

说明书

发明名称: 泛-KRAS抑制剂及其在医药上的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及式(I)化合物,或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐,以及它们的制备方法、药用组合物,及其作为治疗癌症药物的用途。

背景技术

[0002] 目前针对KRAS突变的药物研发是当前新药研究热点之一。KRAS基因是人类癌症中最常出现突变的致癌基因。据统计, KRAS基因突变出现在近90%的胰腺癌, 30-40%的结肠癌, 和超过30%的肺腺癌中。然而, 由于KRAS蛋白表面没有适于小分子抑制剂结合的口袋, 导致靶向KRAS的小分子药物开发曾经在40年里没有重大突破。直到近几年在研发人员的不懈努力下才有KRAS G12C抑制剂上市。

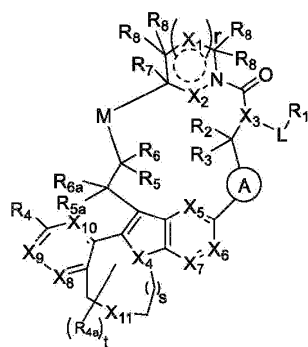
[0003] 在发现KRAS G12C抑制剂之后, 科学家们已经将目标转向其它KRAS突变体, 以及开发能够靶向多种、甚至全部KRAS突变体的泛KRAS(pan-KRAS)靶向疗法。泛KRAS靶向疗法具有治疗广泛患者群体的潜力, 包括携带KRAS G12D, G12V, G13D, G12R, G12A、G12S突变, 以及KRAS野生型扩增的癌症, 以及对KRAS G12C抑制剂产生耐药性的癌症。

[0004] 基于KRAS异常激活在癌症进展中的重要性和KRAS基因突变在人类癌症中的普遍性, 因此对于开发具有安全有效性的泛-KRAS抑制剂仍然有很大的未能满足的临床需求。

[0005] 发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种安全有效性的泛-KRAS抑制剂, 特别是用于治疗肠癌、肺癌、胰腺癌、胆管癌、胃癌等肿瘤的治疗的抑制剂。

[0007] 本发明提供一种通式(I)所示的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐:



(I)

[0008] 其中,

[0009] ○表示环中的键为单键或双键；

[0010] 每个 X_1 相同或不同，独立地选自 CR_{10} 、 $CR_{10}R_{10}$ 、N、 NR_{10} 、O、S或 $S(O)_{1-2}$ ；

[0011] X₂选自O、S、S(O)₁₋₂、N或NR₁₀;

[0012] X₃选自N或CR₁₀;

[0013] X₄选自CR₁₀或N;

[0014] X₅选自CR₁₁或N;

[0015] X₆选自CR₁₂或N;

[0016] X₇选自CR₁₃或N;

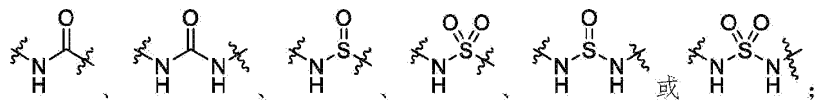
[0017] X_8 选自 CR_{14} 或N;

[0018] X₉选自CR₁₅或N;

[0019] X_{10} 选自 CR_{16} 或 N ;

[0020] X_{11} 选自 $C(R_{17})_2$ 、O或 NR_{17} ;

[0021] L选自



[0022] 环A选自C₅₋₁₄环烷基、5-14元杂环基、C₆₋₁₈芳基或5-18元杂芳基；其中，所述C₅₋₁₄环烷基、5-14元杂环基、C₆₋₁₈芳基或5-18元杂芳基任选地进一步被一个或多个R_a取代；或同一个原子上的两个R_a形成C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基，所述C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个R_b取代；

- [0023] R_1 选自H、羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 烯基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-3-14元杂环基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-5-18元杂芳基；其中，所述羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 烯基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-3-14元杂环基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-5-18元杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代，或同一个原子上的两个 R_a 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；
- [0024] R_2 选自H、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；
- [0025] R_3 选自H、卤素、氰基、氨基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基或 C_{1-6} 羟基烷基；
- [0026] 或者， R_2 和 R_3 连同所连接的原子一起形成羰基、 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；或同一个原子上的两个 R_b 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；
- [0027] R_4 选自H、羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-3-14元杂环基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-5-18元杂芳基；其中，所述羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-3-14元杂环基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-5-18元杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取

代；或同一个原子上的两个 R_a 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；

[0028] R_{4a} 选自H、卤素、氰基、氨基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基或 C_{1-6} 羟基烷基；其中，所述氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基或 C_{1-6} 羟基烷基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；或同一个原子上的两个 R_a 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；

[0029] 或者，两个 R_{4a} 与其所连接的原子一起形成羰基、 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；

[0030] R_5 选自H、卤素、氰基、氨基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基或 C_{1-6} 羟基烷基；

[0031] R_6 选自H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-14元杂环基、5-10元杂芳基或 C_{6-10} 芳基；其中，所述羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-14元杂环基、5-10元杂芳基或 C_{6-10} 芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

[0032] 或者， R_5 和 R_6 与其所连接的原子一起形成羰基、 C_{3-8} 环烷基或3-14元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-14元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

[0033] R_{5a} 和 R_{6a} 各自独立地是H、卤素、氰基、氨基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基或 C_{1-6} 羟基烷基；

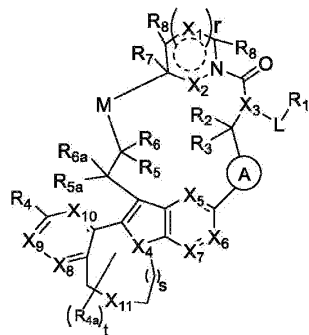
[0034] 或者， R_{5a} 和 R_{6a} 与其所连接的原子一起形成羰基、 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；

- [0035] R_7 选自不存在、H、卤素、氰基、氨基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-14元杂环基或5-10元杂芳基；
- [0036] R_8 选自不存在、H、卤素、氰基、氨基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基或 C_{1-6} 羟基烷基；
- [0037] 或者， R_7 和 R_8 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；
- [0038] 或者，两个 R_8 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；
- [0039] M 选自 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 亚杂烷基、 $-C(O)O-CH(R_9)-$ 、 $-C(O)NH-CH(R_9)-$ 或5-8元亚杂芳基； R_9 选自氢或甲基；
- [0040] 当 M 为 $-C(O)O-CH(R_9)-$ 或 $-C(O)NH-CH(R_9)-$ 时，其中的 $CH(R_9)$ 结合至 $-C(R_5R_6)-$ ；或
- [0041] R_6 和 R_9 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-14元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-14元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；
- [0042] R_{10} 选自H、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-8元杂环基或 C_{1-6} 卤代烷基；
- [0043] 或者， R_{10} 和 R_8 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；
- [0044] 或者，两个 R_{10} 与其所连接的原子一起形成羰基、 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；
- [0045] R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 分别各自独立的选自H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基；
- [0046] 或者，两个 R_{17} 与其所连接的原子一起形成羰基、 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；

- [0047] 或者, R_{13} 和 R_{4a} 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基; 其中, 所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;
- [0048] 或者, R_{16} 和 R_{5a} 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基; 其中, 所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;
- [0049] 或者, R_{17} 和 R_{4a} 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基; 其中, 所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;
- [0050] 或者, R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_4 和 R_{4a} 中的任意两者与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基; 其中, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;
- [0051] R_a 独立地选自不存在、H、羟基、氧代、氨基、亚氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- OR_b 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- SR_b 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_b)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $S(O)_{1-2}R_b$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $S(R_b)_5$ 、 $=C(R_b)_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14元杂环基)、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18元杂芳基); 其中, 所述氨基、亚氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14元杂环基)、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18元杂芳基)任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;
- [0052] 每个 R_b 独立地为H、卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基; 其中, 所述氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基任选地进一步被一个或多个H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 $-NHC_{1-3}$ 烷基、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$ 取代;
- [0053] 每个 R_c 各自独立地选自H、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8元杂环基或 C_{1-6} 卤代烷基;
- [0054] r 为1-3; 优选为1、2或3;
- [0055] s 为1-3, 优选为1、2或3;

[0056] t 为0-4, 优选为0、1、2、3或4, 更优选0-3。

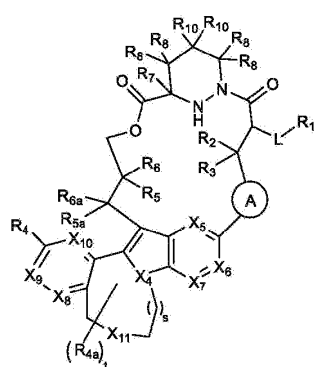
[0057] 一些实施方式中, 式(I)选自式(I-1):



(I-1)

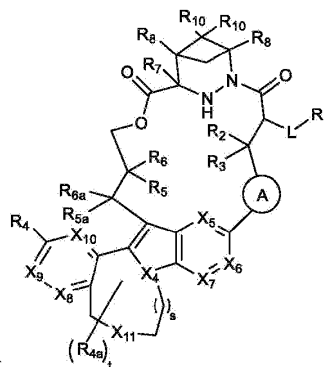
[0058] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 L 、 M 、环A、 r 、 s 、 t 如前述式(I)所定义。

[0059] 一些实施方式中, 式(I)选自式(II-1)或式(II-2):



(II-1)

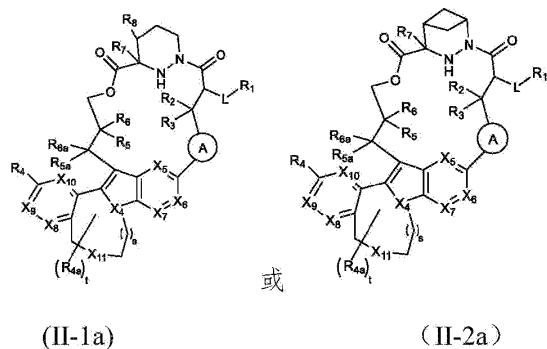
或



(II-2)

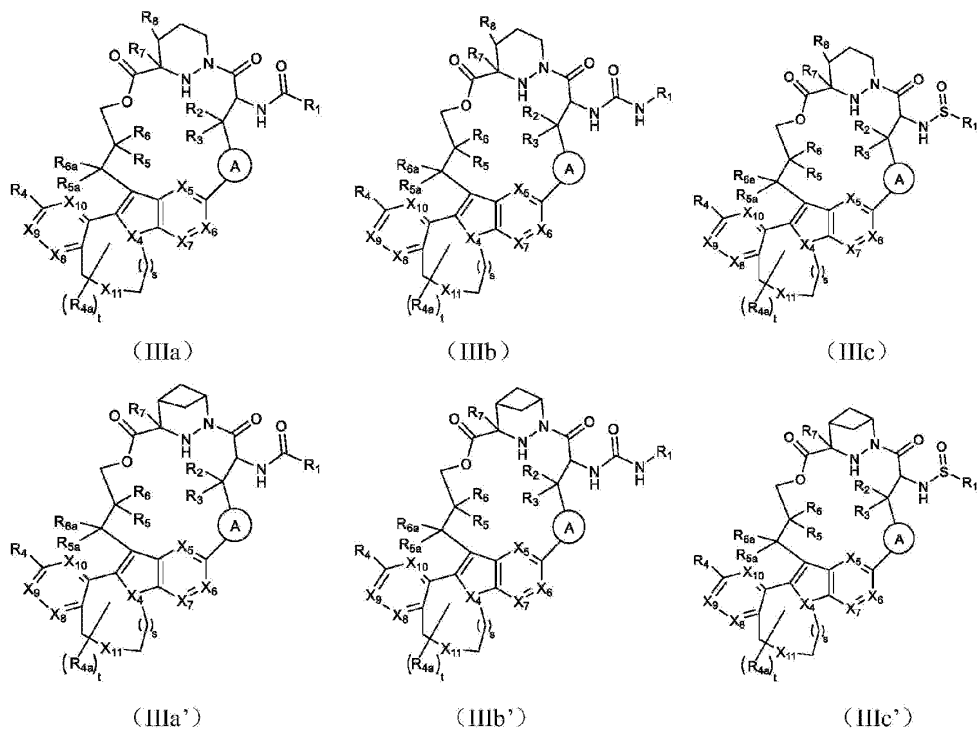
[0060] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 L 、环A、 s 、 t 如前述式(I)所定义。

[0061] 一些实施方式中, 式(I)选自式(II-1a)或式(II-2a):



[0062] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 L 、环A、 s 、 t 如前述式(I)所定义。

[0063] 一些实施方式中, 式(I)选自式(IIIa-IIIc)或(IIIa'-IIIc'):



[0064] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、环A、 s 、 t 如前述式(I)所定义。

[0065] 一些实施方式中, 式(I)中的环A选自 C_{6-18} 芳基或5-18元杂芳基; 其中, 所述 C_{6-18} 芳基或5-18元杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代, 所述 R_a 选自H、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基, 所述

C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆卤代烷氧基任选地进一步被一个或多个R_b取代,所述R_b选自H、卤素或C₁₋₆烷基。

[0066] 一些实施方式中,式(I)中的C₆₋₁₈芳基选自苯环。

[0067] 一些实施方式中,式(I)中的5-18元杂芳基选自噻唑环或噁唑环。

[0068] 一些实施方式中,式(I)中的X₄选自N。

[0069] 一些实施方式中,式(I)中的X₅选自CH或N。

[0070] 一些实施方式中,式(I)中的X₆选自CH或N。

[0071] 一些实施方式中,式(I)中的X₇选自CH或N。

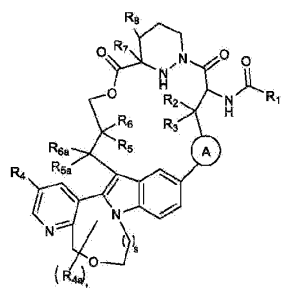
[0072] 一些实施方式中,式(I)中的X₈选自CH或N。

[0073] 一些实施方式中,式(I)中的X₉选自CH或N。

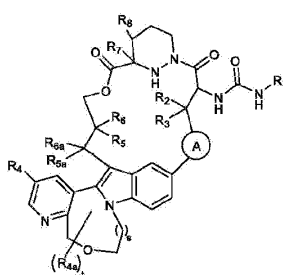
[0074] 一些实施方式中,式(I)中的X₁₀选自CH。

[0075] 一些实施方式中,式(I)中的X₁₁选自O。

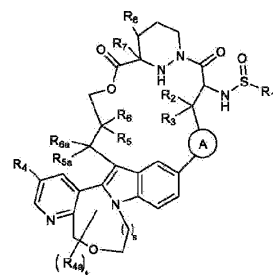
[0076] 一些实施方式中,式(I)选自式(IVa-IVc)或式(IVa'-IVc'):



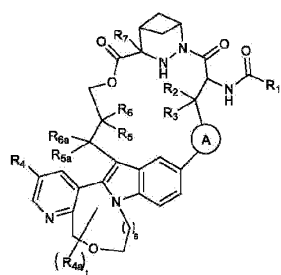
(IVa)



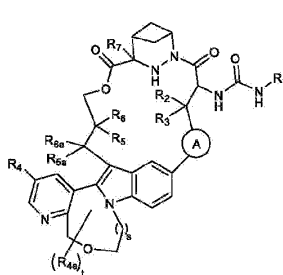
(IVb)



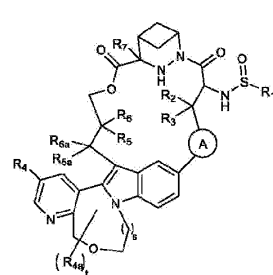
(IVc)



(IVa')



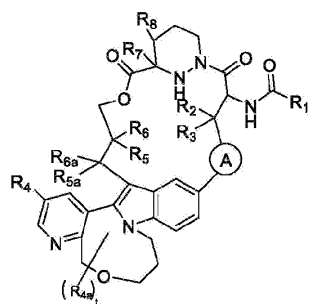
(IVb')



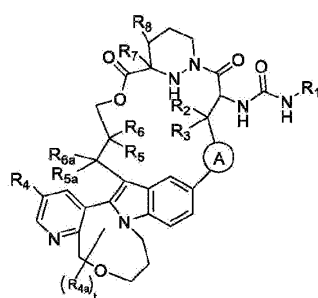
(IVc')

[0077] 其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R_{4a}、R_{5a}、R_{6a}、环A、s、t如前述式(I)所定义。

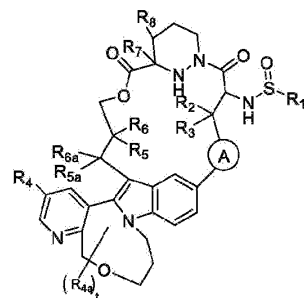
[0078] 一些实施方式中,式(I)选自式(IVa-1~IVc-1)或(IVa-1'~IVc-1'):



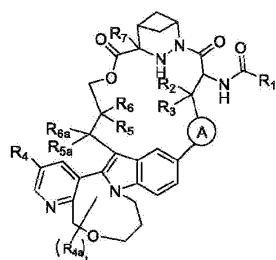
(IVa-1)



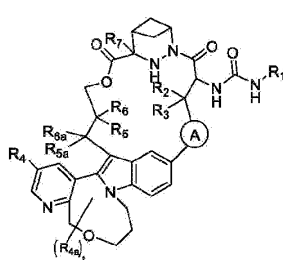
(IVb-1)



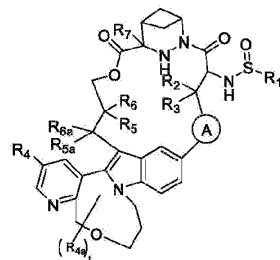
(IVc-1)



(IVa-1')



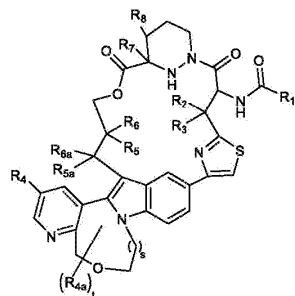
(IVb-1')



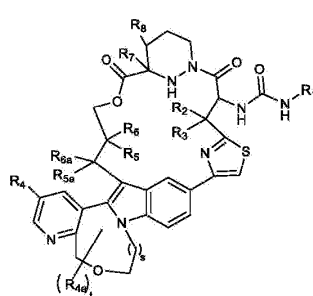
(IVc-1')

[0079] 其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R_{9a}、R_{5a}、R_{6a}、环A、t如前述式(I)所定义。

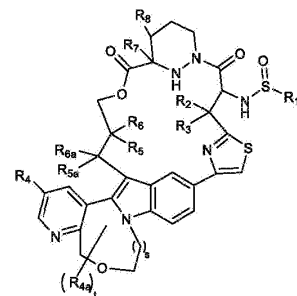
[0080] 一些实施方式中, 式(I)选自式(Va-Vc)或式(Va'-Vc'):



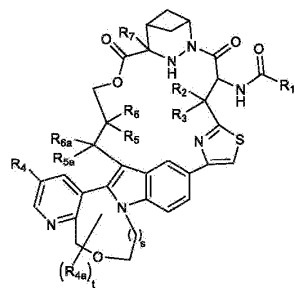
(Va)



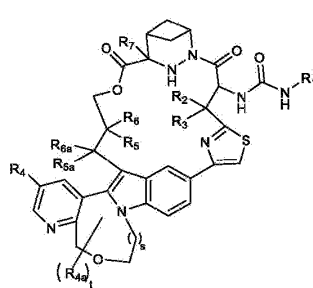
(Vb)



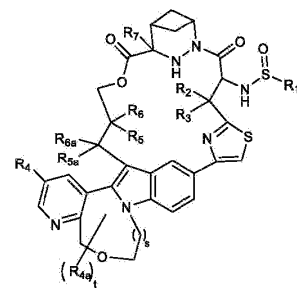
(Vc)



(Va')



