 10.7$ Hz, 1H), 5.39 (dt, $J = 7.6, 10.7$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.25- 4.39 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.25- 2.40 (m, 2H)

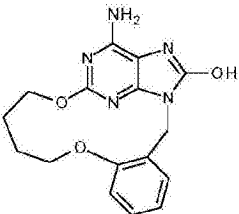
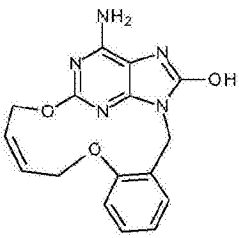
[0707]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
73		353.1	354	2.48, V3018V3001	方法 23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (br. s., 2H), 5.56 (dt, <i>J</i> = 7.0, 15.7 Hz, 1H), 5.28 (dt, <i>J</i> = 6.6, 15.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.41- 4.59 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.07 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.22- 2.37 (m, 2H)
74		355.1	356	2.11, V3018V3001	方法 25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (br. s., 1H), 7.81 (br. s., 1H),

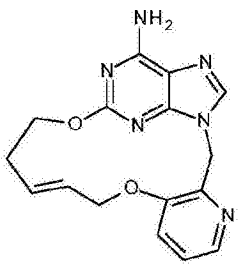
[0708]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间 方法	合成方法	NMR
						6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.38 (br. s., 2H), 5.29 – 5.49 (m, 2H), 4.95 – 5.15 (m, 2H), 4.82 (br. s., 2H), 4.65 – 4.78 (m, 2H), 3.68 (s, 3H)
75		355	356	2.16, V3018V3 001	方法 25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.97 (br. s., 1H), 7.17 (s, 1H), 6.49 (br. s., 2H), 6.42 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.63- 5.71 (m, 2H), 4.75- 4.80 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H)

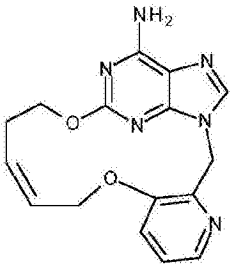
[0709]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
76		327.1	328	2.33, V3018V3001	方法 23(D6 & 56)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (br. s., 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.88 (br. s., 2H), 4.14-4.30 (m, 2H), 4.02-4.13 (m, 2H), 1.77-2.16 (m, 4H)
77		325.1	326	2.19, V3018V3001	方法 25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (br. s., 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H),

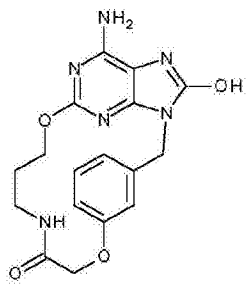
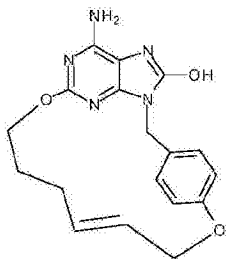
[0710]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						6.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 6.04 (dt, $J = 8.0, 10.7$ Hz, 1H), 5.66 (dt, $J = 7.0, 10.7$ Hz, 1H), 4.83 (br. s., 6H)
78		324.1	325	2.03, V3018V3001	方法 26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.3 (dt, $J = 7.0, 15.7$ Hz, 1H), 5.65 (dt, $J = 5.1, 15.7$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.42- 4.57 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.35- 2.45 (m,

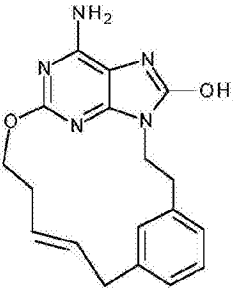
[0711]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间 方法	合成方法	NMR
						2H)
79		324 .1	325	2.11, V3018V3 001	方法 26	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 4.1, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (br. s., 2H), 5.95 (dt, <i>J</i> = 7.0, 10.7 Hz, 1H), 5.80 (dt, <i>J</i> = 7.6, 10.7 Hz, 1H), 5.40 (br. s., 2H), 4.59 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.55- 2.62 (m, 2H)

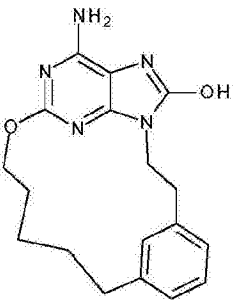
[0712]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
80		370 .1	371	2.03, V3018V3 001	方法 27	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (br. s., 1H), 7.34- 7.72 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 2.5, 7.3 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.21- 4.14 (m, 2H), 3.41- 3.50 (m, 2H), 1.75- 1.90 (m, 2H)
81		353 .1	354	2.31, V3018V3 001	方法 16 (O4) 方法 23 (复分 解反应 和最终 环化反	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.29 (br. s., 2H),