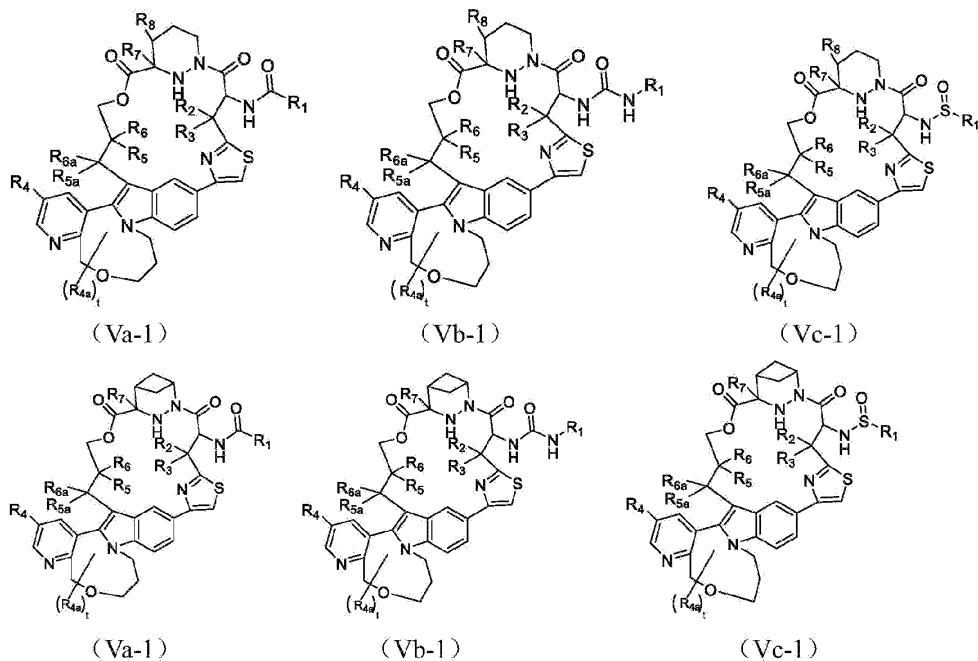
(Vb')



(Vc')

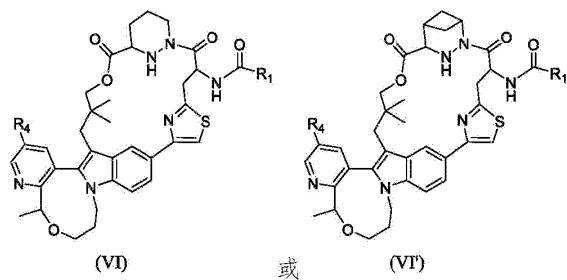
[0081] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、 s 、 t 如前述式(I)所定义。

[0082] 一些实施方式中, 式(I)选自式(Va-1~Vc-1)或式(Va-1'~Vc-1'):



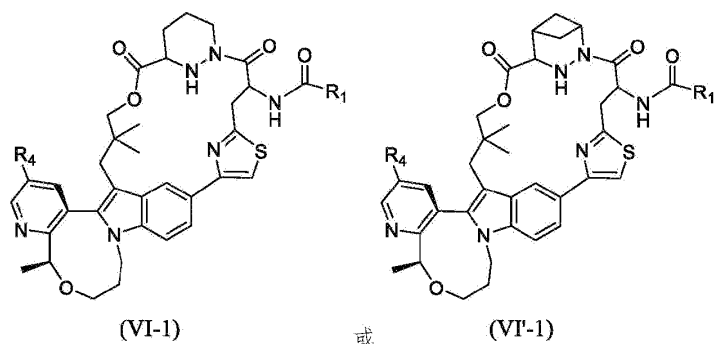
[0083] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、 t 如前述式(I)所定义。

[0084] 一些实施方式中, 式(I)选自为式(VI)或式(VI')所示结构:



[0085] 其中, R_1 、 R_4 如前述式(I)所定义。

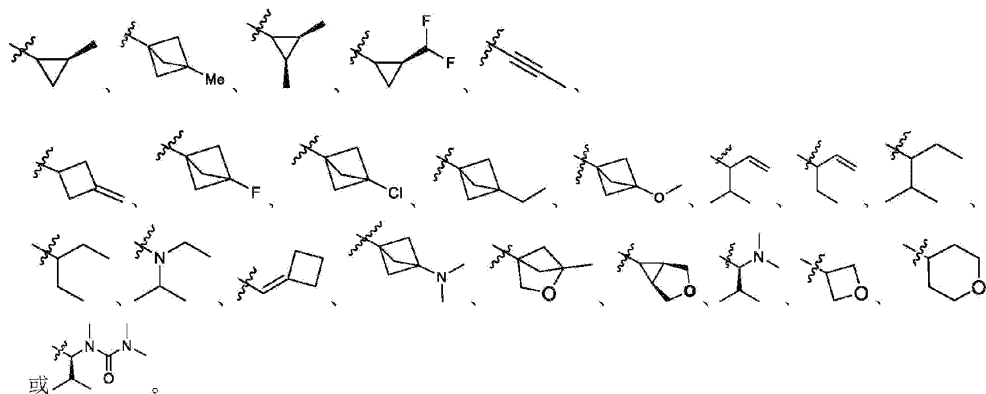
[0086] 一些实施方式中, 式(I)选自为式(VI-1)或式(VI'-1)所示结构:



[0087] 其中， R_1 、 R_4 如前述式(I)所定义。

[0088] 一些实施方式中，式(I)中的 R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-3-14元杂环基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 烯基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 炔基；其中，所述 C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-3-14元杂环基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 烯基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 炔基任选地进一步被一个或多个 R_4 取代，每个 R_c 各自独立地选自H、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；所述 R_4 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 $=C(R_b)_2$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_b)_2$ ，所述 R_b 选自H、卤素或 C_{1-6} 烷基；或同一个原子上的两个 R_4 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基。

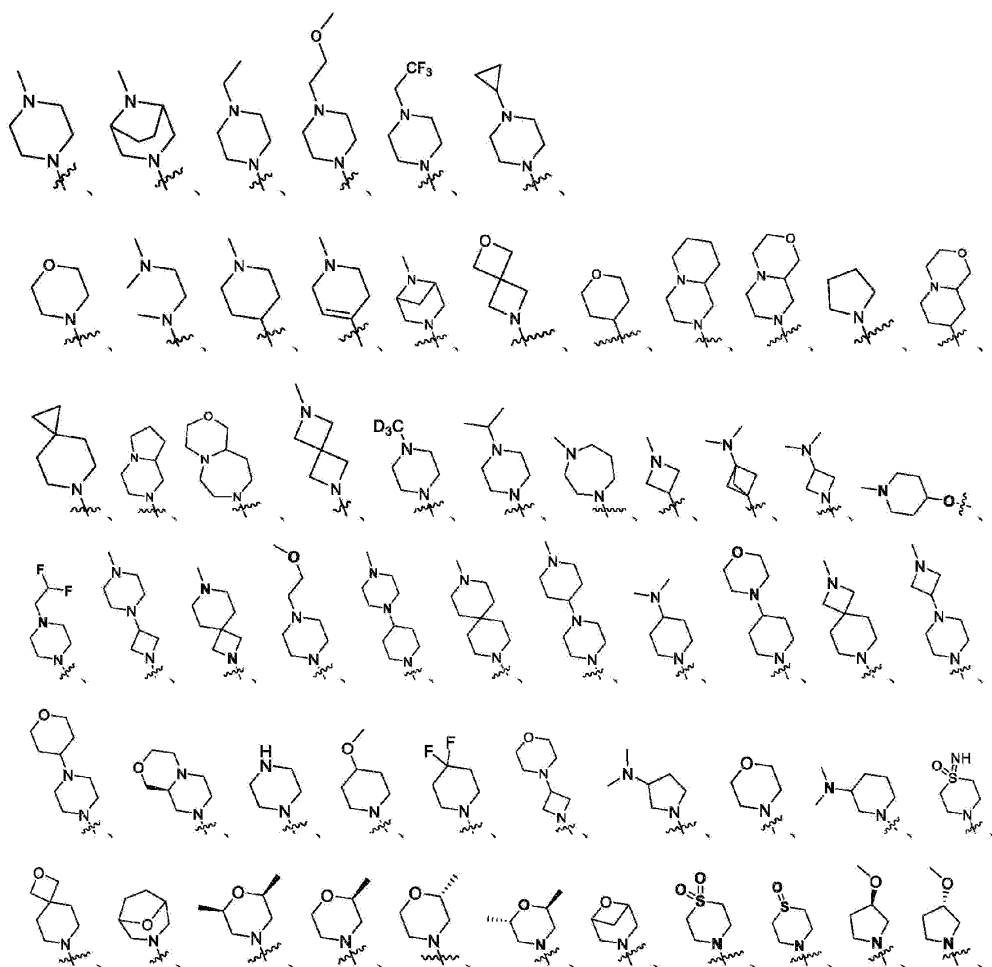
[0089] 一些实施方式中，式(I)中的 R_1 选自

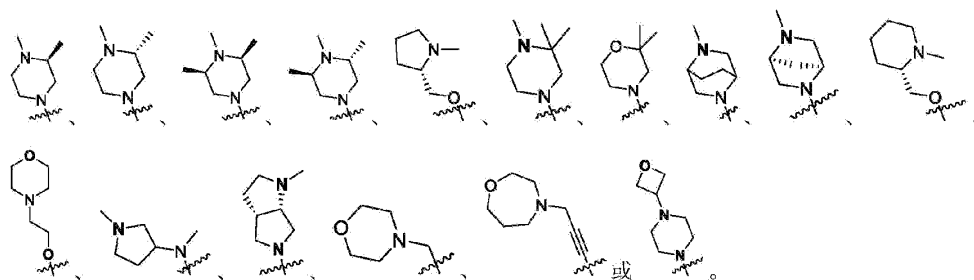


[0090] 一些实施方式中，式(I)中的 R_2 选自H。

[0091] 一些实施方式中，式(I)中的 R_3 选自H。

[0093] 一些实施方式中, 式(I)中的R₄选自





[0094] 一些实施方式中，式(I)中的 R_{4a} 选自H或 C_{1-6} 烷基。

[0095] 一些实施方式中，式(I)中的 R_5 选自H或 C_{1-3} 烷基。

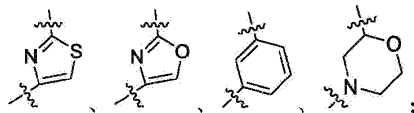
[0096] 一些实施方式中，式(I)中的 R_6 选自H或 C_{1-3} 烷基。

[0097] 一些实施方式中，式(I)中的 R_{5a} 选自H或 C_{1-3} 烷基。

[0098] 一些实施方式中，式(I)中的 R_{6a} 选自H或 C_{1-3} 烷基。

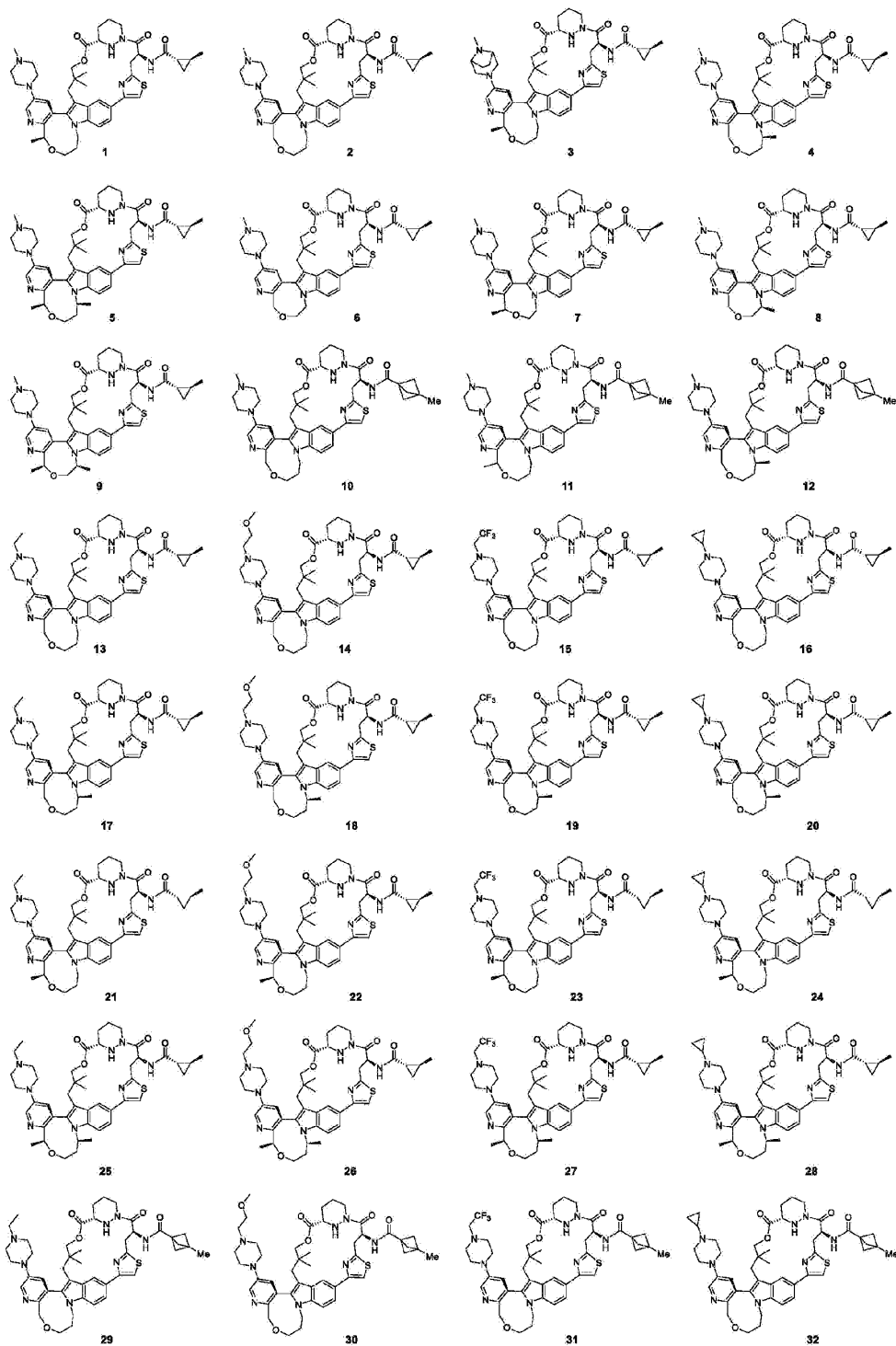
[0099] 一些实施方式中，式(I)中的 R_7 选自H或 C_{1-3} 烷基，优选为H。

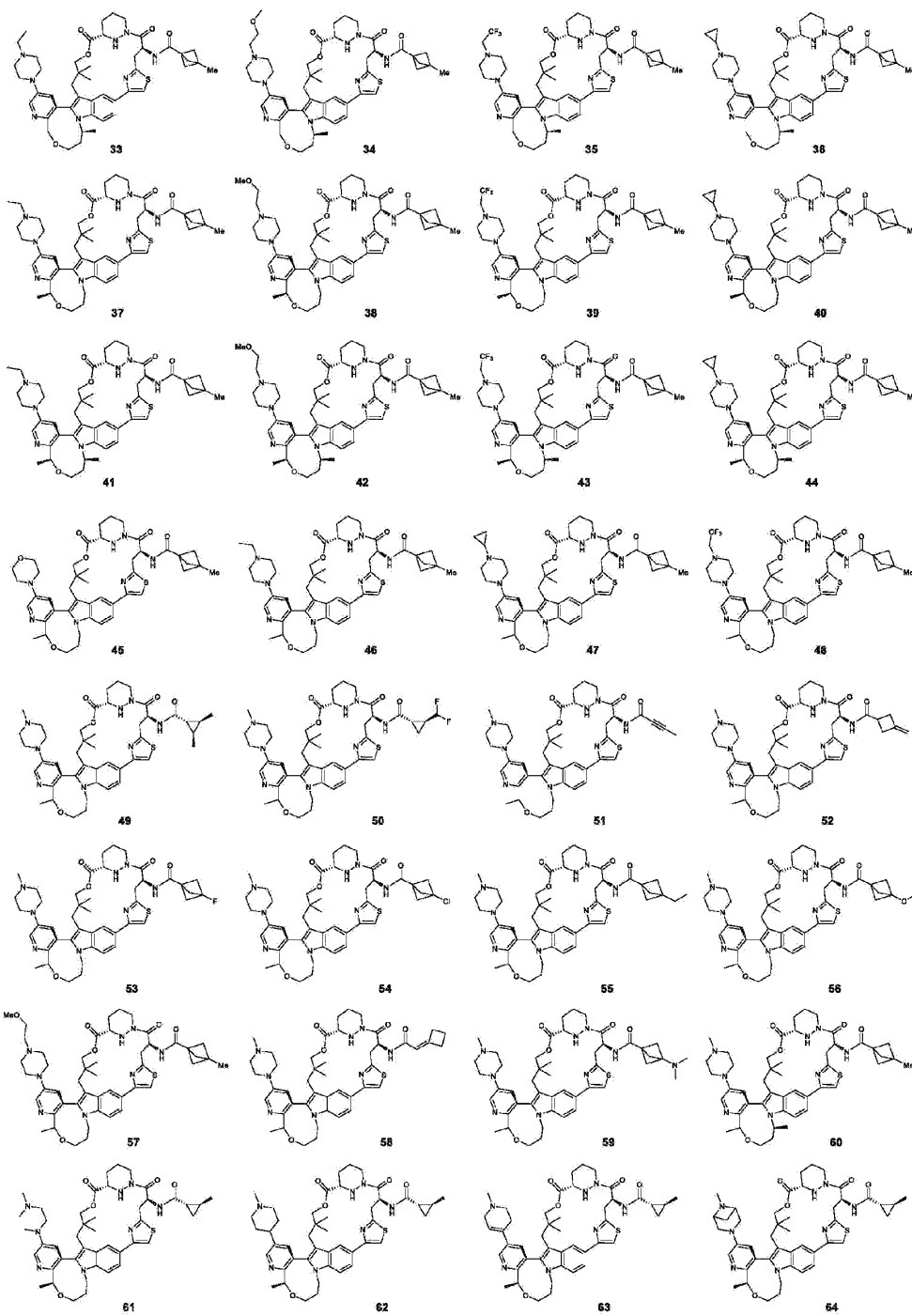
[0100] 一些实施方式中，式(I)中的 R_8 选自H或 C_{1-3} 烷基，优选为H。