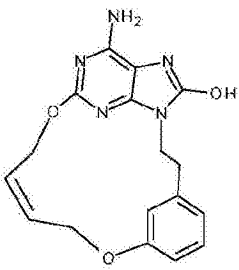
[0713]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
					应)	5.53 (dt, $J=6.6$, 15.7 Hz, 1H), 5.27 (dt, $J=5.4$, 15.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.67 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.90- 2.10 (m, 2H), 1.53- 1.71 (m, 2H)
82		337.2	338	2.45, V3018V3001	方法 18 (D5) 方法 14 (15)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (br. s., 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.29 (br. s., 2H), 5.52 (dt, $J=5.7$, 15.5 Hz, 1H), 5.15 (dt, $J=4.9$, 15.5 Hz, 1H), 4.45 (t,

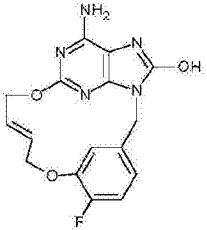
[0714]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						$J=4.9$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.07-3.2 (m, 4H), 2.15- 2.41 (m, 2H)
83		339.2	340	2.57, V3018V3001	方法 24	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (br. s., 1H), 7.23 (s, 1H), 6.79- 6.91 (m, 2H), 6.42- 6.53 (m, 1H), 6.24 (br. s., 2H), 4.08 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.91- 4.01 (m, 2H), 2.85- 2.97 (m, 2H), 2.53- 2.60 (m, 2H), 1.66 (quin, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.28 (quin, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.12 (quin,

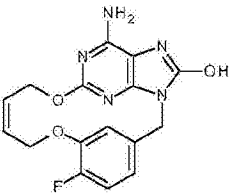
[0715]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						$J=6.8$ Hz, 2H)
84		339.1	340	2.28, V3018V3001	方法 18	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (br. s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.63-6.77 (m, 2H), 6.55 (br. s., 2H), 5.64 (dt, $J=4.7, 11.5$ Hz, 1H), 5.54 (dt, $J=5.7, 11.5$ Hz, 1H), 4.89-5.12 (m, 2H), 4.75 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)

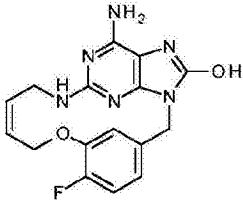
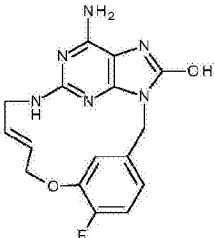
[0717]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						$J=7.7$ Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.63 (dt, $J=6.3$, 15.4 Hz, 1H), 5.55 (dt, $J=4.4$, 15.4 Hz, 1H), 4.57 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J=5.20$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.22- 2.40 (m, 2H)
87		343.1	344	2.18, V3018V3001	方法 30	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (br. s., 1H), 7.63 (dd, $J=1.9$, 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.2$, 11.0 Hz, 1H), 6.70- 6.96 (m, 1H), 6.46 (br. s., 2H), 5.76 (dt, $J=6.3$, 16.1 Hz,

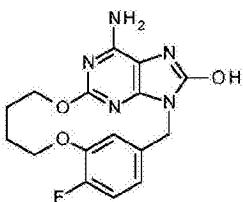
[0718]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						1H), 5.65 (dt, $J=3.8, 16.1$ Hz, 1H), 4.78-4.85 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (d, $J=6.3$ Hz, 2H)
88		343.1	344	2.18, V3018V3001	方法 30	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.02 (br. s., 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.2, 11.2$ Hz, 1H), 6.72-6.93 (m, 1H), 6.48 (br. s., 2H), 5.32-5.50 (m, 2H), 4.98-5.28 (m, 2H), 4.81-4.97 (m, 2H), 4.79 (s, 2H)

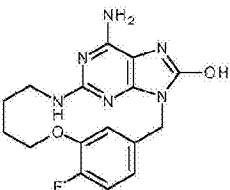
[0719]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
89		342.1	343	2.14, V3018V3001	方法 31	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (br. s., 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> =8.2, 11.2 Hz, 1H), 6.62-6.90 (m, 1H), 6.29 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 2H), 5.12-5.45 (m, 2H), 4.77-5.06 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.52-4.32 (m, 2H)
90		342.1	343	2.13, V3018V3001	方法 31	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.64 (br. s., 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =1.7, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> =8.4, 11.2 Hz, 1H), 6.72-6.93 (m,