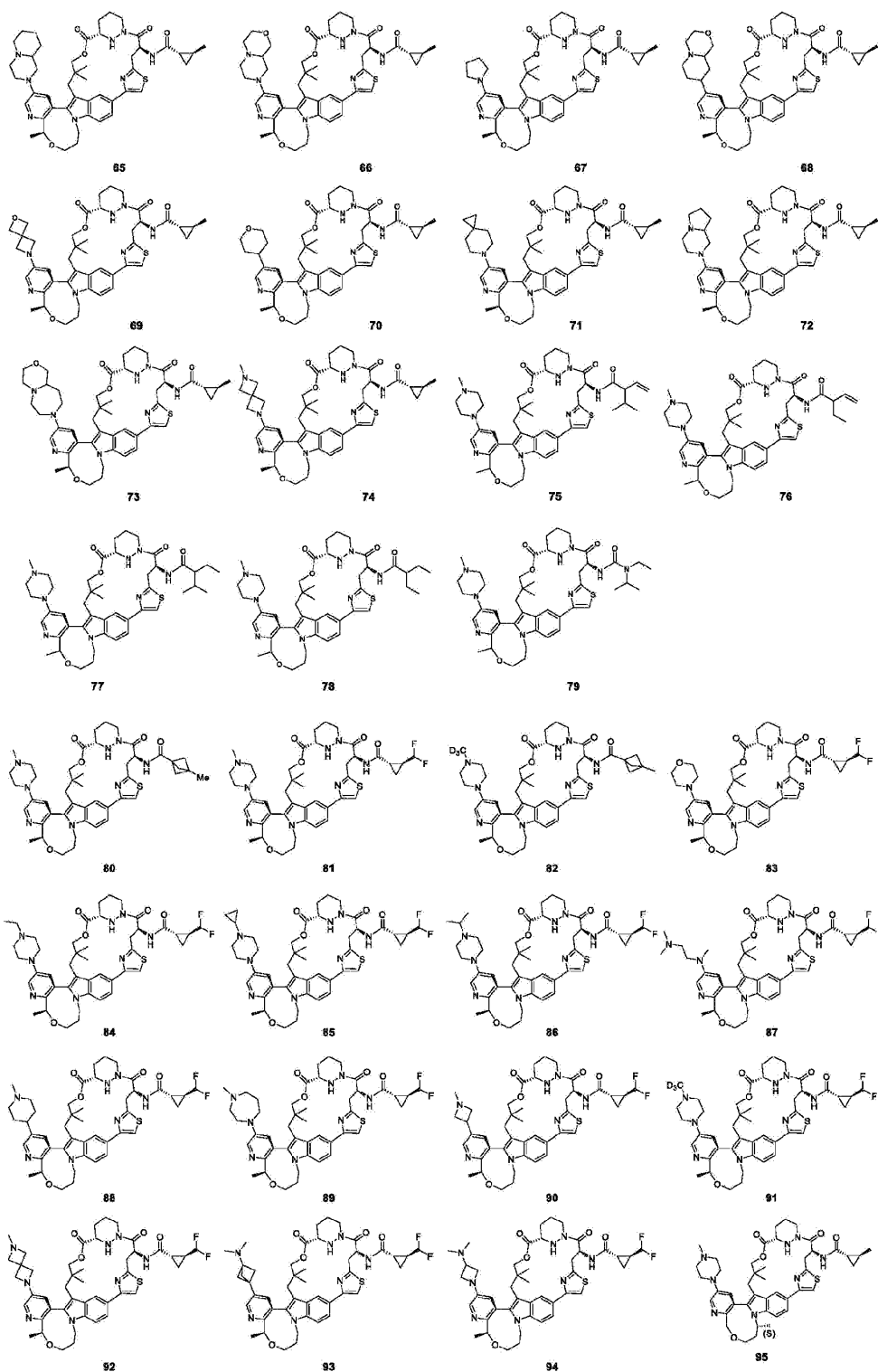
[0101] 一些实施方式中，式(I)中的环A选自  其中，

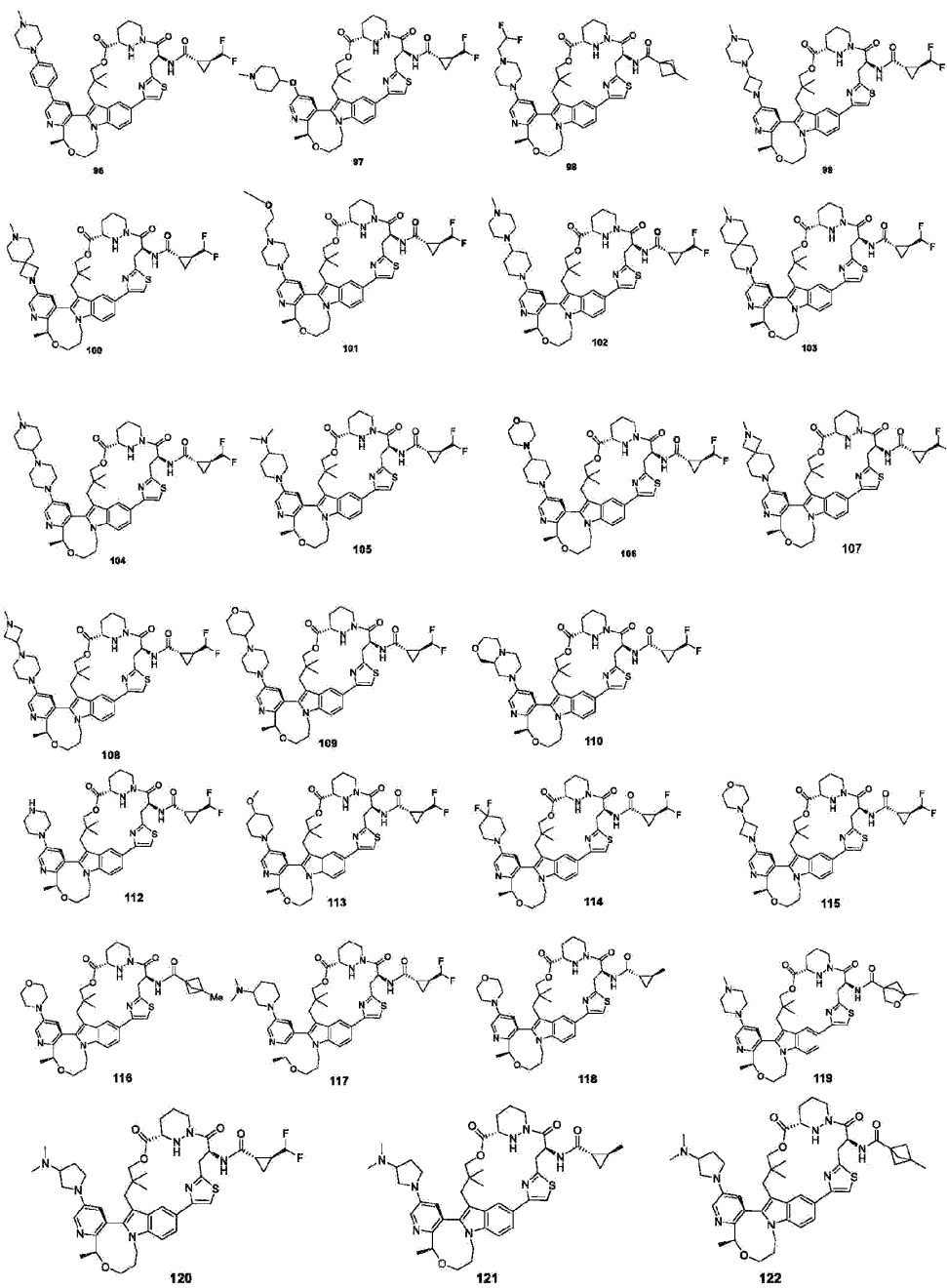
这些基团任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；或同一个原子上的两个 R_a 形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代。

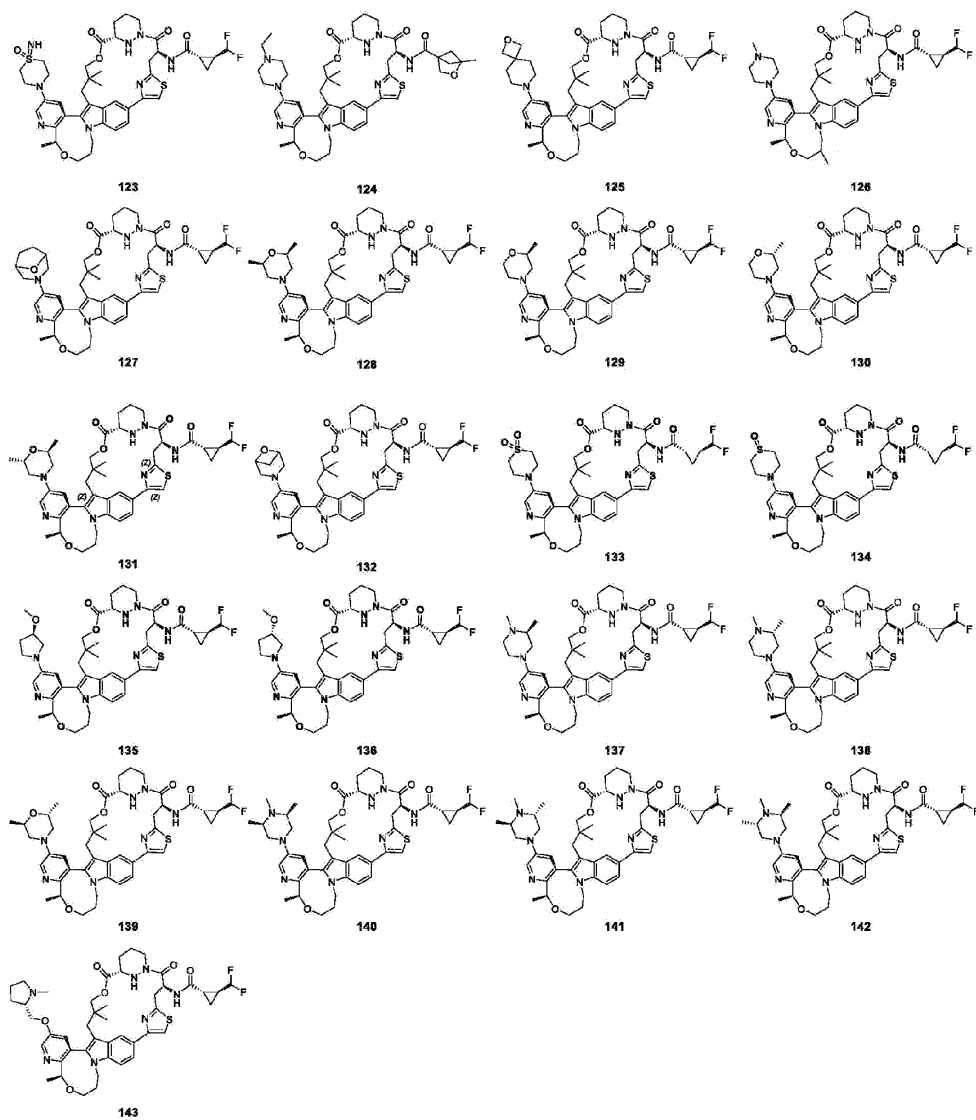
[0102] 一些实施方式中，式(I)所示的化合物选自下式化合物：

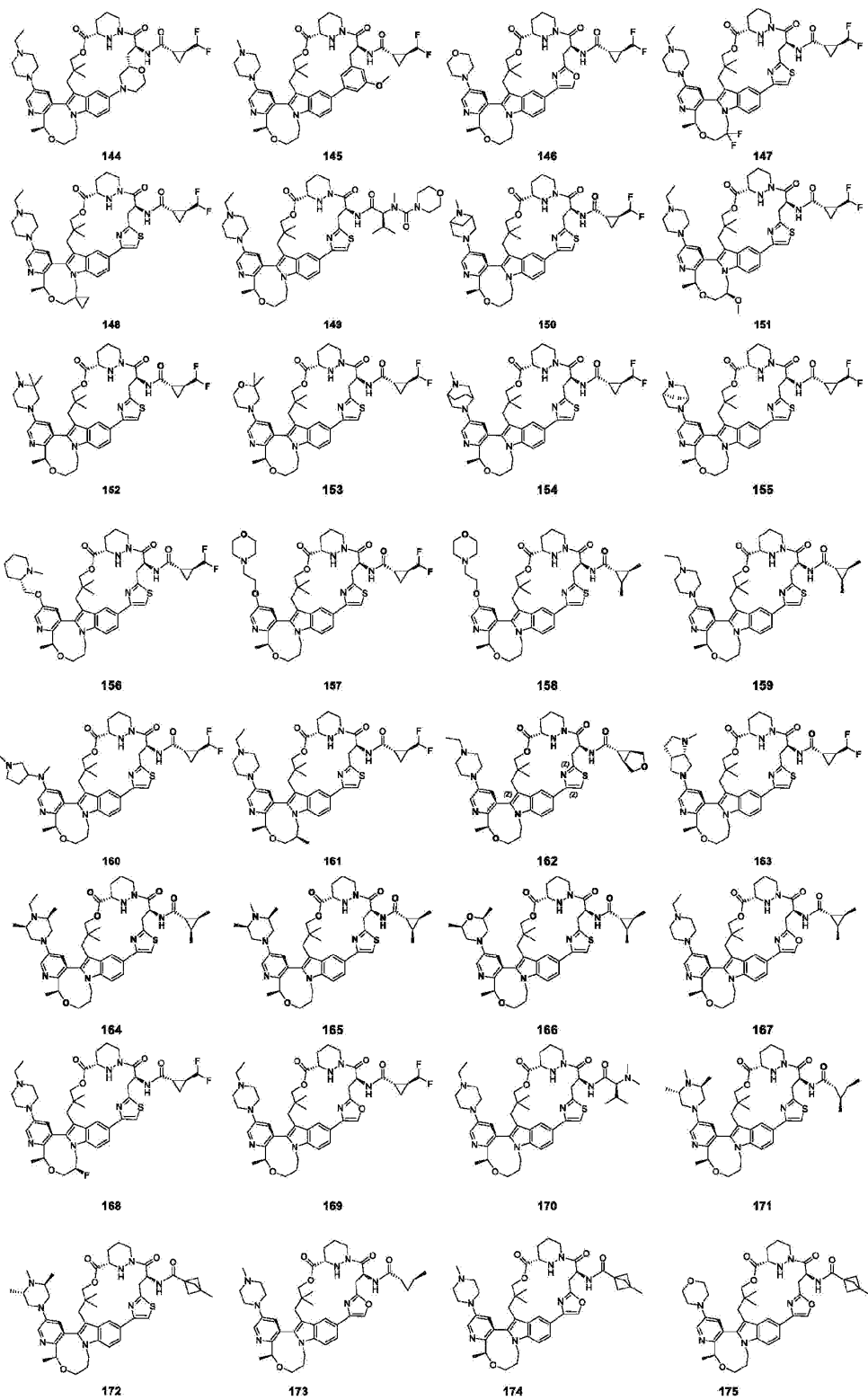


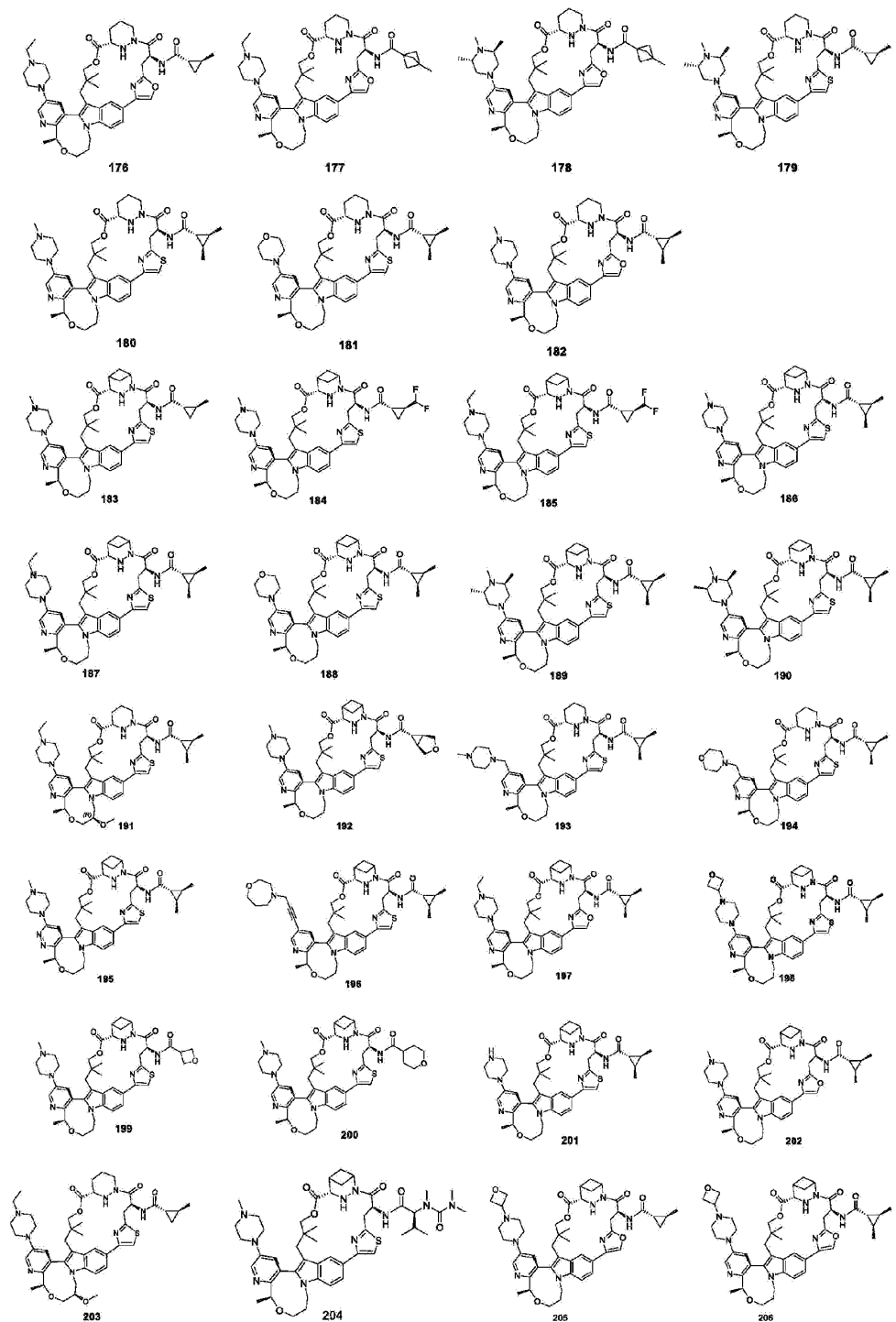












[0103] 本发明涉及KRas野生型和/或KRas的多种突变形式的抑制剂，例如KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变。具体而言，

本发明涉及抑制KRas野生型和/或KRas突变如G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H的活性化合物，药物组合物及其用途，优选为抑制G12C、G12D、G12V的活性化合物，药物组合物及其用途。

[0104] 本发明还提供了一种药物组合物，其中，所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种前述式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体或药用盐。

[0105] 本发明还提供了前述式(I)所示化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物，或药用盐或药物组合物在制备药物中的应用。

[0106] 本发明进一步提供了所述应用的优选技术方案：

[0107] 作为优选，所述应用为制备治疗和/或预防癌症药物中的应用。

[0108] 作为优选，所述应用为制备用于治疗由KRAS介导的疾病的药物的应用。作为优选，所述疾病是癌症。

[0109] 作为优选，所述癌症选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞瘤、头颈部肿瘤、肝胆管细胞瘤、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、徐旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

[0110] 本发明还提供了一种治疗和/或预防疾病的方法，包括向治疗对象施用治疗有效量的至少任意一种前述式(I)所示化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，或药物组合物。

[0111] 本发明还提供了一种治疗和/或预防由KRAS介导的疾病的方法，包括向治疗对象施用治疗有效量的至少任意一种前述式(I)所示化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，或药物组合物。

[0112] 本发明还提供了一种治疗癌症的方法，包括向治疗对象施用治疗有效量的至少任意一种前述式(I)所示化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，或药物组合物。

[0113] 作为优选，在上述方法中，所述KRAS介导的疾病是癌症。

- [0114] 作为优选,在上述方法中,所述的癌症选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞瘤、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、徐旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。
- [0115] 除非另有说明,所述结构通式中使用的一般化学术语具有通常的含义。
- [0116] 例如,除非另有说明,本发明所用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。
- [0117] 在本发明中,除非另有说明,“烷基”包括直链或支链的一价饱和烃基。例如,烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基等。类似的,“C₁₋₆烷基”中的“₁₋₆”是指包含有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链形式排列的基团。术语“亚烷基”是指二价烷基连接基团。亚烷基在形式上是指两个C-H键替换为亚烷基与化合物其余部分的连接点的烷烃。类似的,C₁₋₃亚烷基中的“C₁₋₃”是指含有1、2或3个碳原子的亚烷基,包括但不限于亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基或1,2-亚异丙基。
- [0118] “烷氧基”是指前述的直链或支链烷基的氧醚形式,即-O-烷基。
- [0119] 术语“卤代烷基”是指一个或多个H已经被卤素原子置换的烷基。
- [0120] 术语“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基的基团。
- [0121] 术语“氧代”或“氧代基”是指呈二价取代基形式的氧原子,其与C连接时形成羰基,其与杂原子连接时形成亚砜基或砜基或N-氧化物基团。
- [0122] 本发明中,除另有说明,术语“芳香环”、“芳香族环”或“芳香族杂环”即为具有芳香族特征(具有(4n+2)个非定域 π 电子,其中n为整数)的多不饱和环的碳环或杂环。
- [0123] 术语“芳基”,在本发明中,除非另有说明,是指未取代或取代的包括碳环的原子的单环或稠环芳香基团。优选C₆₋₁₂芳基,更优选芳基为C₆₋₁₀的单环或双环的芳香环基团。优选为苯基、萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环