[0720]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						1H), 6.48 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.68 (dt, $J=6.0$, 15.8 Hz, 1H), 5.59 (dt, $J=3.8$, 15.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.59 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.63-3.86 (m, 2H)
91		345.1	346	2.21, V3018V3001	方法 32	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (br. s., 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.2, 11.7$ Hz, 1H), 6.62-6.91 (m, 1H), 6.41 (br. s., 2H), 4.81 (s, 2H), 4.57 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J=6.8$ Hz, 2H),

[0721]

#	结构	精确质量	质量发现值 [M+H]	LCMS 滞留时间方法	合成方法	NMR
						1.62- 1.74 (m, 2H), 1.50- 1.60 (m, 2H)
92		344.1	345	2.2, V3018V3001	方法 32	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> =8.5, 11.7 Hz, 1H), 6.59-6.88 (m, 1H), 6.23 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.29 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 3.38- 3.57 (m, 2H), 1.53- 1.72 (m, 2H), 1.26- 1.47 (m, 2H)

[0722] 具有化学式(I)的化合物的生物活性

[0723] 生物测定说明

[0724] TLR7和TLR8活性的评估

[0725] 在细胞报告基因测定中使用瞬时转染了TLR7或TLR8表达载体以及NFκB-luc报告基因构建体的HEK293细胞对化合物活化人TLR7和TLR8的能力进行评估。简而言之,使HEK293细胞生长在培养基(补充有10%FCS和2mM谷氨酰胺的DMEM)中。对于在10cm培养皿中的细胞的转染,用胰蛋白酶-EDTA将细胞分离,用CMV-TLR7或TLR8质粒(750ng)、NFκB-luc质粒(375ng)和转染试剂的混合物对细胞进行转染,并且在37°C在湿润的5%CO₂气氛下孵育

48小时。然后用胰蛋白酶-EDTA将转染的细胞分离,在PBS中洗涤并且在培养基中重悬至 1.67×10^5 细胞/mL的密度。然后将三十微升的细胞分配至384-孔板中的每一个孔中,在孔中已经存在10 μ L的化合物(在4%DMSO中)。在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下孵育6小时后,通过向每个孔中添加15 μ L的Steady Lite Plus底物(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))来测定荧光素酶活性并且在ViewLux ultraHTS微孔板成像仪(microplate imager)(珀金埃尔默公司)上进行读出。从按一式四份进行的测量值生成剂量反应曲线。对每个化合物的最低有效浓度(LEC)值进行确定,该最低有效浓度值被定义为引发超出测定的标准偏差至少两倍的效应的浓度。

[0726] 并行地,将类似的一系列化合物稀释液(10 μ L化合物,在4%DMSO中)与每孔30 μ L(1.67×10^5 细胞/mL)单独转染了NF κ B-luc报告基因构建体的细胞一起使用。在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂孵育后六小时,通过向每个孔中添加15 μ L的Steady Lite Plus底物(珀金埃尔默公司)来测定荧光素酶活性并且在ViewLux ultraHTS微孔板成像仪(珀金埃尔默公司)上进行读出。将计数器屏幕数据报告为LEC。

[0727] 人PBMC中的干扰素产生的测量

[0728] 人TLR7的活化导致人血液中存在的浆细胞样树突状细胞强劲地产生干扰素。通过确定在来自外周血单核细胞(PBMC)的条件培养基中的干扰素来评估化合物诱导干扰素的潜力。使用稳定表达干扰素刺激反应元件(ISRE)-luc报告基因构建体的干扰素报告基因细胞系来确定样品中的干扰素的存在。具有序列GAAACTGAACT的ISRE元件高度响应于STAT1-STAT2-IRF9转录因子,该转录因子在IFN-I结合IFN受体时被活化。简而言之,使用标准的Ficoll离心方案从至少两个供体的血沉棕黄层制备PBMC。将分离的PBMC重悬于补充有10%人AB血清的RPMI培养基中,并且将 2×10^5 细胞/孔分配至包含化合物(70 μ L总体积)的384-孔板中。用化合物将PBMC孵育过夜后,将10 μ L上清液转移至含有 5×10^3 个HEK-ISRE-luc细胞/孔(30 μ L)(前一天铺板)的384-孔板中。经24小时孵育后,通过使用40 μ L/孔Steady Lite Plus底物(珀金埃尔默公司)测定荧光素酶活性而对ISRE元件的活化进行测量,并且用ViewLux ultraHTS微孔板成像仪(珀金埃尔默公司)进行测量。将每种化合物对HEK-ISRE-luc细胞的刺激活性报告为LEC。LEC进而指示在转移定义量的PBMC培养基时ISRE活化的程度。将重组干扰素 α -2a(罗扰素-A)用作标准对照化合物。