烷基上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实例包括但不限于苯并环戊基。

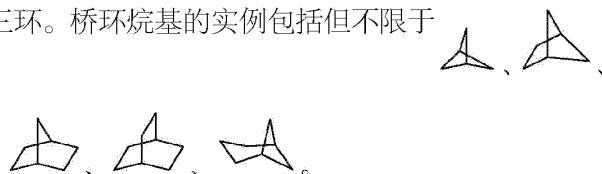
[0124] 术语“杂环基”是指具有至少一个含有杂环子的环化烷基或环化烯基的环系统，所述杂原子选自N、O和/或S。所述杂环基可以包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠合环、螺环、桥环等)。杂环基可以经由成环碳原子或成环杂原子与化合物其他部分相连接。优选3-14元杂环基，3-14元杂环基中的“3-14元”是指含有3-14个C、N、O或S的成环原子组成的杂环基；更优选3-8元杂环基。其中氮或硫杂原子可以选择性地被氧化，并且氮杂原子可以选择性地被季铵化。这些杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢恶唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷基和四氢恶二唑基。所述杂环基可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基。

[0125] 术语“杂芳基”，在本发明中，除非另有说明，是指具有至少一个杂原子的单环或多环(例如稠合双环)芳香族杂环，所述杂原子选自N、O和/或S，并且其中所述氮或硫杂原子可以选择性地被氧化，所述氮杂原子可以选择性地被季铵化。优选5-14元杂芳基，其中5-14元杂芳基中的“5-14元”是指含有5-14个C、N、O或S的成环原子组成的杂芳基。更优选的是5-10元杂芳基；更更优选的是5-6元杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、咪唑基、异恶唑基、恶唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基腺嘌呤、喹啉基或异喹啉基。所述杂芳基可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。

[0126] 术语“环烷基”是指具有至少一个环化烷基的环系统。优选C₃₋₁₂环烷基，其中的“C₃₋₁₂”是指环烷基可以具有3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个成环原子。更优选的是3-10元环烷基；更更优选的是3-8元环烷基或5-6元环烷基。环烷基可以包括单环和多环(例如具有2、3或4个稠合环、螺环、桥环等)。一些实

施例中环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基等；所述环烷基还可以稠合于芳基、杂环基或杂芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基。

[0127] 术语“桥环烷基”指5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为5至14元，更优选为5至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的实例包括但不限于



[0128] 术语“取代的”是指基团中的一个或多个氢原子分别被相同的或者不同的取代基所取代。典型的取代基包括但不限于卤素(F、Cl、Br或I)、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(S)R^1$ 、 $=NR^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-C(S)OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、氰基、硝基、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-O-S(O)_2OR^1$ 、 $-O-S(O)_2R^1$ 、 $-OP(O)(OR^1)(OR^2)$ ；其中 R^1 和 R^2 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施例中，取代基独立地选自包含 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、 $-SCH_3$ 、 $-SC_2H_5$ 、甲醛基、 $-C(OCH_3)$ 、氰基、硝基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、氨基、二甲基氨基、甲硫基、磺酰基和乙酰基的基团。

[0129] 当一个连接基团的数量为0时，比如 $-(CH_2)_0-$ 表示该连接基团为键。

[0130] 术语“药用盐”是指从药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。

[0131] 当本发明提供的化合物是酸时，可以从药学上可接受的无毒的碱，包括无机碱和有机碱，方便地制得其相应的盐。从无机碱衍生的盐包括铝、铵、钙、铜(高价和低价)、三价铁、亚铁、锂、镁、锰(高价和低价)、钾、钠、锌之类的盐。特别优选铵、钙、镁、钾和钠的盐。能够衍生成药学上可接受的盐的无毒有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺，也包括环胺及含有取代基的胺，如天然存在的和合成的含取代基的胺。能够成盐的其他药学上可接受的无毒有机碱，包括离子交

换树脂以及精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N',N'-二苄乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、异丙胺、赖氨酸，甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、氯普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0132] 当本发明提供的化合物是碱时，可以从药学上可接受的无毒的酸，包括无机酸和有机酸，方便制得其相应的盐。这样的酸包括，如，醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、草酸、丙酸、乙醇酸、氢碘酸、高氯酸、环己氨磺酸、水杨酸、2-萘磺酸、糖精酸、三氟乙酸、酒石酸和对甲苯磺酸等。较优地，柠檬酸、氢溴酸、甲酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。更优地，甲酸和盐酸。

[0133] 本发明化合物的药物前体包含在本发明的保护范围内。通常，所述药物前体是指很容易在体内转化成所需化合物的功能性衍生物。例如，本申请化合物的任何药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其它衍生物，其在向受体施用后能够直接或间接地提供本申请的化合物或其具有药学活性的代谢物或残基。

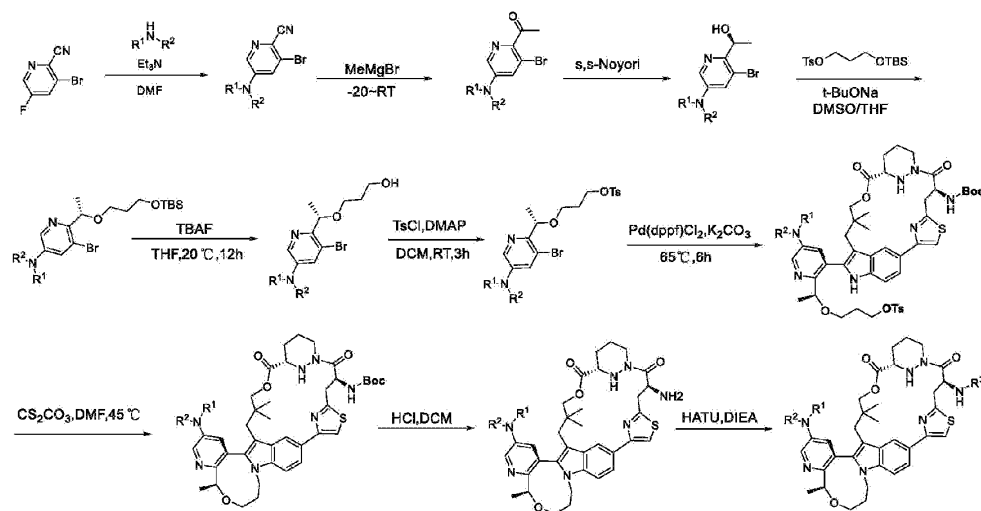
[0134] 本发明所述化合物可能含有一个或多个不对称中心，并可能由此产生非对映异构体和光学异构体。本发明包括所有可能的非对映异构体及其外消旋混合物、其基本上纯的拆分对映异构体、所有可能的几何异构体及其药用盐。

[0135] 当式(I)所示化合物存在互变异构体时，除非特别声明，本发明包括任何可能的互变异构体和其药用盐，及它们的混合物。

[0136] 当式(I)所示化合物用较重的同位素(例如氘)替代可能提供某些治疗优势，这是由于更大的代谢稳定性，例如增加体内半衰期或减少剂量要求。

[0137] 术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其药用盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

- [0138] 在本发明中，“一”、“一个”、“该”、“至少一个”和“一个或多个”可互换使用。因此，例如，包含“一种”药学上可接受的辅料组成的混合物可以被解释为表示该药物组合物包括“一种或多种”药学上可接受的辅料。
- [0139] 术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。
- [0140] 本发明的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。
- [0141] 给予本发明化合物或其药用盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌肉、皮下、静脉内给药。
- [0142] 术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用，可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗，包括：(a)抑制疾病的症状，即阻止其发展；或(b)缓解疾病的症状，即，导致疾病或症状退化。
- [0143] 术语“有效量”意指(i)治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。
- [0144] 合成方案



[0145] 其中,

[0146] R^1 或 R^2 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14元杂环基)或 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$; 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14元杂环基)或 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$ 任选地进一步被一个或多个 R_d 取代, 所述 R_d 独立地选自不存在、H、羟基、氧代基、氨基、亚氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_b)_2$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14元杂环基); 所述氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14元杂环基)任选地进一步被一个或多个 R_b 取代, 每个 R_b 独立地为H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0147] 或 R^1 和 R^2 连同其连接的原子形成3-14元杂环基, 所述3-14元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_d 取代;

[0148] R^3 选自H、羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 烯基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14元杂环基)、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18元杂芳基); 其中, 所述 C_{1-6} 羟基烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 烯基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14元杂环基)、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-

3亚烷基-(5-18元杂芳基)任选地进一步被一个或多个 R_a 取代,或同一个原子上的两个 R_a 形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元的杂环基,所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元的杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;

[0149] 每个 R_b 独立地为H、卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基;其中,所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基任选地进一步被一个或多个H、 C_{1-6} 烷氧基、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$;

[0150] 每个 R_c 各自独立地选自H、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0151] 本发明的式(I)化合物可按照上述合成方案中的一般方法进行合成。

附图说明

[0152] 图1为化合物1-6A的H-H NOESY谱。

[0153] 图2为化合物83的单晶X射线衍射分子绝对构型图。

[0154] 图3为化合物83的单晶X射线衍射分子立体结构椭球图。

[0155] 图4为化合物83的单晶X射线衍射沿c轴方向的晶胞堆积投影图。

具体实施方式

[0156] 为使上述内容更清楚、明确,本发明将用以下实施例来进一步阐述本发明的技术方案。以下实施例仅用于说明本发明的具体实施方式,以使本领域的技术人员能够理解本发明,但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中,未作特别说明的技术手段或方法等为本领域的常规技术手段或方法等。

[0157] 除非另有说明,本发明所有温度均指摄氏度。

[0158] 实施例中使用了下列缩略语:

[0159] EA: 乙酸乙酯;

[0160] PE: 石油醚;

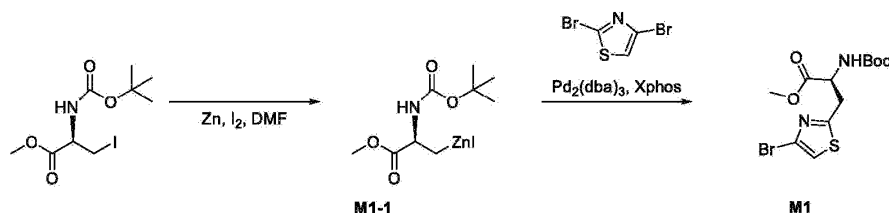
[0161] DCM: 二氯甲烷;

[0162] $LiBH_4$: 硼氢化锂;

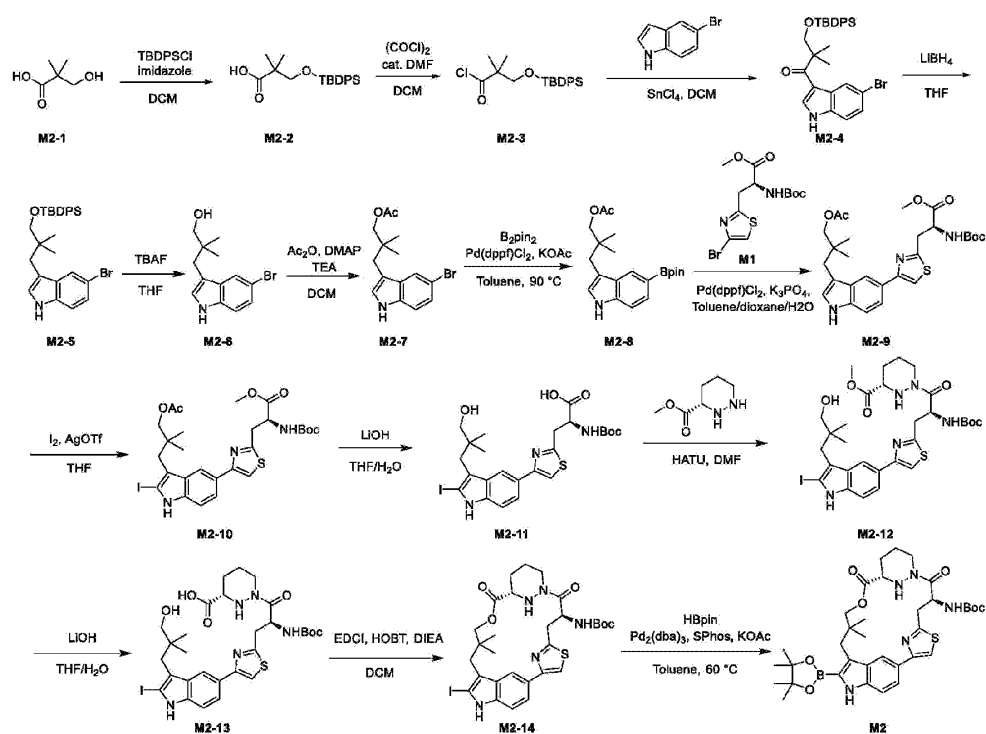
[0163] THF: 四氢呋喃;

- [0164] MeOH: 甲醇;
- [0165] EtOH: 乙醇;
- [0166] DMSO: 二甲基亚砷;
- [0167] DMF: N,N-二甲基甲酰胺;
- [0168] ACN: 乙腈;
- [0169] TFA: 三氟乙酸;
- [0170] TEA: 三乙胺;
- [0171] DIEA: N,N-二异丙基乙胺;
- [0172] $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$: 1,5-环辛二烯氯化铱二聚体;
- [0173] Dtbpy: 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶;
- [0174] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: 三(二亚苄基丙酮)二钯;
- [0175] XpHos: 2-(二环己基膦基)-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯;
- [0176] SpHos: 2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯;
- [0177] cataCXium A Pd G3: 甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II);
- [0178] AgOTf: 三氟甲烷磺酸银;
- [0179] TBDPSCl: 叔丁基二苯基氯硅烷;
- [0180] $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯;
- [0181] BINAP: 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦;
- [0182] NIS: 碘代丁二酰亚胺;
- [0183] B_2pin_2 或(Bpin) $_2$: 联硼酸频那醇酯;
- [0184] HOBt: 1-羟基苯并三唑;
- [0185] EDCI: 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺;
- [0186] TBAF: 四丁基氟化铵;
- [0187] DMAP: 4-二甲氨基吡啶;
- [0188] HATU: 苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐;
- [0189] Noyori catalyst(ss): (S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钪(II);

- [0190] ZnCl_2 : 氯化锌;
- [0191] TsCl : 对甲苯磺酰氯;
- [0192] CuBr_2 : 溴化铜;
- [0193] MeMgBr : 甲基溴化镁。
- [0194] 中间体M1的合成:



- [0195] 步骤1: 中间体M1-1的合成
- [0196] 将活化锌粉(31.79g), 碘(0.62g), 1/3的(R)-N-Boc-3-碘代丙氨酸甲酯(30.00g)加入到N,N-二甲基甲酰胺(150.00mL)中, 然后 N_2 置换条件下, 反应混合物升温至 40°C 继续反应1h, 然后再加入2/3的(R)-N-Boc-3-碘代丙氨酸甲酯(60.00g), 内温快速升温至 55°C , 然后降温至 40°C 继续反应1h。静置冷却, N_2 保护条件下, 上层清液经硅藻土过滤, 然后再用N,N-二甲基甲酰胺洗涤3次, 每次20mL, 合并滤液得到M1-1的N,N-二甲基甲酰胺溶液210mL直接进行下一步反应。
- [0197] 步骤2: 中间体M1的合成
- [0198] 在室温下, 将化合物将2,4-二溴噻唑(70.93g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.68g), XpHos(3.48g)加入到反应瓶中, 然后 N_2 保护条件下, 缓慢滴加入M1-1的N,N-二甲基甲酰胺溶液210mL, N_2 置换3次, 升温至 70°C 条件下, 继续反应2h。将反应液缓慢加入到1L饱和氯化铵中, 然后EA萃取3次, 每次500mL, 500mL饱和氯化钠洗涤1次, 加无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(PE: EA=95:5~80:20)分离得到目标中间体M1(47.64g, 产率53.60%)。ESI-MS m/z : 365.20, 367.22[M+H]⁺。
- [0199] 中间体M2的合成:



[0200] 步骤1：化合物M2-2的合成

[0201] 0℃下，向化合物M2-1(100g)和咪唑(115g)的DCM(2.5L)溶液中逐滴加入TBDPSCl(244g)，然后将体系置于室温搅拌1h。反应结束后向体系加入盐酸溶液(2N, 2.5 L)将水相中和至酸性，然后用适量DCM萃取两次。有机相合并后用氢氧化钠溶液(1N, 每次3L)洗涤3次后经无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物即为目标化合物M2-2(309g, 102%产率，粗产品)。

[0202] 步骤2：化合物M2-3的合成

[0203] 室温下，向化合物M2-2(200g)的DCM溶液(600mL)中加入DMF(0.43mL)，然后在搅拌的上述体系中缓慢滴加草酰氯(76mL)，将反应混合物移至40℃油浴中搅拌2h。反应结束后浓缩反应体系得到化合物M2-3(210g, 99%产率)直接用于下一步反应。

[0204] 步骤3：化合物M2-4的合成

[0205] 氮气氛围中0℃下，向化合物M2-3(210g)的二氯甲烷溶液(800mL)中逐滴加入SnCl₄(560mL, 1M/THF)，将反应液移至-10℃冷浴中搅拌30分钟。然后向反应体系逐滴加入5-溴吲哚(109.8g)的DCM溶液(560mL)，将反应液移至-10℃冷浴中

续搅拌15分钟。反应结束后向体系加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭体系，将反应体系中和至中性。继续搅拌反应体系10分钟，然后浓缩反应体系除去二氯甲烷，再加入适量乙酸乙酯进行萃取分液，水相再用乙酸乙酯萃取两次，有机相经合并后用饱和食盐水洗涤一次后用无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物用乙酸乙酯作溶剂打浆得到目标化合物M2-4(200g, 67%产率)。

[0206] 步骤4: 化合物M2-5的合成

[0207] 氮气氛围中0℃下，向化合物M2-4(194g)的四氢呋喃溶液(2L)溶液中分批加入LiBH₄(23.7g)，然后将反应置于66℃油浴中搅拌20h。反应结束后向体系逐滴加入甲醇淬灭反应，然后加入饱和食盐水和乙酸乙酯进行萃取分液，有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩，浓缩物经柱层析分离(0-10% EA/PE洗脱)得到目标化合物M2-5(145g, 77%产率)。

[0208] 步骤5: 化合物M2-6的合成

[0209] 向化合物M2-5(100g)的THF溶液(500mL)中加入TBAF(1M, 500mL)，然后将反应体系置于50℃油浴中搅拌12h。反应结束后浓缩反应体系，然后加入EA和水进行萃取分液，有机相再用水洗涤两次。有机相合并后经无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析分离(0-35% EA/PE洗脱)得到目标化合物M2-6(54g, 100%产率)。

[0210] 步骤6: 化合物M2-7的合成

[0211] 0℃下，向化合物M2-6(54g)，三乙胺(80mL)，DMAP(1.2g)的二氯甲烷溶液(300mL)中逐滴加入乙酸酐(18mL)，在0℃冰浴中继续搅拌10min。反应结束后向反应体系加入适量水，萃取分液后再用水洗涤有机相两次，有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩得到化合物M2-7(62g, 100%产率)直接用于下一步反应。

[0212] 步骤7: 化合物M2-8的合成

[0213] 向1L三口瓶中加入M2-7(40g)，(Bpin)₂(78.3g)，乙酸钾(30.3g)，PdCl₂(dppf)(9.0g)，以及400mL甲苯，将三口瓶置换氮气三次后移至90℃油浴中搅拌2h。反应结束后浓缩反应体系，浓缩物经柱层析分离(0-25% EA/PE洗脱)得到目标化合物M2-8(36g, 78%产率)。ESI-MS m/z: 372.3[M+H]⁺。

[0214] 步骤8: 化合物M2-9的合成

- [0215] 向1L三口瓶中加入M2-8(36g)，中间体M1(47g)，磷酸钾(51.5g)，PdCl₂(dppf)(7.1g)，以及210mL甲苯，70mL二氧六环，70mL水，将三口瓶置换氮气三次后移至70℃油浴中搅拌20h。反应结束后向反应体系加入适量水和EA，萃取分液后有机相再用饱和食盐水洗涤一次，有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩，浓缩物经柱层析分离(20–35% EA/PE洗脱)得到目标化合物M2-9(40g，78%产率)。ESI-MS m/z:530.3[M+H]⁺。
- [0216] 步骤9：化合物M2-10的合成
- [0217] 0℃下，向化合物M2-9(40g)的四氢呋喃溶液(400mL)中加入AgOTf(23.3g)，然后逐滴加入碘单质(19.2g)的四氢呋喃溶液(80mL)，继续在0℃冰浴中搅拌10min。反应结束后向体系加入适量硫代硫酸钠溶液淬灭反应，再往体系加入适量乙酸乙酯进行萃取分液，有机相用水和饱和食盐水各洗涤一次后经无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析分离(0–30% EA/PE洗脱)得到目标化合物M2-10(25g，51%产率)。ESI-MS m/z:656.3[M+H]⁺。
- [0218] 步骤10：化合物M2-11的合成
- [0219] 0℃下，向化合物M2-10(25g)的四氢呋喃溶液(180mL)/水(60mL)中加入氢氧化锂(2.7g)，移至室温搅拌12h。反应结束后向体系加入适量浓盐酸，将反应体系的pH调至5左右，然后加入适量乙酸乙酯进行萃取分液，有机相用水和饱和食盐水各洗涤一次后经无水硫酸钠干燥，浓缩得到目标化合物M2-11(23g，100%产率)。ESI-MS m/z:600.3[M+H]⁺。
- [0220] 步骤11：化合物M2-12的合成
- [0221] 0℃下，向化合物M2-11(26g)，(S)-叔丁基六氢哒嗪-3-羧酸甲酯(10.2g)，HATU(19.8)的DMF溶液(130mL)中加DIEA(25mL)，将反应液移至室温搅拌2h。反应结束后向体系加入适量EA和水进行萃取分液，水相再用适量EA萃取两次，有机相合并后用饱和食盐水洗涤一次后经无水硫酸钠干燥，浓缩物经柱层析分离(60% EA/PE洗脱)得到目标化合物M2-12(25g，79%产率)。ESI-MS m/z:726.4[M+H]⁺。
- [0222] 步骤12：化合物M2-13的合成

[0223] 0℃下,向化合物M2-12(26g)的THF溶液(240mL)中逐滴加入氢氧化锂(2.1g)的水溶液(80mL),将反应液移至室温搅拌30min。反应结束后向体系加入适量浓盐酸,将反应体系的pH调至6左右,然后加入适量乙酸乙酯进行萃取分液,有机相用水和饱和食盐水各洗涤一次后经无水硫酸钠干燥,浓缩得到目标化合物M2-13(25g, 99%产率)。ESI-MS m/z :712.5[M+H]⁺。

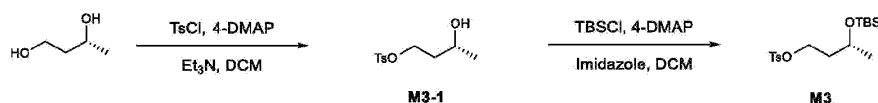
[0224] 步骤13: 化合物M2-14的合成

[0225] 0℃下,向化合物M2-13(25g), HOBt(14.2g), DIEA(35mL)的二氯甲烷溶液(2L)中加入EDCI(27.2g),将反应液移至室温搅拌4h。反应结束后向体系加入水进行萃取分液,有机相用水和饱和食盐水各洗涤一次后经无水硫酸钠干燥,浓缩,浓缩物经柱层析分离(0-50% EA/PE洗脱)得到目标化合物M2-14(18.3g, 75%产率)。ESI-MS m/z :694.4[M+H]⁺。

[0226] 步骤14: 化合物M2的合成

[0227] 向250mL三口瓶中加入M2-14(10g), Sphos(1.8g), Pd₂(dba)₃(1.6g), 乙酸钾(5.0g), 以及100mL甲苯,然后将三口瓶置换氮气三次,移至0℃冰浴中搅拌,接着将频哪醇硼烷(15.7mL)加入反应体系,然后将反应体系置于60℃油浴中搅拌4h。反应结束后向反应体系加入适量饱和氯化铵淬灭反应,然后加入EA进行萃取分液,有机相再用水洗涤两次,饱和食盐水洗涤一次,有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩,浓缩物经柱层析分离(0-40% EA/PE洗脱)得到目标化合物M2(9.7g, 97%产率)。ESI-MS m/z :694.5[M+H]⁺。

[0228] 中间体M3的合成:



[0229] 步骤1: 化合物M3-1的合成

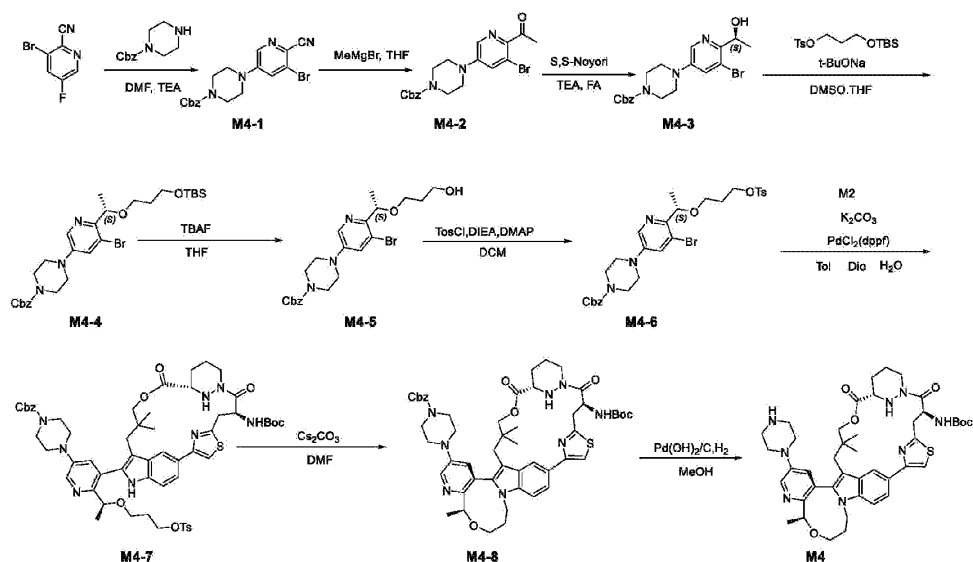
[0230] 将化合物(S)-(+)-1,3-丁二醇(5.00g)、三乙胺(11.60mL)和4-DMAP(0.14g)依次加入到DCM(60.00mL)溶液中, N₂保护条件下,降温至-20℃,缓慢滴加入溶于DCM(60.00mL)的TsCl(11.63g)溶液,滴加过程持续2h;然后保温-25~-20℃保温反应3h,然后再回温至室温反应18h。反应结束后向反应液中加入100mL水淬灭反应,然后DCM 50mL萃取三次,饱和氯化钠50mL洗涤两次,合并有机相浓

干得到粗品，粗品柱层析(PE: EA=95:5~80:20)分离得到无色液体即为目标化合物M3-1(9.50g, 70.09%产率)。ESI-MS m/z :245.32[M+H]⁺。

[0231] 步骤2: 化合物M3的合成

[0232] 室温下，向化合物M3-1(9.50g)、4-DMAP(0.24g)、咪唑(6.62g)加入到DCM(80.00mL)中，然后N₂保护条件下，缓慢加入叔丁基二甲基氯硅烷(8.79g)室温反应2h；反应结束后向反应液中加入100mL水淬灭反应，然后DCM 50mL*3萃取，饱和氯化钠50mL*2洗涤，合并有机相浓缩得到粗品，粗品经柱层析(PE: EA=95:5~80:20)分离得到无色液体即为目标化合物M3(13.80g, 98.97%产率)。ESI-MS m/z :359.43[M+H]⁺。

[0233] 中间体M4的合成:



[0234] 步骤1: 化合物M4-1的合成

[0235] 将3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(25.00g,124.38mmol)，苄基-1-哌嗪碳酸酯(30.14g,136.82mmol)，DMF(150.00mL)加入到500mL三口瓶中，氮气保护，0℃滴加三乙胺(25.93mL,186.57mmol),室温反应2h,倒入冰水中，搅拌30min,抽滤，水洗，抽干，固体用PE打浆，得化合物M4-1(46.50g,93.17%)。ESI-MS m/z :402.23, [M+H]⁺。

[0236] 步骤2: 化合物M4-2的合成

- [0237] 将化合物M4-1(46.50g,115.89mmol),四氢呋喃(465.00mL)加入到1L三口瓶中,氮气保护,-25℃滴加甲基溴化镁(108.16mL,3.00mol/L,324.48mmol),滴毕,-20℃反应2h,倒入冰的氯化铵水溶液中,用1N HCl调节pH=3,搅拌10min,用碳酸钠调节pH=8,EA萃取,食盐水洗涤,干燥,旋干,柱层析分离(PE:EA=4:1)得化合物M4-2(44.00g, 90.77%)。ESI-MS m/z:419.26, [M+H]⁺。
- [0238] 步骤3: 化合物M4-3的合成
- [0239] 将三乙胺(23.26mL,167.35mmol),加入到100ml三口瓶中,氮气保护,0℃滴加甲酸(7.70g,167.35mmol),滴毕,加入Noyori catalyst(ss)(1.06g,1.67mmol),0℃搅拌10min,加入化合物M4-2(14.00g,33.47mmol),室温反应48h,旋干,加入EA,食盐水洗涤,干燥,旋干,柱层析分离PE:EA 2:1得化合物M4-3(14.00g,75.00%)。ESI-MS m/z:421.32, [M+H]⁺。
- [0240] 步骤4: 化合物M4-4的合成
- [0241] 向250mL的三口烧瓶中,依次加入化合物M4-3(4000.00mg,9.52mmol),3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(9837.02mg,28.55mmol),DMSO(100.00mL),THF(20.00mL),冰水浴冷却,分批加入叔丁醇钠(2286.46mg,23.79mmol),撤去冰水浴,室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后,反应液加入到乙酸乙酯和冷的饱和氯化铵的水溶液中,淬灭,然后乙酸乙酯萃取,合并有机相,用盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化(PE~PE/EA=75/25),最终得到目标化合物M4-4(2630mg,微黄色油状物)。ESI-MS m/z:592.27,594.27[M+H]⁺。
- [0242] 步骤5: 化合物M4-5的合成
- [0243] 250mL的单口烧瓶中,加入化合物M4-4(6159.00mg,10.39mmol),四丁基氟化铵(50.00mL)(1.0mol/Lin THF),氮气保护,室温搅拌反应过夜。LC-MS监测反应完成后,乙酸乙酯稀释反应液后,依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化铵水溶液、食盐水,洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化(PE/EA=90/10~75/25),最终得到目标产物M4-5(4820mg,浅棕黄色粘稠物),ESI-MS m/z:478.09, 480.06, [M+H]⁺。
- [0244] 步骤6: 化合物M4-6的合成

[0245] 250mL的单口烧瓶中,依次加入化合物M4-5(4820.00mg,10.08mmol), DCM(75.00mL), DIEA(4.16mL,25.19mmol), DMAP(123.10mg,1.01mmol),分批加入TosCL(2305.07mg,12.09mmol),室温搅拌反应。反应1小时后,补加DMAP(1354.05mg,11.08mmol), TosCL(2305.07mg,12.09mmol),继续搅拌反应。LC-MS监测反应完成后,二氯甲烷稀释反应液后,依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化铵水溶液、食盐水,洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化(PE/EA=90/10~75/25),最终得到目标化合物M4-6(4650mg,微黄棕色粘稠物),ESI-MS m/z :632.16, 634.14, $[M+H]^+$ 。

[0246] 步骤7: 化合物M4-7的合成

[0247] 向250mL的三口烧瓶中,依次加入化合物M4-6(4650.00mg,7.35mmol), M2(509.9.10mg,7.35mmol), 甲苯(75.00mL), 二氧六环(25.00mL), 水(25.00mL), K_2CO_3 (2539.95mg,18.38mmol), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (600.31mg,0.74mmol), 氮气保护, 油浴保温60~65℃反应。LC-MS监测反应完成后,乙酸乙酯稀释反应液,饱和碳酸氢钠水溶液,饱和氯化铵水溶液,洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化(DCM/MeOH=500/15),最终得到目标化合物M4-7(8320mg,微黄色泡沫状固体)。

[0248] 步骤8: 化合物M4-8的合成

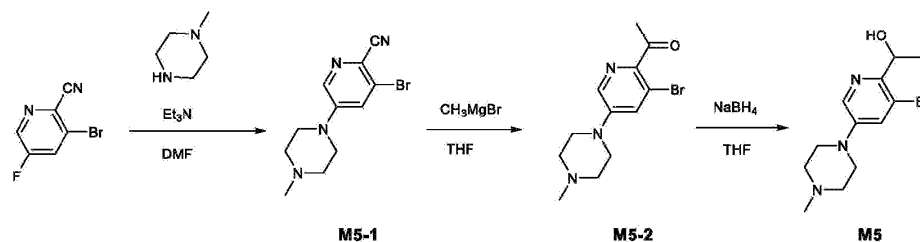
[0249] 向500mL的单口烧瓶中,依次加入化合物M4-7(8228.00mg,7.35mmol), DMF(100.00mL), Cs_2CO_3 (4790.01mg,14.70mmol), 氮气保护, 油浴加热, 保温60~65℃反应。LC-MS监测反应完成后,将反应混合物过滤,收集滤液,冰水浴冷却,滴加入冰水,有类白色固体粉末析出。过滤,收集滤饼,乙酸乙酯溶解后,依次用水、盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化(DCM/MeOH=50/1),最终得到目标化合物M4-8(6760mg,微黄色泡沫状固体)。ESI-MS m/z :947.61, $[M+H]^+$ 。

[0250] 步骤9: 化合物M4的合成

[0251] 向500mL的单口烧瓶中,依次加入化合物M4-8(6760.00mg,7.14mmol), MeOH(110.00mL), 氮气置换,加入 $Pd(OH)_2/C$ (4009.14mg,10%,2.85mmol),然后氮气置换后,用氢气球置换,保氢气氛围,保室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成

后，将反应混合物过滤，收集滤液，浓缩至干，硅胶柱层析分离纯化(DCM~DCM/MeOH=85/15)，最终得到目标化合物M4(4270mg，米黄色泡沫状固体)。ESI-MS m/z :813.54, $[M+H]^+$ 。

[0252] 中间体M5的合成：



[0253] 步骤1：化合物M5-1的合成

[0254] 将5-溴-3-氟-2-吡啶甲腈(25.00g)，N-甲基哌嗪(13.70g)依次加入到DMF(125.00mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴条件下，缓慢分批次加入三乙胺(22.50mL)，室温反应2h；反应结束后将然后缓慢分批次加入到500mL冰水中，有白色固体析出，然后水500mL*3打浆，过滤，真空干燥得到目标化合物M5-1(30.60g，87.50%产率)。ESI-MS m/z :281.2,283.2 $[M+H]^+$ 。

[0255] 步骤2：化合物M5-2的合成

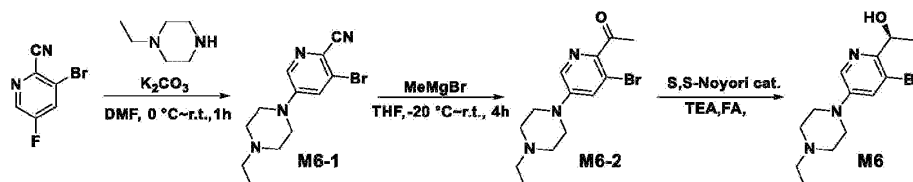
[0256] 将化合物M5-1(30.60g)加入到THF(300.00mL)中，然后 N_2 保护条件下，控温 $-25 \sim -15^\circ\text{C}$ ，缓慢分批次加入甲基溴化镁(108.90mL,3.00mol/L)，控温 $-20 \sim -10^\circ\text{C}$ 反应2h；反应结束后将反应液缓慢加入到800mL(1M HCl)淬灭反应，然后再加入饱和碳酸氢钠调节pH至8~9，再用DCM(200ml*3)萃取，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，有机相浓缩得到粗品，粗品经柱层析(DCM: MeOH=97:3~88:12)分离纯化得到目标化合物M5-2(17.90g，55.16%产率)。ESI-MS m/z :298.2,300.2 $[M+H]^+$ 。

[0257] 步骤3：化合物M5的合成

[0258] 将化合物M5-2(7.80g)加入到THF(80.00mL)和MeOH(20.00mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴条件下，缓慢分批次加入 NaBH_4 (1.29g)，冰水浴继续控温 $0 \sim 10^\circ\text{C}$ 反应1h，反应结束后向反应液中加入1M HCL100 mL淬灭反应(淬灭有大概25%左右的络合物)，然后加热回流解离目标产物，然后加入饱和碳酸钠溶液调节

pH至9~10, 然后EA 60mL*4萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠洗涤, 有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM: MeOH=97:3~88:12)分离得到目标化合物M5 (7.00g, 89.14%产率)。ESI-MS m/z : 300.2, 302.2[M+H]⁺。

[0259] 中间体M6的合成:



[0260] 步骤1: 化合物M6-1的合成

[0261] 将化合物3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(99.0g, 492.5mmol), 碳酸钾(102.1g, 738.8mmol)加入600mLDMF中, 降温至0°C, 然后缓慢加入乙基哌嗪(67.5g, 591.1mmol), 室温搅拌1h。LC-MS监测反应完成后, 反应液倒入3L碎冰中, 搅拌下析出固体, 过滤, 固体用水洗涤(500ml*3), 然后将固体用1000mL DCM溶解, 盐水洗涤3次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩直接用下一步反应。得目标化合物M6-1(132.9g)。ESI-MS m/z : 295.05, 297.05[M+H]⁺。

[0262] 步骤2: 化合物M6-2的合成

[0263] 将化合物M6-1(134.0g, 453.9mmol)溶于2100mL四氢呋喃中, 降温至-30°C, 然后滴加MeMgBr(453ml, 1362mmol), 滴完后, 保温0~5°C反应4h。LC-MS监测反应完成后, 将反应液加入至2.5L的1N稀盐酸中淬灭, 搅拌半个小时, 然后加入固体碳酸氢钠将体系pH调节至7~8, 加入乙酸乙酯萃取(1000ml*2), 合并有机相, 并用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相得到粗品, 即目标化合物M6-2(132.0g), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 312.02, 314.11[M+H]⁺。

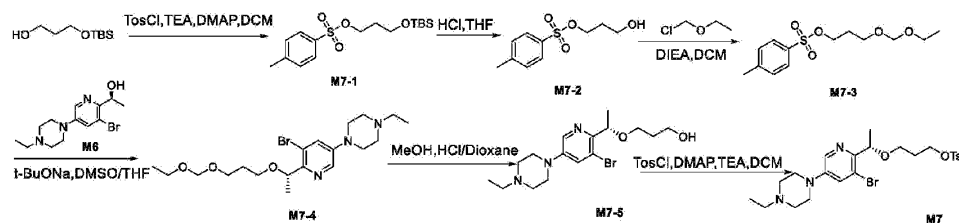
[0264] 步骤3: 化合物M6的合成

[0265] 将三乙胺(868mL, 6246mmol)加入2000mL三口烧瓶中, 氮气保护, 降温至0°C, 然后将甲酸(31.4g, 832mmol)慢慢加入, 再将(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钆(II)(10.5g, 16.6mmol)加入, 40°C反应15min, 降至室温, 将化合物M6-2(130g, 416mmol)加入, 室温反应64h。LC-MS监测反应完成后, DCM稀释反应液, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅

胶柱层析分离纯化，得目标化合物M6(109g)。ESI-MS m/z :314.03,316.07[M+H]⁺

。

[0266] 中间体M7的合成：



[0267] 步骤1：化合物M7-1的合成

[0268] 向3L的三口烧瓶中，依次加入化合物3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-丙醇(200.00g,1050.67mmol)，二氯甲烷(1000.00mL)，三乙胺(292.08mL,2101.34mmol)和4-二甲氨基吡啶(6.42g,52.53mmol)。0℃下分批加入对甲苯磺酰氯(210.32g,1103.20mmol)，室温搅拌5小时。TLC监测反应完成，二氯甲烷稀释反应液，再倒入饱和NH₄Cl溶液中淬灭。有机层水洗，饱和食盐水洗涤，最后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩，静置冷却析出固体杂质，加入石油醚过滤，滤饼石油醚冲洗。滤液减压浓缩得到目标产物M7-1(327.00g)。