[0729] 表2中这些化合物对于HEK293TLR8-NF κ B-luc的LEC值如下:化合物6为 $>10 \mu\text{M}$,化合物39为 $20.46 \mu\text{M}$,化合物40为 $>19.49 \mu\text{M}$,化合物41为 $11.16 \mu\text{M}$,化合物44为 $>10 \mu\text{M}$,化合物47为 $5.48 \mu\text{M}$,化合物63为 $>10 \mu\text{M}$,化合物75为 $0.27 \mu\text{M}$,并且所有其他化合物为 $>25 \mu\text{M}$ 。

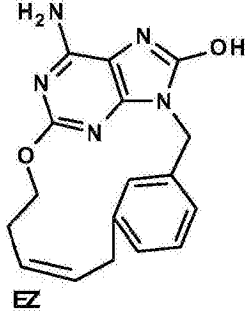
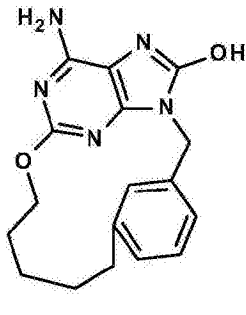
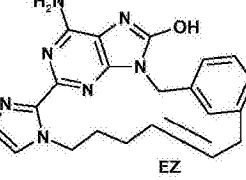
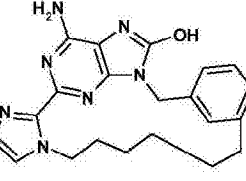
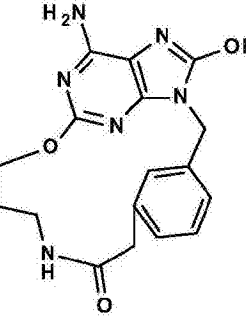
[0730] 表2中的这些化合物对于HEK293NF κ B-luc的LEC值是大于最大测试浓度的(对于化合物6、44和63, $>10 \mu\text{M}$,并且对于所有其他化合物, $>25 \mu\text{M}$)。

[0731] 表2:具有化学式(I)的化合物

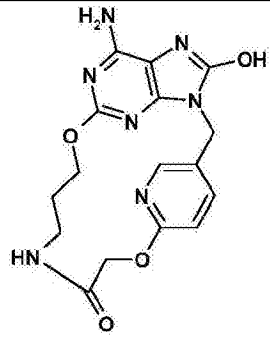
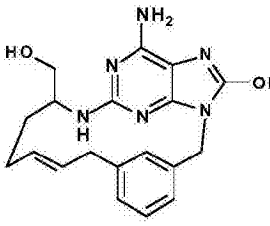
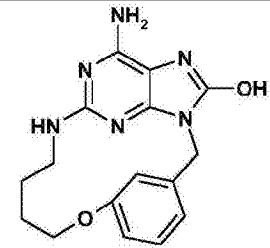
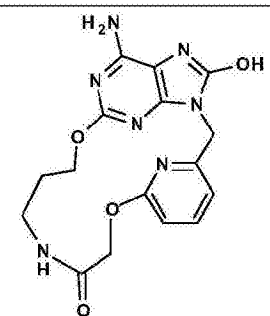
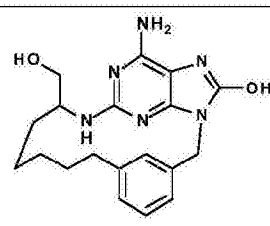
[0732] n表示所进行的实验数量。

#	结构	HEK293 TLR7-NF κ B-luc (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE-luc c (LEC; μM)	n
[0733]					

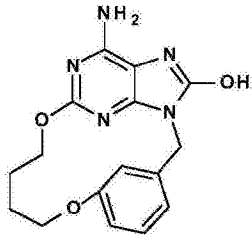
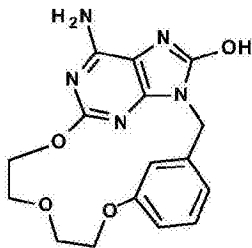
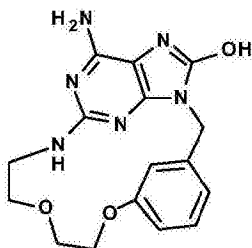
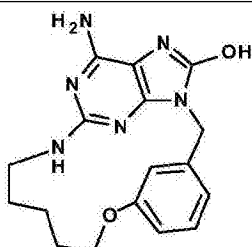
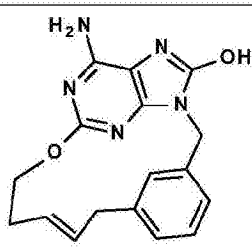
[0734]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
1		0.154	5	0.081	5
2		0.51	1	0.22	2
3		1.05	1	0.14	1
4		3.27	1	0.64	2
5		0.24	1	0.044	2