[0269] 步骤2：化合物M7-2的合成

[0270] 向3L的三口烧瓶中，依次加入M7-1(367.00g,1065.18mmol)，四氢呋喃(1000.00mL)，0℃下滴加入浓盐酸(44.38mL,12.00mol/L,532.59mmol)。室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，反应液倒入冰水中淬灭，加入乙酸乙酯萃取，有机层用饱和NaHCO₃洗涤稀，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩，经柱层析纯化得到目标产物M7-2(180.00g)。

[0271] 步骤3：化合物M7-3的合成

[0272] 向3L的三口烧瓶中，依次加入M7-2(151.20g,656.59mmol)，二氯甲烷(800.00mL)，N,N-二异丙基乙胺(173.62mL,1050.54mmol)，氮气保护下降至0℃滴加入氯甲基乙醚(97.47mL,1050.54mmol)。室温搅拌2小时。LC-MS监测有原料剩余，补加N,N-二异丙基乙胺(32.55mL,196.98mmol)和氯甲基乙醚(18.27mL,196.98mmol)。室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，二氯甲烷稀释反应液，反应液倒入水中淬灭，有机层水洗，饱和食盐水洗涤两次，有机层减压浓缩。再用乙酸

乙酯溶解，经饱和食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥。有机层中加入活性炭(40 g)，搅拌1小时。过滤，滤饼用乙酸乙酯冲洗。滤液减压浓缩得到目标产物M7-3 (169.1g)。

[0273] 步骤4：化合物M7-4的合成

[0274] 向500mL的三口烧瓶中，依次加入中间体M6(17.70g,56.33mmol)，二甲基亚砜(130.00mL)，四氢呋喃(26.00mL)，M7-3(16.24g,56.33mmol)。10℃下分批加入叔丁醇钠(8.12g,84.49mmol)，室温搅拌5小时。LC-MS监测有原料剩余，补加M7-3(21.12g,73.23mmol)和叔丁醇钠(7.04g,73.23mmol)。室温搅拌12小时。LC-MS监测反应完成，反应液倒入冰水中淬灭。乙酸乙酯萃取两次，有机层饱和食盐水洗涤三次，无水硫酸干燥。减压浓缩得到目标产物M7-4(30.0g)。ESI-MS m/z :430.2[M+H]⁺。

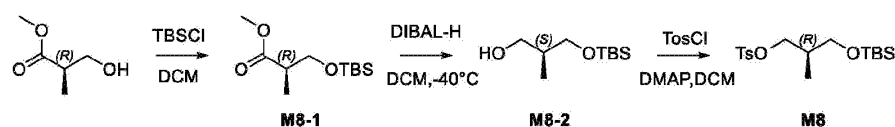
[0275] 步骤5：化合物M7-5的合成

[0276] 向500mL的单口烧瓶中，依次加入M7-4(30.00g,69.71mmol)，甲醇(150.00mL)。0℃下加入盐酸(4M in dioxane)(90.00mL)，室温搅拌4小时。LC-MS监测反应完成，减压浓缩，加入水和二氯甲烷反萃，水层用饱和NaHCO₃调至pH=8-9，二氯甲烷萃取，有机层饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到目标产物M7-5(21.7g)。ESI-MS m/z :372.2[M+H]⁺。

[0277] 步骤6：化合物M7的合成

[0278] 向500mL的三口烧瓶中，依次加入M7-5(20.70g,55.60mmol)，二氯甲烷(100.00 mL)，4-二甲氨基吡啶(0.34g,2.78mmol)，和三乙胺(15.46mL,111.20mmol)。0℃下分批加入对甲苯磺酰氯(13.78g,72.28mmol)，室温搅拌4小时。LC-MS监测反应完成，二氯甲烷稀释反应液。水洗，有机层用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩，经柱层析纯化得到目标产物M7(21.9g)。ESI-MS m/z :526.2[M+H]⁺。

[0279] 中间体M8的合成：



[0280] 步骤1: 化合物M8-1的合成

[0281] 将化合物(-)-甲基-D-BATA-羟基异丁酸酯(5.00g)、咪唑(5.76g)依次加入到DCM(50.00mL)溶液中, N₂保护条件下, 降温至-0℃, 缓慢滴加TBSCl(7.66g), 然后室温反应4h。反应结束后向反应液中加入100mL氯化铵淬灭反应, 然后乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠50mL洗涤, 旋干粗品柱层析分离得到无色液体即为目标化合物M8-1(9.70g, 98.62%产率)。ESI-MS m/z:233.15[M+H]⁺。

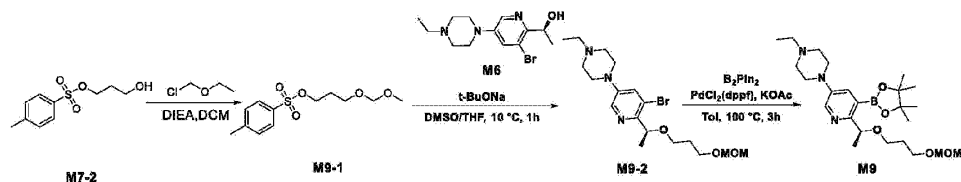
[0282] 步骤2: 化合物M8-2的合成

[0283] 将化合物M8-1(4.0g)溶解于THF(40ml)中, 降温-40度滴加DIBAL-H(51.64ml, 1M/正己烷), 滴毕, 保温-40℃搅拌3小时。加入水(20ml), 淬灭反应, 水相用DCM萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过柱分离得到目标化合物M8-2(2.28g, 64.81%产率)。ESI-MS m/z:205.38[M+H]⁺。

[0284] 步骤3: 化合物M8的合成

[0285] 室温下, 向化合物M8-2(2.28g)、4-DMAP(2.18g), 加入到DCM(80.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 缓慢加入叔丁基二甲基氯硅烷(2.76g), 室温反应过夜。应结束后的反应液中加入100mL水淬灭反应, 然后DCM 50mL萃取3次, 饱和氯化钠50mL洗涤两次, 合并有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得目标化合物M8(3.26g, 81.50%产率)。ESI-MS m/z:359.57[M+H]⁺。

[0286] 中间体M9的合成:



[0287] 步骤1: 化合物M9-1的合成

[0288] 向3L的三口烧瓶中, 依次加入M7-2(5.70g,24.75mmol), 二氯甲烷(80.00mL), N,N-二异丙基乙胺(8.62mL,49.50mmol), 氮气保护下降至0℃滴加入氯甲基甲醚(2.23mL,29.70mmol)。室温搅拌5小时。LC-MS监测反应完成, 二氯甲烷稀释反应液, 反应液倒入水中淬灭, 饱和盐水洗涤两次, 有机层减压浓缩经柱层析纯化得到目标产物M9-1(3.6g)。

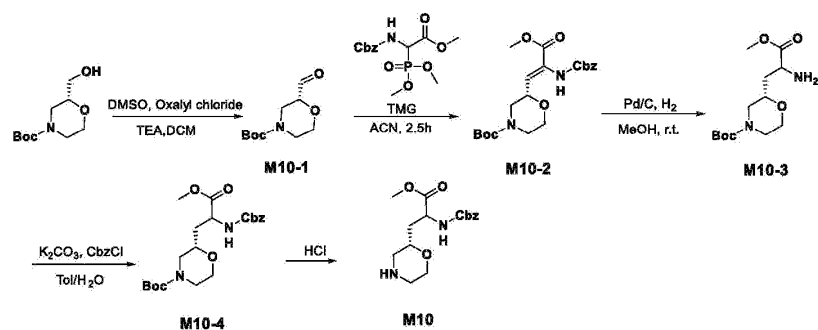
[0289] 步骤2: 化合物M9-2的合成

[0290] 将化合物M6(8.00g,26.65mmol)、化合物M9-1(14.62g,53.30mmol)溶于DMSO(50.00mL)和THF(10.00mL)中,氮气保护,降温至10℃,然后将t-BuONa(6.40g,66.62mmol)加入,10℃反应2h。LC-MS监测反应完成后,乙酸乙酯稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,得目标化合物M9-2(14.1g)。ESI-MS m/z :401.13,402.22[M+H]⁺。

[0291] 步骤3: 化合物M9的合成

[0292] 将化合物M9-2(6.00g,14.91mmol)、B₂Pin₂(5.68g,22.37mmol)、[PdCl₂(dppf)]CH₂Cl₂(1.22g,1.49mmol)、乙酸钾(4.39g,44.74mmol)溶于甲苯(60.00mL)中,氮气保护,100℃反应3h。LC-MS监测反应完成后,乙酸乙酯稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,浓缩得到粗品目标化合物M9(13g)。ESI-MS m/z :463.32,464.33[M+H]⁺。

[0293] 中间体M10的合成:

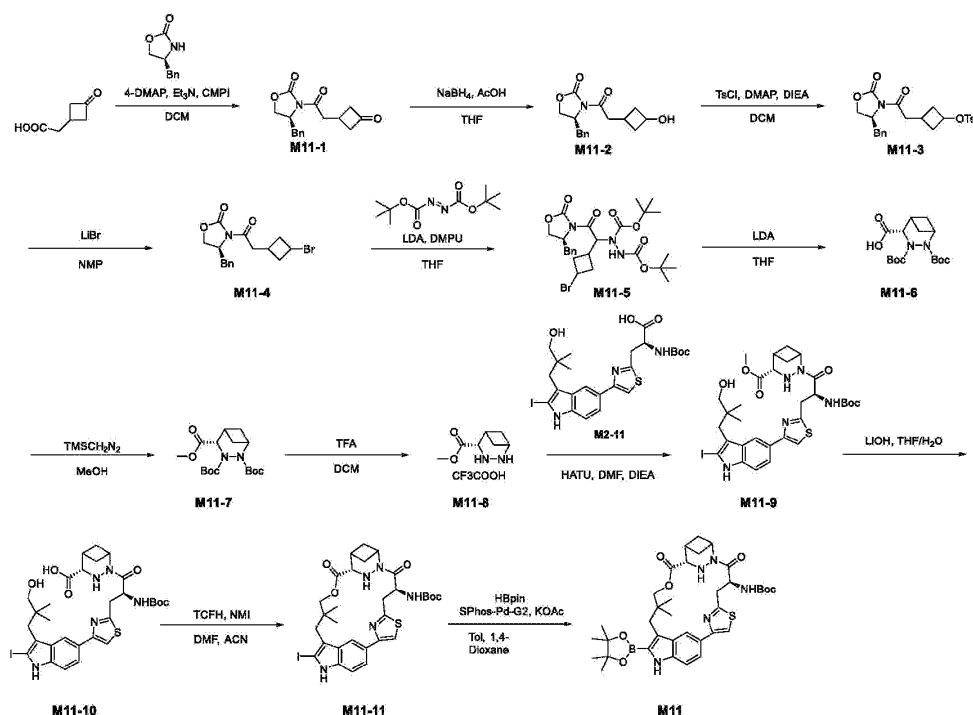


[0294] 步骤1: 化合物M10-1的合成

[0295] 将DMSO(14.69mL, 207.12mmol)溶于DCM(350.00mL)中,降温至-78℃,然后将草酰氯(8.76mL,103.56mmol)的DCM(20.00mL)慢慢加入(加料时确保温度低于-60℃),加完后-78℃反应30min,再将化合物(R)-N-Boc-2-羟甲基吗啉的DCM(50.00mL)慢慢加入,-78℃反应2h,再将TEA(38.39mL,276.16mmol)慢慢加入(加料时确保温度低于-60℃),-78℃反应30min,慢慢升至室温。DCM和饱和碳酸氢钠水溶液萃取,然后再DCM和饱和氯化钠水溶液萃取一遍,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品目标化合物M10-1(16g),直接用于下一步反应。

[0296] 步骤2: 化合物M10-2的合成

- [0297] 将化合物M10-1(14.50g,67.36mmol)、化合物(±)-Z-α-膦酰甘氨酸三甲酯(26.78g,80.84mmol)溶于ACN(300.00mL)中,降温至10℃,然后将TMG(16.94mL,134.73mmol)加入,10℃反应30min,然后升至室温反应2h。直接浓缩,湿法上样柱层析分离纯化,得目标化合物M10-2(26g)。
- [0298] 步骤3: 化合物M10-3的合成
- [0299] 将化合物M10-2(26.00g,61.84mmol)溶于MeOH(300.00mL)中,再将Pd/C(6.58g,61.84mmol)加入,滴几滴HOAc(0.18mL,3.09mmol)(用于加快反应),氢气置换5次,65℃反应过夜。LC-MS显示反应完全,过滤,直接浓缩,得粗品目标化合物M10-3(24g)。ESI-MS m/z:288.17,289.29[M+H]⁺。
- [0300] 步骤4: 化合物M10-4的合成
- [0301] 将化合物M10-3(24.00g,83.24mmol)溶于1,4-dioxane(150.00mL)和H₂O(150.00mL)中,降温至0℃,然后将K₂CO₃(34.51g,249.71mmol)、Cbz-CL(17.57mL,124.85mmol)加入,室温反应3h。LC-MS显示反应完全,加入饱和氯化铵淬灭,加入EA和水萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,得目标化合物M10-4(28g)。ESI-MS m/z:422.21,423.19[M+H]⁺。
- [0302] 步骤5: 化合物M10的合成
- [0303] 将化合物M10-4(26.00g,61.54mmol)溶于DCM(80.00mL)中,然后将HCl(4M/dioxane)(80.00mL)加入,室温反应30min。LC-MS显示反应完全,减压浓缩,加入碳酸钠氢和DCM萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,得目标化合物M10(12.8g)。ESI-MS m/z:322.15,323.18[M+H]⁺。
- [0304] 中间体M11的合成:



[0305] 步骤1: 化合物M11-1的合成

[0306] 向250mL的三口烧瓶中, 依次加入2-(3-氧代环丁基)乙酸(4.5g, 35.12mmol), (S)-4-苄基-2-唑烷酮(7.47g, 42.15mmol), 4-二甲氨基吡啶(0.43g, 3.51mmol), 三乙胺(14.65mL, 105.36mmol), DCM(90.00mL), 氮气保护条件下, 冰水浴冷却, 缓慢分批加入2-氯-1-甲基吡啶碘化物(15.25g, 59.71mmol), 室温反应2h。LC-MS监测反应完成后, 将反应液中缓慢加入到100mL水中淬灭反应, 然后DCM60 mL*3萃取, 合并有机相饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓干得到化合物M11-1粗品, 硅胶柱层析分离纯化得到目标产物M11-1(10.00g, 淡黄色液体)。ESI-MS m/z : 288.42[M+H]⁺。

[0307] 步骤2: 化合物M11-2的合成

[0308] 向250mL的三口烧瓶中, 依次加入M11-1(10.00g, 34.81mmol), 冰醋酸(3.98mL, 69.61mmol), THF(90.00mL), 氮气保护条件下, 冰水浴冷却, 缓慢分批加入硼氢化钠(1.05g, 27.84mmol), 冰水浴保温反应2.5h。LC-MS监测反应完成后, 滴加入饱和氯化铵20mL淬灭反应, 然后再用EA60 mL*3萃取, 饱和碳酸氢钠洗

涤，合并有机相浓干得到粗品，粗品经柱层析得到目标产物M11-2(10.00g，淡黄色液体)。ESI-MS m/z :290.41[M+H]⁺。

[0309] 步骤3：化合物M11-3的合成

[0310] 将化合物M11-2(10.00g，34.56mmol)、DIEA(8.57mL，51.84mmol)和DMAP(3.38g，27.65mmol)依次加入到无水DCM(90.00mL)溶液中，N₂保护条件下，降温至0℃，缓慢加入TsCl(7.91g，41.48mmol)；然后回温至室温反应3h。反应结束后向反应液中加入100mL水淬灭反应，然后DCM 50mL*3萃取，饱和氯化钠50mL*2洗涤，合并有机相浓缩得到粗品，硅胶柱层析分离纯化得到目标产物M11-3(14.10g，淡黄色液体)。ESI-MS m/z :444.52[M+H]⁺。

[0311] 步骤4：化合物M11-4的合成

[0312] 向250mL的单口烧瓶中，依次加入M11-3(14.00g，31.56mmol)，溴化锂(5.47g，63.12mmol)，NMP(140.00mL)，氮气保护条件下，90℃反应3h。LC-MS监测反应完成后，直接将反应液中缓慢加入到60mL冰水中淬灭反应，然后EA50 mL*3萃取，合并有机相饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓干得到化合物M11-4粗品，硅胶柱层析分离纯化得到目标产物M11-4(11.00g，淡黄色液体)。ESI-MS m/z :353.24，355.21[M+H]⁺。

[0313] 步骤5：化合物M11-5的合成

[0314] 向250mL的三口烧瓶中，依次加入M11-4(7.50g，21.29mmol)，N,N-二甲基丙烯基脒(5.15mL，42.59mmol)，THF(120.00mL)，氮气保护，-78℃条件下，缓慢滴加入LDA(2M in THF/hexane)(13.84mL，27.68mmol)，保温反应1h，继续然后再加入溶于THF(10.00mL)的偶氮二甲酸二叔丁酯(5.88g，25.55mmol)，继续保温-78~-65℃反应2h。LC-MS监测反应完成后，直接将反应液中缓慢加入到200mL冰水中淬灭反应，然后EA100 mL*3萃取，合并有机相饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓干得到化合物M11-5粗品，硅胶柱层析分离纯化得到目标产物M11-5(12.00g，白色固体)。ESI-MS m/z :583.52[M+H]⁺。

[0315] 步骤6：化合物M11-6的合成

[0316] 向500mL的三口烧瓶中，依次加入M11-5(11.50g，19.74mmol)，THF(200.00mL)，氮气保护条件下，缓慢滴加入LDA(2M in THF/hexane)(13.82mL，27.64mmol)，

l), 回温至室温反应4h。LC-MS监测反应完成后, 向反应液中缓慢加入到100mL水淬灭反应。然后再加入一水合氢氧化锂(2.48g, 59.22mmol)继续室温搅拌1h。再继续加入1MHCl调节PH至5~6, 然后EA50 mL*3萃取, 合并有机相饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓干得到化合物M11-5粗品, 硅胶柱层析分离纯化得到目标产物M11-6(2.20g)。ESI-MS m/z:343.27[M+H]⁺。

[0317] 步骤7: 化合物M11-7的合成

[0318] 向100mL三口烧瓶中, 依次将加入M11-6(2.20g, 6.43mmol), MeOH(30.00mL), 氮气保护, 冰水浴条件下, 缓慢加入三甲基硅烷化重氮甲烷(16.06mL, 2.00mol/L, 32.13mmol), 然后回温至室温反应1h。LC-MS监测反应完成后, 直接将反应液中缓慢加入到0.3mL醋酸淬灭反应, 再加入饱和碳酸氢钠调节PH至8~9, 然后EA50 mL*3萃取, 合并有机相饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓干得到化合物M11-7粗品, 硅胶柱层析分离纯化得到目标产物M11-7(0.78g, 淡黄色液体)。ESI-MS m/z:357.43[M+H]⁺。

[0319] 步骤8: 化合物M11-8的合成

[0320] 向100mL单口烧瓶中, 依次将加入M11-7(0.78g, 2.28mmol), DCM(9.00mL), 氮气保护, 冰水浴条件下, 缓慢加入三氟乙酸(3.00mL), 然后回温至室温反应8h。LC-MS监测反应完成后, 将反应液浓缩除去溶剂, 然后向反应液中缓慢加入10mL的甲基叔丁基醚, 然后超声析出白色固体, 然后再加入10mL的正己烷充分析晶, 然后过滤烘干得到目标产物M11-8(0.41g, 白色固体)。ESI-MS m/z:157.24[M+H]⁺。