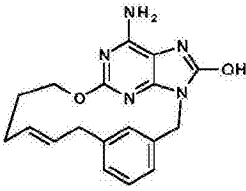
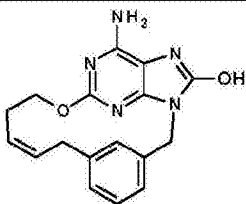
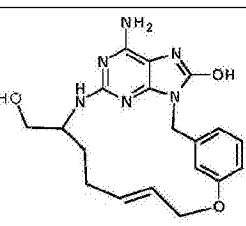
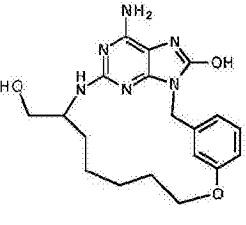
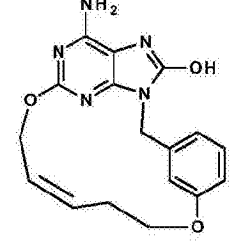
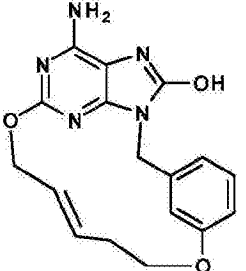
[0735]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB-luc (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE-luc c (LEC; μM)	n
6		>10	1	1.73	2
7		0.87	1	0.31	2
8		2.42	1	0.68	4
9		0.30	1	0.098	2
10		5.26	1	0.53	2

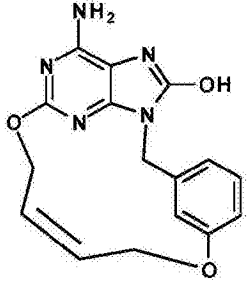
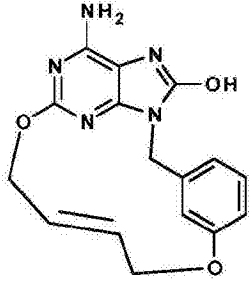
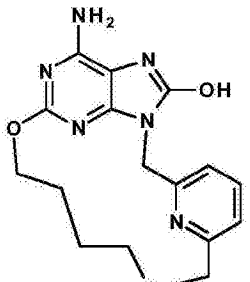
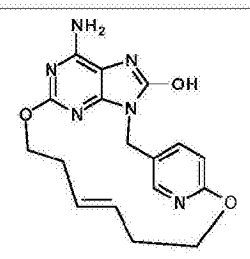
[0736]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
11		0.050	2	0.022	4
12		0.39	1	0.043	4
13		14.69	1	4.7	2
14		1.68	1	0.51	3
15		0.12	6	0.016	11

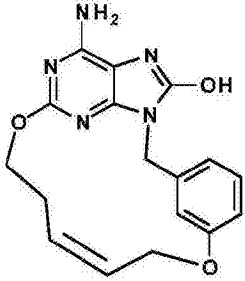
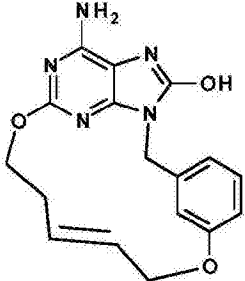
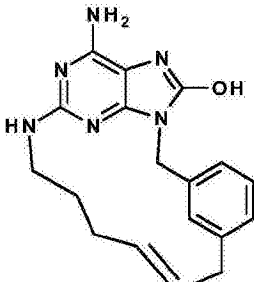
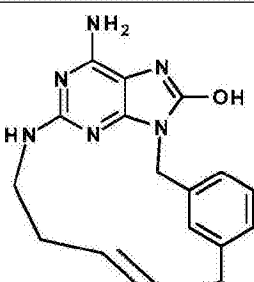
[0737]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>lu</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
16		0.375	12	0.11	7
17		0.067	4	0.013	6
18		0.82	1	0.056	2
19		2.24	1	0.14	2
20		0.74	1	0.15	2
21		0.3	1	0.05	2

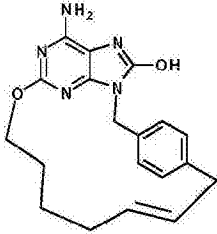
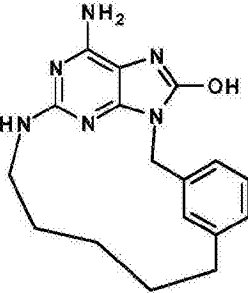
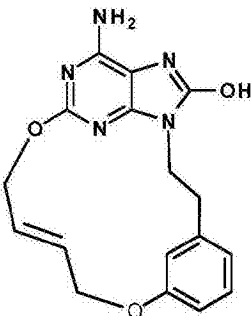
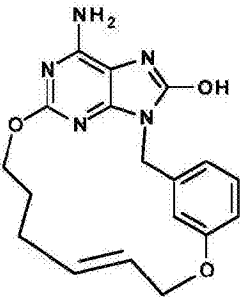
[0738]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
22		0.12	1	0.054	4
23		0.043	1	0.012	2
24		1.05	1	0.15	2
25		20.22	1	3.61	4

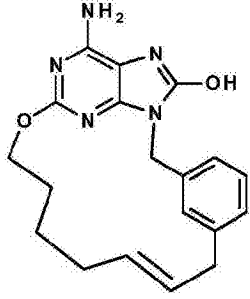
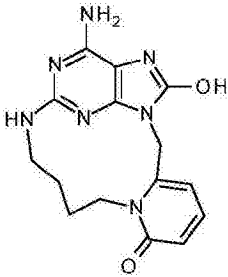
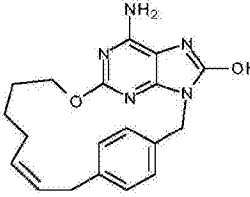
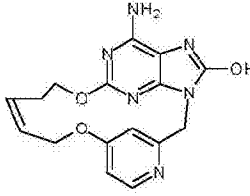
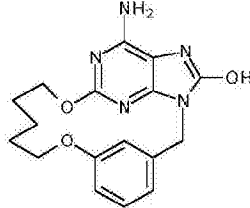
[0739]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB-luc (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE-luc (LEC; μM)	n
26		0.027	1	0.093	4
27		1.31	6	0.11	6
28		0.77	1	0.26	4
29		0.81	1	0.15	2

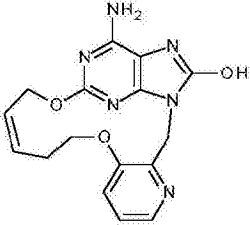
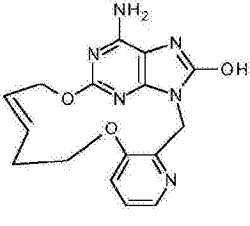
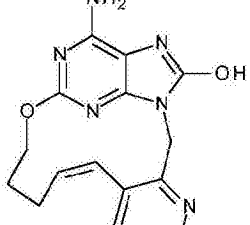
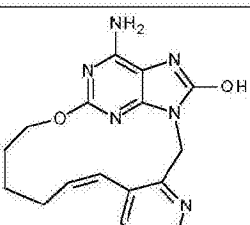
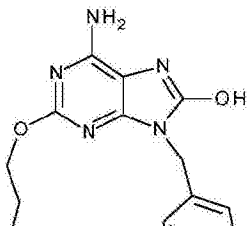
[0740]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
30		0.87	1	0.56	2
31		1.36	2	0.263	6
32		0.92	2	0.12	4
33		0.17	2	0.11	4

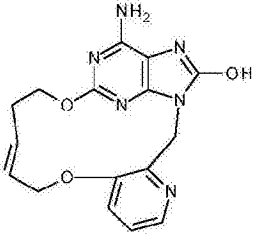
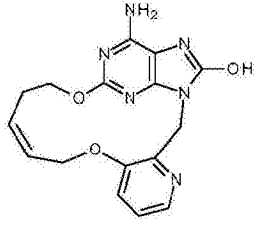
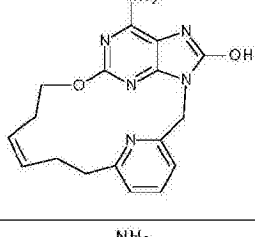
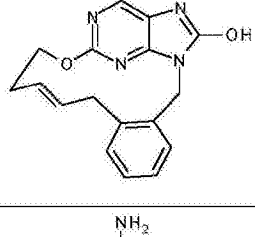
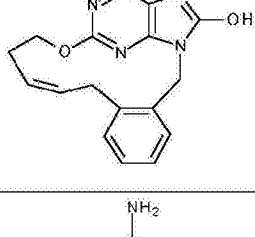
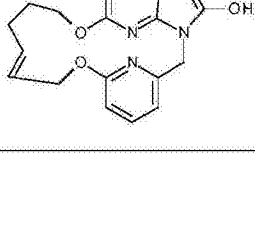
[0741]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
34		9.81	1	0.032	2
35		1.68	1	0.41	2
36		12.45	1	0.68	2
37		0.8	1	0.12	2
38		0.53	3	0.027	2

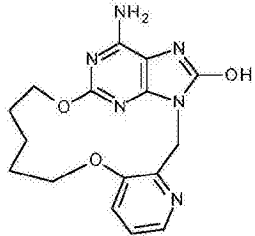
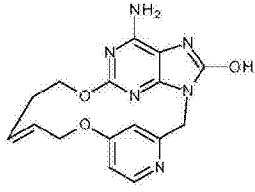
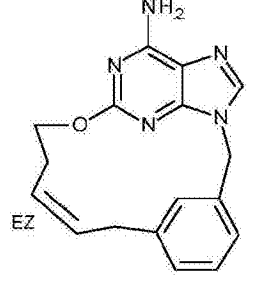
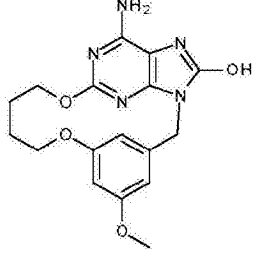
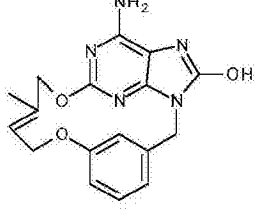
[0742]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
39		1.16	2	0.22	4
40		1.3	3	0.15	4
41		1.93	2	0.48	4
42		2.28	2	0.5	4
43		0.11	2	0.034	4

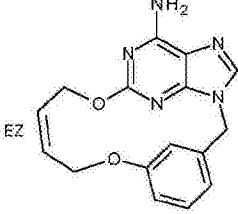
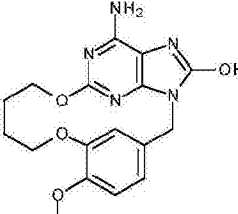
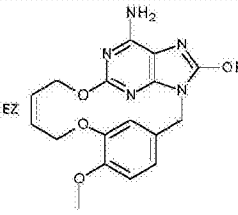
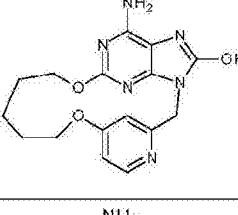
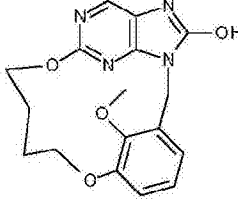
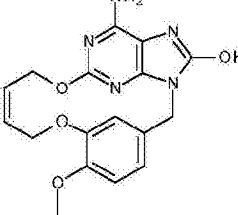
[0743]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
44		5.77	2	0.62	2
45		0.108	2	0.01	6
46		6.49	1	1.13	2
47		3.43	3	2.34	4
48		0.64	1	2.04	2
49		0.21	1	0.16	2

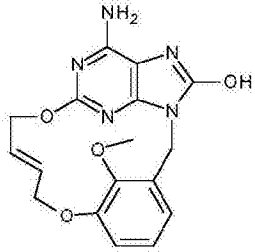
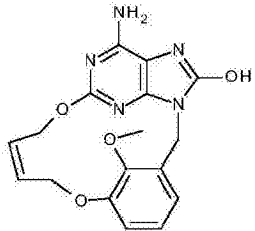
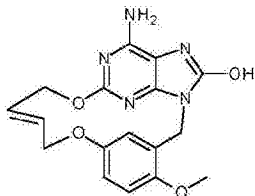
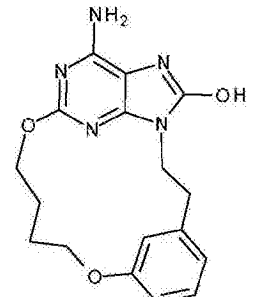
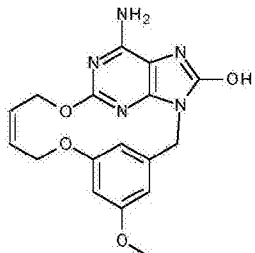
[0744]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
50		1.19	1	0.24	2
51		0.74	1	0.069	2
52		7.96	1	4.8	2
53		0.029	1	0.01	2
54		0.041	2	0.026	4

[0745]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μM)	n
55		>25	1	15.31	2
56		0.056	2	0.01	4
57		0.08	1	0.021	2
58		0.63	3	0.086	4
59		4.41	1	1.92	2
60		0.088	1	0.033	2

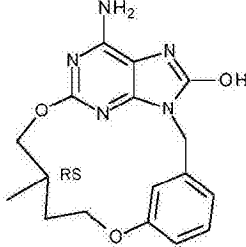
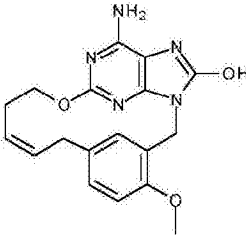
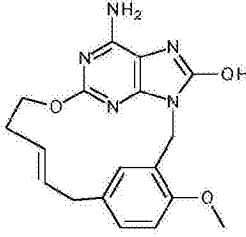
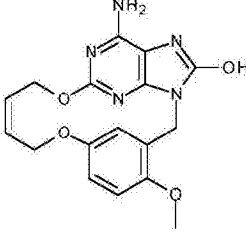
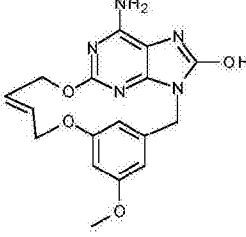
[0746]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
61		4.7	1	4.98	2
62		7.26	1	2.03	2
63		0.12	1	0.031	2
64		1.49	1	0.5	2
65		0.038	2	0.03	2

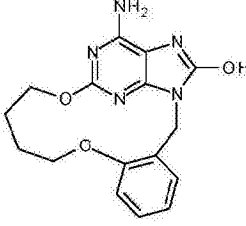
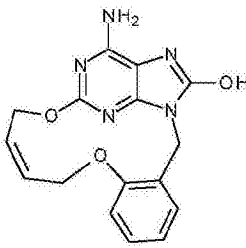
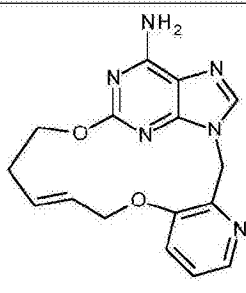
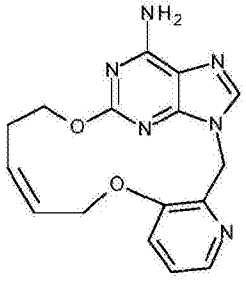
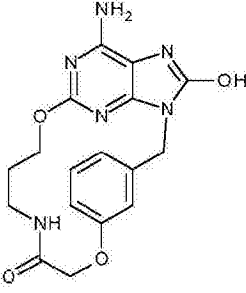
[0747]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
66		0.032	1	0.018	2
67		0.0024	1	0.0028	2
68		0.006	1	0.0057	2
69		0.2	1	0.039	2
70		0.15	1	0.04	2

[0748]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
71		0.12	1	0.04	2
72		0.018	1	0.0029	2
73		0.045	1	0.01	2
74		0.1	1	0.044	2
75		0.0068	1	0.0026	2

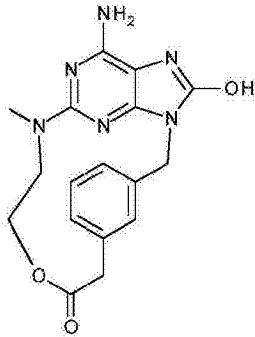
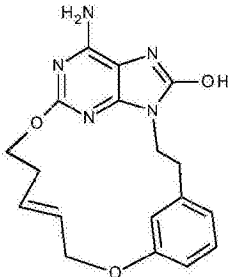
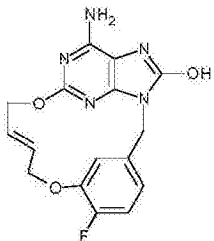
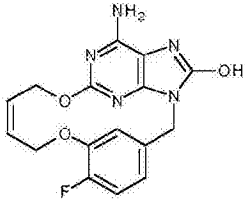
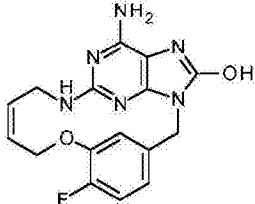
[0749]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
76		0.12	1	0.064	2
77		0.53	1	0.1	2
78		9.68	1	2 >25	2
79		2.34	1	1.78	2
80		0.041	3	0.087	4

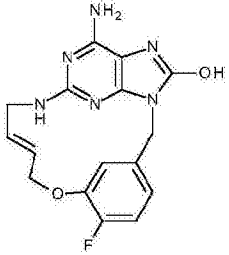
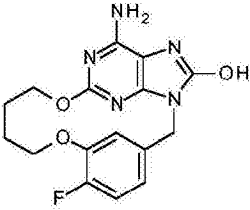
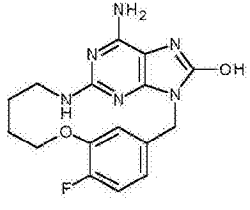
[0750]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
81		4.59	1	0.63	2
82		3.95	1		
83		> 25	1	2.66	4
84		3.4	1	0.51	2

[0751]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>lu</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
85		0.33	2	12.48	4
86		7.91	1	2.43	2
87		0.034	1		
88		0.11	1		
89		0.4	1		

[0752]

#	结构	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>lu</i> <i>c</i> (LEC; μM)	n
90		0.063	1		
91		0.14	1		
92		0.47	1		