[0321] 步骤9: 化合物M11-9的合成

[0322] 向100mL单口瓶中, 依次加入M2-11(600.00mg, 1.00mmol), N,N-二异丙基乙胺(0.83mL, 5.00mmol), DMF(15.00mL), 室温搅拌10min, 氮气保护, 0℃加入HA TU(951.45mg, 2.50mmol), 继续保温反应20min, 然后再加入M11-8(384.6mg, 1.00mmol), 回温至25℃反应1h。LC-MS监测反应完成后, 直接将反应液中缓慢加入到20mL冰水中淬灭反应, 然后EA20 mL*3萃取, 合并有机相饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓干得到化合物M11-9粗品, 硅胶柱层析分离纯化得到目标产物M11-9(704.00mg, 淡黄色固体)。ESI-MS m/z:738.21[M+H]⁺。

[0323] 步骤10: 化合物M11-10的合成

[0324] 向100mL的单口烧瓶中, 依次加入M11-9(0.88g, 2.98mmol), THF(12.00mL), 氮气保护条件下, 冰水浴条件下, 缓慢地加入一水合氢氧化锂(0.13g, 2.98mmol)溶于水(4.00mL)的水溶液, 冰水浴保温反应1h。LC-MS监测反应完成后, 再继续加入1MHCl调节PH至5~6, 然后EA50 mL*3萃取, 合并有机相饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓干得到化合物M11-5粗品, 硅胶柱层析分离纯化得到目标产物M11-10(0.5g, 白色泡沫状固体)。ESI-MS m/z:724.65[M+H]⁺。

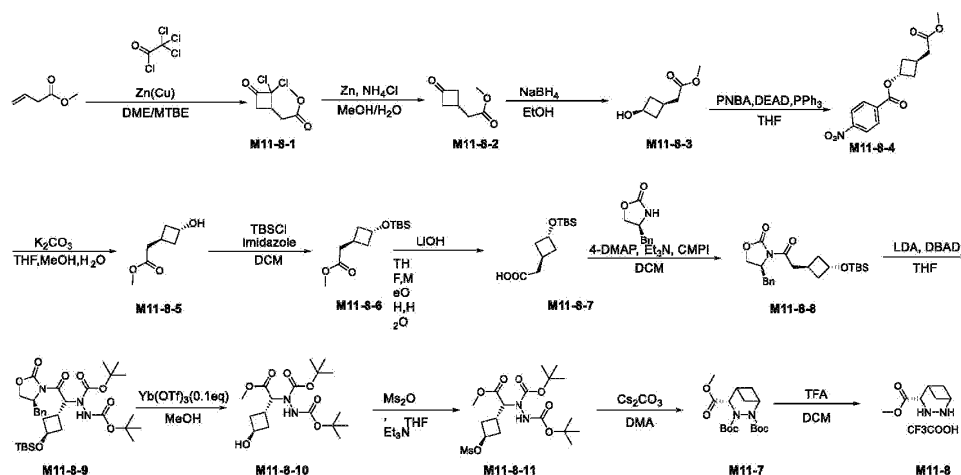
[0325] 步骤11: 化合物M11-11的合成

[0326] 向100mL单口瓶中, 依次加入M11-10(470.00mg, 0.64mmol), N-甲基咪唑(159.97mg, 1.95mmol), DMF(5.00mL), 乙腈(3.00mL), 氮气保护, 室温条件下, 缓慢分批次加入N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(23.29mg, 0.08mmol), 继续保温反应0.5h。LC-MS监测反应完成后, 直接将反应液中缓慢加入到20mL冰水中淬灭反应, 然后EA20mL*3萃取, 合并有机相饱和氯化钠洗涤, 饱和碳酸氢钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓干得到化合物M11-11粗品, 硅胶柱层析分离纯化得到目标产物M11-11(200.00mg, 白色固体)。ESI-MS m/z:706.65[M+H]⁺。

[0327] 步骤12: 化合物M11的合成

[0328] 向50mL三口瓶中, 依次加入将M11-11(200.00mg, 0.28mmol), Sphos-Pd-G2(10.22mg, 0.01mmol), 醋酸钾(97.35mg, 0.99mmol), 甲苯(4.50mL)1,4-二氧六环(1.50mL)中, 然后N₂保护条件下, 冰水浴条件下, 加入4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane(0.33mL, 2.27mmol), 回温至室温反应3h。LC-MS监测反应完成后, 直接将反应液中缓慢加入到10mL饱和氯化铵淬灭反应, 然后EA20 mL*3萃取, 合并有机相饱和氯化钠洗涤, 饱和碳酸氢钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓干得到化合物M11粗品, 硅胶柱层析分离纯化得到目标产物M11(80.00mg, 白色固体)。ESI-MS m/z:706.69[M+H]⁺。

[0329] 中间体M11-8的合成:



[0330] 步骤1: 化合物M11-8-1的合成

[0331] 5000mL的四口烧瓶中, 依次加入3-丁烯酸甲酯(98.00g, 978.87mmol), 乙二醇二甲醚(500.00mL), 甲基叔丁基醚(2500.00mL), Zn(Cu)(189.32g, 1468.30mmol), 氮气置换, 保护, 冷水浴降温, 控温20~25℃滴加入三氯乙酰氯(373.78g, 2055.62mmol), 滴毕, 继续搅拌反应过夜。将反应液过滤, 用MTBE洗涤, 400mL*3。浓缩滤液至干。将浓缩物柱层析纯化(PE~PE/EA=16/1)。得到297.5g浅黄棕色液体, 即为化合物M11-8-1粗品, 直接用于下一步反应。

[0332] 步骤2: 化合物M11-8-2的合成

[0333] 5000mL的三口烧瓶中, 依次加入化合物M11-8-1(295.50g, 含量69.9%, 978.73mmol), 甲醇(1500.00mL), 水(1500.00mL), 氯化铵(261.76g, 4893.66mmol), 冰水浴冷却, 控温10~25℃, 分批加入Zn/锌粉(192.00g, 2936.20mmol), 加毕, 定时继续搅拌反应5小时, 然后静置过夜。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液浓缩除去甲醇, 得到浓缩物, 加入水250mL溶解。用乙酸乙酯萃取200mL*3, 合并有机相, 饱和食盐水300mL洗涤, 有机相无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩得到浅棕色液体109.5g, 即为化合物M11-8-2粗品, 直接用于下一步反应。

[0334] 步骤3: 化合物M11-8-3的合成

[0335] 2000mL的三口烧瓶中, 依次加入化合物M11-8-2(108.00g, 759.75mmol), 乙醇(800.00mL), 氮气保护, 冰水浴冷却, 控温0~5℃分批加入硼氢化钠(12.93g, 341.89mmol), 加毕, 保温0~5℃反应。监测反应完全后, 慢慢加入饱和氯化铵水溶

液100mL淬灭反应液，然后浓缩反应液除去有机溶剂。加水300mL到浓缩残留物中，再用乙酸乙酯萃取(250mL*3)，分液。合并有机相，250mL的饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、分液，无水硫酸钠干燥，旋干得液体89.3g，即为化合物M11-8-3。

[0336] 步骤4：化合物M11-8-4的合成

[0337] 1000mL的三口烧瓶中，依次加入化合物M11-8-3(30.20g,209.48mmol)，四氢呋喃(500.00mL)，三苯基膦(65.94g,251.37mmol)，对硝基苯甲酸(42.01g,251.37mmol)，然后滴加入偶氮二甲酸二乙酯(43.78g,251.37mmol)，滴毕，继续搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，有固体析出时，加入MTBE，然后继续浓缩，100mL*2；然后加入MTBE 300mL，搅拌打浆10分钟，再加入PE 150mL，打浆1小时。过滤，抽干，MTBE/PE=1/1混合物洗脱滤渣，收集滤液。滤液旋干，柱层析分离纯化得到49.5g微黄色固体，即为化合物M11-8-4，ESI-MS m/z:294.09[M+H]⁺。

[0338] 步骤5：化合物M11-8-5的合成

[0339] 500mL的三口烧瓶中，依次加入化合物M11-8-4(50.50g,172.19mmol)，甲醇(500.00mL)，四氢呋喃(250.00mL)，水(60.00mL)，碳酸钾(23.80g,172.19mmol)，加毕，继续搅拌反应。将反应液过滤，浓缩滤液得到浓缩残，加冷水400mL到浓缩残留物中，然后加入二氯甲烷萃取、分液，250mL*3；合并有机相，加入无水硫酸钠干燥，浓缩滤液，柱层析分离得到无色液体21.8g，即为化合物M11-8-5。

[0340] 步骤6：化合物M11-8-6的合成

[0341] 1000mL的三口烧瓶中，依次加入化合物M11-8-5(43.00g,298.26mmol)，DCM/二氯甲烷(450.00mL)。冰水浴降温至5℃以下，加入DMAP/4-二甲氨基吡啶(3.64g,29.83mmol)，咪唑(22.34g,328.09mmol)，然后，加入TBSCl/叔丁基二甲基氯硅烷(47.20g,313.18mmol)，加毕，保温0~5℃定时，搅拌反应3小时。监测反应完成后，依次用水300mL，饱和氯化钠水溶液200mL洗涤、分液。无水硫酸钠干燥有机相。过滤、除干燥剂，浓缩滤液至干，得到77g微黄色液体，即为化合物M11-8-6。

[0342] 步骤7：化合物M11-8-7的合成

[0343] 100mL的三口烧瓶中,依次加入化合物M11-8-6(2.60g,10.06mmol),四氢呋喃(10.00mL),甲醇(10.00mL),水(10.00mL),冰水浴冷却,加入一水合氢氧化锂(0.63g,15.09mmol),继续搅拌反应。反应完成后,向反应液中加入水20mL,然后于35~40℃水浴,浓缩反应混合物,除去THF和甲醇。再加入水20mL,然后用乙酸乙酯30mL萃取、分液;丢弃有机相。收集水相,滴加1N的稀盐酸,调pH约为3~4。乙酸乙酯萃取,分液,30mL*2萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥。过滤,浓缩滤液得到无色液体2.2g,即为化合物M11-8-7。

[0344] 步骤8: 化合物M11-8-8的合成

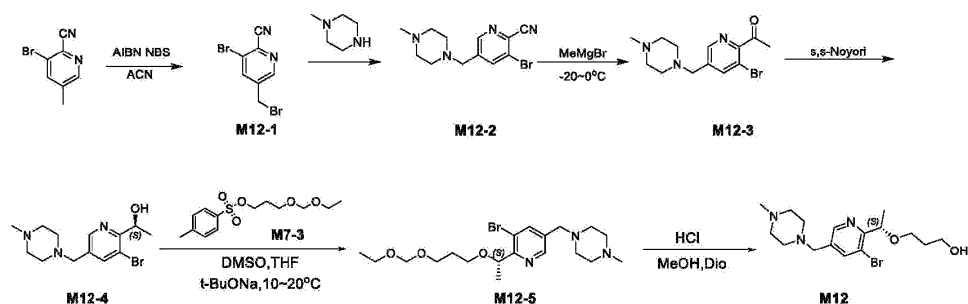
[0345] 2000mL的三口烧瓶中,依次加入化合物M11-8-7(57.30g, 234.45mmol), (S)-4-苄基-2-唑烷酮(45.70g, 257.89mmol), 4-二甲氨基吡啶(2.86g, 23.44mmol), 三乙胺(97.76mL, 703.35mmol), 二氯甲烷(860.00mL), 冷水浴冷却, 控温20~25℃, 分批加入CMPI/2-氯-1-甲基吡啶碘化物(71.88g, 281.34mmol)加毕, 继续保温20~25℃反应2h。TLC监测, 原料转化完全。500mL水淬灭反应, 用DCM, 400mL*2萃取, 饱和氯化钠500mL*2洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 经柱层析分离纯化得到微黄色粘稠物79.2g, 即为化合物M11-8-8, ESI-MS m/z :404.2[M+H]⁺。

[0346] 步骤9: 化合物M11-8-9的合成

[0347] 2L的三口烧瓶,依次加入化合物M11-8-8(76.20g, 188.81mmol), 四氢呋喃(750.00mL), 氮气保护, 干冰乙醇浴冷却降温至-78℃以下, 滴加入二异丙基氨基锂(2M in THF/hexane)(122.72mL,2.00mol/L,245.45mmol), 滴毕, 继续保温搅拌反应。反应1h后, 加入溶于四氢呋喃(100.00mL)的偶氮二甲酸二叔丁酯(52.17g, 226.57mmol), 继续保温-78℃反应1h, 应完完毕。将反应液加入到1000mL冷的氯化铵水溶液中, 搅拌10分钟。加入乙酸乙酯萃取、分液, 500mL*3。合并有机相, 饱和食盐水洗涤、分液, 500mL*2。无水硫酸钠干燥有机相。过滤、除干燥剂; 浓缩滤液, 加入硅胶拌样制砂。柱层析分离纯化(PE~PE/EA=88:12), 浓缩得到白色泡沫状固体105.8g, 即为化合物M11-8-9, ESI-MS m/z :634.3[M+H]⁺。

[0348] 步骤10: 化合物M11-8-10的合成

- [0349] 1L的三口烧瓶，依次加入化合物M11-8-9(95.00g, 149.88mmol)，甲醇(400.00 mL)，氮气保护，室温条件下，加入三氟甲磺酸铯(9.30g, 14.99mmol)，继续保温搅拌反应50h。反应完毕。将反应液浓干，柱层析分离纯化得到白色泡沫状固体52.00g，即为化合物M11-8-10，ESI-MS m/z :175.2[M+H]⁺。
- [0350] 步骤11：化合物M11-8-11的合成
- [0351] 2000mL的三口烧瓶中，依次加入化合物M11-8-10(42.00g, 112.17mmol)，四氢呋喃(630.00mL)，三乙胺(46.77mL, 336.51mmol)，水浴冷却，加入Ms₂O/甲烷磺酸酐(25.40g,145.82mmol)，回温室温反应0.5h。TLC监测，原料转化完全。依次用400mL水、400mL饱和食盐水洗涤反应液，分液。有机相无水硫酸钠干燥，浓缩得到50.0g淡黄色油状物，即为化合物M11-8-11，ESI-MS m/z :453.2[M+H]⁺。
- [0352] 步骤12：化合物M11-7的合成
- [0353] 1000mL的单口烧瓶中，依次加入化合物M11-8-11(50.00g, 110.49mmol)，N,N-二甲基乙酰胺(500.00mL)，碳酸铯(90.00g,276.23mmol)，氮气保护，油浴加热保温60~65℃反应1~1.5h。反应完毕，将反应液加入到500g冰水中，搅拌，然后加入乙酸乙酯萃取，分液，400mL*3。合并有机相，用饱和氯化钠(300mL*5)洗涤、分液，有机相无水硫酸钠干燥，浓缩柱层析分离纯化得到27.5g浅黄棕色粘稠物，即为化合物M11-7，ESI-MS m/z :357.43[M+H]⁺。
- [0354] 步骤13：化合物M11-8的合成
- [0355] 将化合物M11-7(27.50g,77.16mmol)加入到二氯甲烷(82.50mL)中，然后N₂保护条件下，冰水浴条件下缓慢地加入三氟乙酸(82.50mL)，25℃反应4h，原料反应完毕。反应液30℃旋蒸出大部分溶剂，油泵除去大量的三氟乙酸，然后加入100 mL的MTBE，超声析出固体，然后再加入100mL的正己烷打浆，然后过滤，固体抽干得18.4g，即为化合物M11-8，ESI-MS m/z :157.24[M+H]⁺。
- [0356] 中间体M12的合成



[0357] 步骤1: 化合物M12-1的合成

[0358] 将化合物3-溴-5-甲基-吡啶-2-甲腈(5g,25.38mmol)溶于四氯化碳(100mL), 加入N-溴代丁二酰亚胺(4.52g,25.38mmol)和偶氮二异丁腈(0.42g,2.54mmol), 加热80°C反应, 反应完全后, 使用EA和水稀释反应液, 使用EA萃取两遍, 通过柱层析纯化得到化合物M12-1(5.94g)。ESI-MS m/z :274.97[M+H]⁺。

[0359] 步骤2: 化合物M12-2的合成

[0360] 将化合物M12-1(5.94g,21.53mmol), 甲基哌嗪(3.23g,32.29mmol)溶于乙腈(60mL), 加入N,N'-二异丙基乙胺(10.67mL,64.58mmol)在室温下反应2h, 反应完全后, 直接拌硅胶, 通过柱层析纯化得到化合物M12-2(2.82g)。ESI-MS m/z :295.15[M+H]⁺。

[0361] 步骤3: 化合物M12-3的合成

[0362] 将化合物M12-2(2.82g,9.55mmol)溶于四氢呋喃(30mL), 将温度降至-20°C, 缓慢滴加甲基溴化镁(9.55mL,3.00mol/L,28.66mmol), 加完在室温下。反应完全后, 将反应液加入到冰的稀盐酸中, PH=3-4, 搅拌十分钟, 亚胺中间体全部变成酮, 使用饱和碳酸钠, 调PH=9, 使用EA萃取两遍, 干燥过滤旋干得到化合物M12-3(2.8g), 粗品直接用于下一步。ESI-MS m/z :312.16[M+H]⁺。

[0363] 步骤4: 化合物M12-4的合成

[0364] 将化合物M12-3(2.80g,8.97mmol)溶于三乙胺(30mL)加入(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钪(II)(0.23g,0.36mmol)和甲酸(1.65g,35.87mmol),在室温下反应6h。反应完全后, 直接拌硅胶, 通过柱层析进行纯化得到化合物M12-4(2.7g)。ESI-MS m/z :314.18[M+H]⁺。

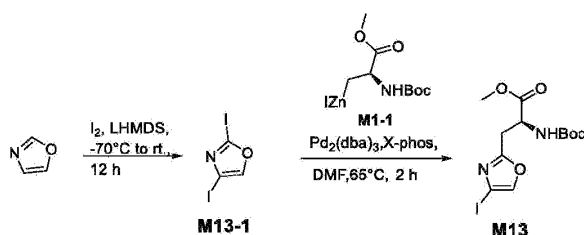
[0365] 步骤5: 化合物M12-5的合成

[0366] 将化合物M12-4(2.6g,8.27mmol)、化合物M7-3(4.77g,16.55mmol)溶于二甲亚砜(20mL)和四氢呋喃(4mL),将温度降至0℃,加入叔丁醇钠(1.59g,16.55mmol),然后恢复室温反应3h。反应完全后,将温度降至0℃,使用饱和氯化铵淬灭,EA萃取两遍,饱和食盐水洗三遍,干燥过滤旋干得到化合物M12-5(3.6g),粗品直接用于下一步。ESI-MS m/z :430.26[M+H]⁺。

[0367] 步骤6: 化合物M12的合成

[0368] 将化合物M12-5(3.60g,8.36mmol)溶于甲醇(10mL)加入盐酸(4M in dioxane)(10mL),加完在室温下反应2h。反应完全后,将反应液旋干,使用DCM和水溶解化合物,使用DCM萃取两遍丢弃,水相用饱和碳酸钠游离化合物,用EA萃取三遍,干燥过滤旋干得到化合物M12(2.6g)。ESI-MS m/z :373.39[M+H]⁺。

[0369] 中间体M13的合成:



[0370] 步骤1: 化合物M13-1的合成:

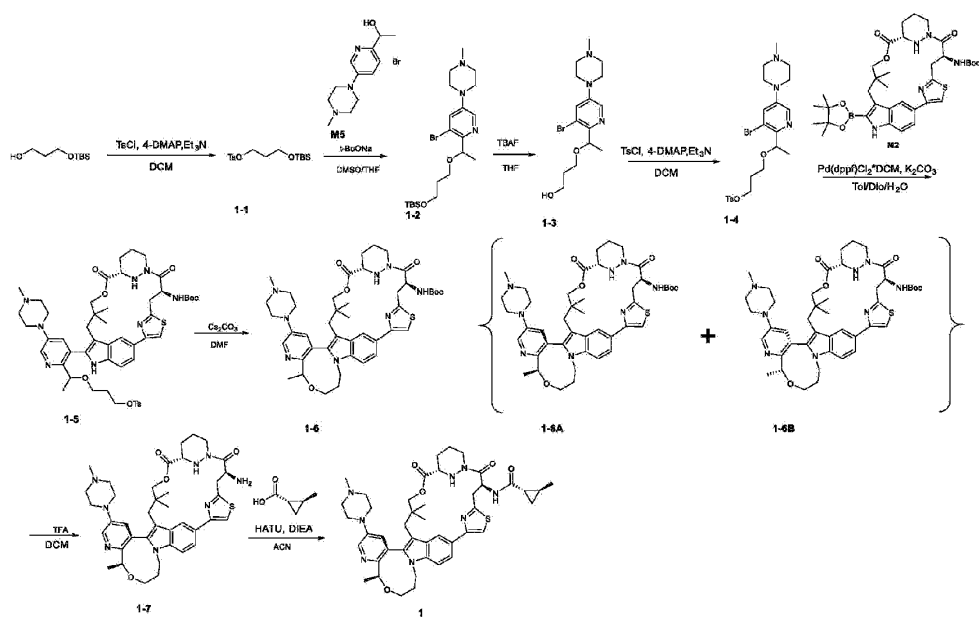
[0371] 将中间体噁唑(2.1g)加入到100mL三口瓶中,加入无水THF(13mL)及DMPU(10.4 mL),N₂保护降至-78℃,缓慢滴入LiHMDS(67mL,1mol/L的THF溶液),保温-75℃反应1.0h。分批加入碘(15.4g),保温-75℃反应30min后转室温反应8.0h。反应结束后,加饱和硫代硫酸钠水溶液(20mL)稀释,Et₂O萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,经柱层析纯化(PE:EA=9:1)得M13-1(6.54g,67.3%产率),ESI-MS m/z :321.1[M+H]⁺。

[0372] 步骤2: 化合物M13的合成:

[0373] 于250mL三口瓶中分别加入化合物M13-1(4.0g),Pd₂(dba)₃(626mg),X-Phos(978 mg)和无水DMF(20mL),N₂置换3次,最后加M1-1(61.56mL,0.33mol/L的DMF溶液),升温至70℃反应2.5h。反应结束后,降至室温,向反应液中加入EA和水,萃取,水相继续使用EA萃取2次,收集并合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,

浓缩物经柱层析纯化(PE:EA=3:1)得目标化合物M13(1.52g,31%产率)。ESI-MS m/z :396.3[M+H]⁺。

[0374] 实施例1: 化合物(1S, 2S)-2-甲基-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧化-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶嗪并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-吡嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0375] 步骤1: 化合物1-1的合成

[0376] 将化合物3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-丙醇(3.00g)、三乙胺(3.29mL)和4-D MAP(0.19g)依次加入到DCM(40.00mL)溶液中, N₂保护条件下, 降温至0℃, 缓慢加入TsCl(3.91g)溶液, 然后再回温至室温反应13h。反应结束后向反应液中加入100mL水淬灭反应, 然后DCM 50mL萃取三次, 饱和氯化钠50mL洗涤两次, 合并有机相浓缩得到粗品, 粗品柱层析(PE: EA=95:5~80:20)分离得到无色液体即为目标化合物1-1(4.00g, 73.66%产率)。ESI-MS m/z :345.4[M+H]⁺。

[0377] 步骤2: 化合物1-2的合成

[0378] 将化合物1-1(1.72g), 化合物M5(0.75g)加入到DMSO(10.00mL)和THF(2.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 室温条件下, 缓慢加入溶于THF(2.00mL)的叔丁醇钠(0.60g)溶液, 室温反应5h; 反应结束后向反应液中加入30mL水淬灭反应, 然后E

A 30mL萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，有机相浓缩得到粗品，粗品经柱层析(DCM: EA=90:10~10:90)分离得到目标化合物1-2(0.80g, 67.77%产率)。ESI-MS m/z:472.5,474.5[M+H]⁺。

[0379] 步骤3: 化合物1-3的合成

[0380] 将化合物1-2(0.80g), TBAF(1.86mL, 1.00mol/L)加入到THF(10.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 控温50℃反应1h; 反应结束后向反应液中加入30mL水淬灭反应, 然后DCM 30mL萃取五次, 合并有机相, 饱和氯化钠洗涤, 有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM: MeOH=97:3~90:10)分离得到目标化合物1-3(0.60g, 98.92%产率)。ESI-MS m/z:358.3,360.3[M+H]⁺。

[0381] 步骤4: 化合物1-4的合成

[0382] 将化合物1-3(600.00mg)、三乙胺(0.35mL)和4-DMAP(20.50mg)依次加入到DCM(10.00mL)溶液中, N₂保护条件下, 降温至0℃, 缓慢加入TsCL(415.1mg); 然后回温至室温反应12h。反应结束后向反应液中加入100mL水淬灭反应, 然后DCM 50mL萃取三次, 饱和氯化钠50mL洗涤两次, 合并有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM: MeOH=95:5~90:10)分离得到目标化合物1-4(450.00mg, 52.43%产率)。ESI-MS m/z:512.4,514.4[M+H]⁺。

[0383] 步骤5: 化合物1-5的合成

[0384] 将化合物1-4(265.97mg)、中间体M2(300.00mg)、PdCl₂(dppf)(31.61mg)和K₂CO₃(149.43mg)加入到甲苯(4.50mL)、1,4-二氧六环(1.50mL)和水(1.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 65℃反应2h。反应结束后向反应液中加入30mL水淬灭反应, 然后DCM 30mL萃取三次, 饱和氯化钠30mL洗涤两次, 合并有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM: MeOH=95:5~90:10)分离得到目标化合物1-5(270.00mg, 62.48%产率)。ESI-MS m/z:1000.2[M+H]⁺。

[0385] 步骤6: 化合物1-6A和1-6B的合成

[0386] 将化合物1-5(270.00mg)、Cs₂CO₃(176.04mg)加入到DMF(30.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 90℃反应0.5h。反应结束后向反应液中加入50mL水淬灭反应, 然后DCM 40mL萃取三次, 饱和氯化钠30mL洗涤四次, 合并有机相浓缩得到粗

品，粗品经柱层析(DCM: MeOH=95:5 ~ 90:10)分离得到目标化合物1-6(170.00 mg, 68.48%产率)。ESI-MS m/z : 828.1[M+H]⁺。

[0387] 制备分离条件如下：色谱柱：菲诺美(21.2×150mm, 5 μm)；流动相：A: 0.0 5% TFA/H₂O, B: ACN；梯度：39%–42%；流速：20ml/min。

[0388] 化合物1-6A：保留时间：5.45–5.95min(55.00mg, 32.34%产率)。ESI-MS m/z : 828.1[M+H]⁺；¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.60(d, J=1.6Hz, 1H), 8.42(d, J=3.0Hz, 1H), 7.58(dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.32–7.27(m, 2H), 7.09(d, J=2.9Hz, 1H), 5.58(t, J=9.4Hz, 1H), 5.48(d, J=10.4Hz, 1H), 4.61–4.56(m, 1H), 4.38–4.32(m, 1H), 4.26–4.17(m, 2H), 4.09–3.95(m, 2H), 3.87–3.73(m, 3H), 3.41(d, J=14.8Hz, 1H), 3.35–3.31(m, 5H), 3.20(d, J=14.4Hz, 1H), 3.05(dd, J=14.9, 8.8Hz, 1H), 2.68(td, J=12.9, 3.0Hz, 1H), 2.62–3.58(m, 4H), 2.43(d, J=14.4Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.32–2.29(m, 1H), 2.22–2.18(m, 1H), 1.99–1.92(m, 2H), 1.84–1.76(m, 1H), 1.62–1.56(m, 1H), 1.51(d, J=6.5Hz, 3H), 1.51–1.41(m, 9H), 0.97(s, 3H), 0.41(s, 3H)。

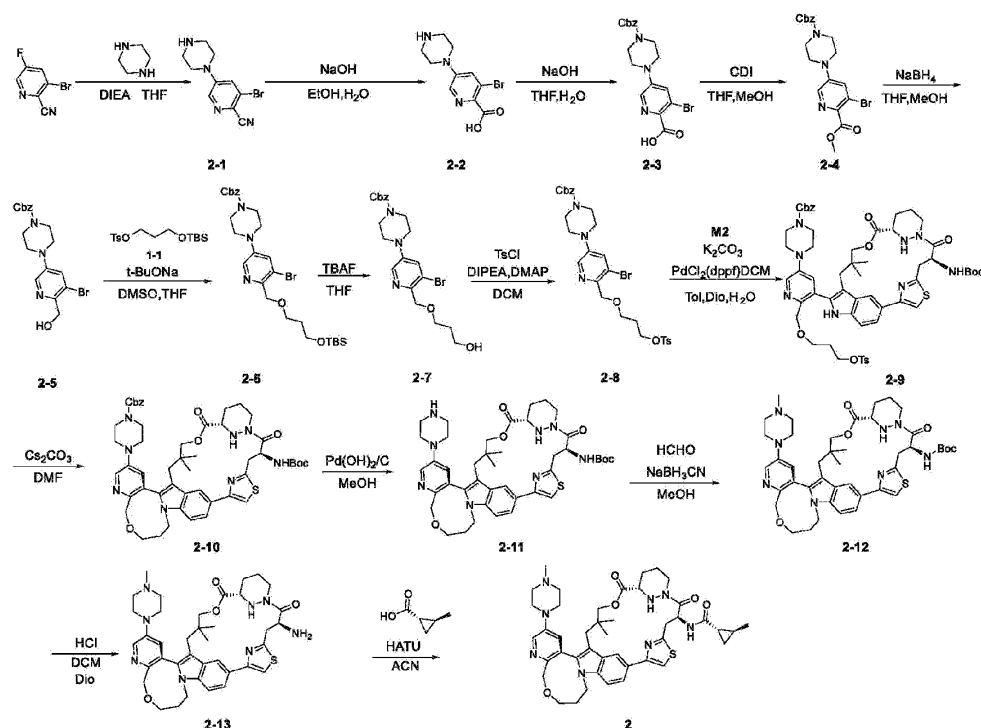
[0389] 化合物1-6B：样品保留时间：6.15–6.9min(30.00mg, 17.64%产率)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.40(d, J=2.9Hz, 1H), 7.56(d, J=8.6Hz, 1H), 7.32–7.23(m, 3H), 5.63(t, J=9.3Hz, 1H), 5.44(d, J=10.2Hz, 1H), 4.61–4.54(m, 1H), 4.35–4.19(m, 3H), 4.03(d, J=11.9Hz, 1H), 3.94(d, J=11.0Hz, 1H), 3.83(d, J=11.0Hz, 1H), 3.67–3.61(m, 1H), 3.48–3.44(m, 1H), 3.38(d, J=14.9Hz, 1H), 3.31–3.25(m, 4H), 3.15(d, J=14.3Hz, 1H), 3.05(dd, J=14.9, 8.7Hz, 1H), 2.83–2.78(m, 1H), 2.70–2.64(m, 1H), 2.60(t, J=5.3Hz, 3H), 2.36(s, 3H), 2.21–2.03(m, 3H), 1.97–1.90(m, 1H), 1.82–1.70(m, 1H), 1.63–1.54(m, 3H), 1.51(d, J=6.6Hz, 3H), 1.46(s, 9H), 0.93(s, 3H), 0.74(s, 3H)。

[0390] 步骤8：化合物1-7的合成

[0391] 将化合物1-6A(55.00mg)加入到DCM(2.00mL)中，然后N₂保护条件下，冰水浴条件下，缓慢加入HCl/二氧六环(0.83mL, 4M)，回温至室温反应3h。反应结束后反应液浓缩得到粗品，粗品中加入甲苯10mL浓缩得到目标化合物1-7(48.00mg, 99.30%产率)。ESI-MS m/z : 728.0[M+H]⁺。

[0392] 步骤9：化合物1的合成

- [0393] 向反应瓶中依次加入(1S,2S)-2-甲基环丙烷羧酸(17.20mg), HATU(50.20mg), DIEA(50 μ L)和ACN(5.00mL), 在0℃下搅拌15min后, 加入原料1-7(48.00mg), 随后转移至室温下反应1h。反应结束后, 减压蒸干溶剂, 浓缩物经制备色谱纯化得目标化合物1(39.8mg, 74.54%产率)。ESI-MS m/z :809.61[M+H]⁺。 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.58(d, J=1.7Hz, 1H), 8.42(d, J=2.9Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.31(d, J=8.6Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.09(d, J=3.0Hz, 1H), 6.42(d, J=9.7Hz, 1H), 5.89(t, J=9.0Hz, 1H), 4.60(d, J=13.0Hz, 1H), 4.35(td, J=12.1, 3.3Hz, 1H), 4.24-4.16(m, 2H), 4.04-3.96(m, 2H), 3.86-3.74(m, 3H), 3.45(d, J=14.9Hz, 1H), 3.32-3.26(m, 5H), 3.23-3.16(m, 1H), 3.11(dd, J=14.9, 8.6Hz, 1H), 2.69-2.60(m, 5H), 2.42(d, J=14.4Hz, 1H), 2.38(s, 3H), 2.32-2.21(m, 1H), 2.01-1.94(m, 2H), 1.85-1.80(m, 1H), 1.51(d, J=6.5Hz, 3H), 1.30-1.19(m, 4H), 1.10(d, J=6.0Hz, 3H), 0.96(s, 3H), 0.91-0.86(m, 1H), 0.66-6.60(m, 1H), 0.40(s, 3H).
- [0394] 实施例2: 化合物(1S, 2S)-N-((6S, 4S, Z)-10,10-二甲基-12-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧化-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6)-哒嗪并环十一烷-4-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0395] 步骤1: 化合物2-1的合成

[0396] 向500mL的三口烧瓶中, 依次加入3-溴-5-氟丙烯腈(13.60g, 67.66mmol), THF/四氢呋喃(180.00mL), DIEA(16.77mL, 101.49mmol), 哌嗪(6.41g, 74.43mmol), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 乙酸乙酯稀释反应液, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到化合物2-1粗品(18.1g), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 264.10, 269.09 $[M+H]^+$ 。

[0397] 步骤2: 化合物2-2的合成

[0398] 向500mL的三口烧瓶中, 依次加入化合物2-1(18.00g, 67.38mmol), EtOH(200.00mL), H_2O (40.00mL), NaOH(13.48g, 336.92mmol), 油浴加热, 保温80~90℃反应。LC-MS监测反应完成后, 浓缩反应液, 至干, 再次加入水200mL和THF 100mL, 浓缩除尽无水乙醇, 得到含有化合物2-2的混合物直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 286.08, 288.05, $[M+H]^+$ 。

[0399] 步骤3: 化合物2-3的合成

[0400] 向含有化合物2-2(19.28g, 67.38mmol)的后处理混合物中, 加入THF(200.00mL), H_2O (150.00mL), 转移至500mL的三口烧瓶中, 再加入NaOH(8.09g, 202.15mmol), 室温搅拌反应。

mol), 室温搅拌, 然后滴加CbzCl(18.97mL, 134.77mmol), 滴毕, 继续搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 滴加稀盐酸调pH约为3~4; 乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化(DCM~DCM/MeOH=95/5), 最终得到目标化合物2-3(19.1g)。ESI-MS m/z: 420.24, 422.26[M+H]⁺。

[0401] 步骤4: 化合物2-4的合成

[0402] 向500mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物2-3(19.10g, 45.45mmol), THF(200.00mL), CDI(11.05g, 68.17mmol), 油浴加热, 保温回流反应, 过夜后(约15小时), 降至室温, 然后加入MeOH/甲醇(200.00mL), 继续搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 与另一批次反应混合物(投料: 2-3: 7.4g), 一起加入到饱和氯化铵水溶液中, 淬灭; 乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化(PE~PE/EA=50/50), 最终得到目标化合物2-4(20.5g)。ESI-MS m/z: 434.23, 436.24, [M+H]⁺。

[0403] 步骤5: 化合物2-5的合成

[0404] 向500mL的三口烧瓶中, 依次加入化合物2-4(7500.00mg, 17.27mmol), THF(150.00mL), MeOH(30.00mL), 水浴冷却, 分批加入NaBH₄(3266.58mg, 86.35mmol), 加毕, 继续搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中, 淬灭; 乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化(PE/EA=95/5~50/50), 最终得到目标化合物2-5(5.43g)。ESI-MS m/z: 406.29, 408.29, [M+H]⁺。

[0405] 步骤6: 化合物2-6的合成

[0406] 向50mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物2-5(630.00mg, 1.55mmol), 化合物1-1(1068.56mg, 3.10mmol), DMSO(6.00mL), THF(1.20mL), 加入叔丁醇钠(372.56mg, 3.88mmol), 室温搅拌反应。TLC监测反应完成后, 反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中, 淬灭; 乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化(PE~PE/EA=50/50), 最终得到目标化合物2-6(528mg)。

[0407] 步骤7: 化合物2-7的合成

- [0408] 向50mL的单口烧瓶中,加入化合物2-6(528.00mg,0.91mmol),TBAF(5.00mL,1M THF溶液),室温搅拌反应过夜。TLC监测反应完成后,乙酸乙酯稀释反应液,依次用饱和氯化铵水溶液,盐水洗涤、分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化(PE~PE/EA=50/50),最终得到目标化合物2-7(308mg)。ESI-MS m/z :464.27, 466.28, $[M+H]^+$ 。
- [0409] 步骤8: 化合物2-8的合成
- [0410] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物2-7(308.00mg,0.66mmol),DCM(10.00mL),DIEA(0.27mL,1.66mmol),DMAP(8.10mg,0.07mmol),然后分批加入TosCl(189.69mg,0.99mmol),加毕,室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后,反应液中加入硅胶拌样、制砂,硅胶柱层析分离纯化(PE/EA=90/10~50/50)分离纯化,得到化合物2-8(251mg)。ESI-MS m/z :618.36,620.37, $[M+H]^+$ 。
- [0411] 步骤9: 化合物2-9的合成
- [0412] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物2-8(196.14mg,0.32mmol),M2(200.00mg,0.29mmol), K_2CO_3 (99.62mg,0.72mmol), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (23.52mg,0.03mmol),甲苯(3.00mL),二氧六环(1.00mL),水(1.00mL),氮气置换并保护,油浴加热,保温60~65℃反应。LC-MS监测反应完成后,乙酸乙酯稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,水相再用DCM萃取,合并有机相,浓缩有机相得到粗品,经Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)分离纯化,得到化合物2-9(220mg),直接用于下一步反应。
- [0413] 步骤10: 化合物2-10的合成
- [0414] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物2-9(220.00mg,0.20mmol),DMF(2.00mL), Cs_2CO_3 (129.68mg,0.40mmol),氮气保护,油浴加热保温60~65℃反应。LC-MS监测反应完成后,乙酸乙酯稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到化合物2-10粗品,硅胶柱层析分离纯化(DCM~DCM/MeOH=20/1),最终得到目标化合物2-10(59mg)。ESI-MS m/z :933.53, $[M+H]^+$ 。
- [0415] 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.60(dJ=1.6Hz,1H),8.37(dJ=2.9Hz,1H),7.59(ddJ=8.5,1.7Hz,1H),7.30(dJ=9.9Hz,2H),7.08(dJ=2.9Hz,1H),5.58(tJ=9.4Hz,1H),5.43(dJ=10.3Hz,1H),4.88(dJ=12.6Hz,1H),4.59(dJ=13.2Hz,1H),4.34(tdJ=12.1,3.3Hz,1

H), 4.23(dJ=12.6Hz, 1H), 4.14 - 4.05(m, 2H), 4.02(dJ=12.2Hz, 1H), 3.87 - 3.75(m, 3H), 3.41(dJ=14.8Hz, 1H), 3.38 - 3.31(m, 1H), 3.30(tJ=5.1Hz, 4H), 3.20(dJ=14.4Hz, 1H), 3.05(ddJ=14.9, 8.8Hz, 1H), 2.68(tdJ=12.9, 3.0Hz, 1H), 2.64 - 2.56(m, 4H), 2.39(s, 1H), 2.36(s, 3H), 2.35 - 2.19(m, 2H), 2.02-1.95(m, 5H), 1.93 - 1.87(m, 1H), 1.85-1.76(m, 1H), 1.62 - 1.56(m, 1H), 1.47(s, 9H), 0.96(s, 3H), 0.45(s, 3H).

[0416] 步骤11: 化合物2-11的合成

[0417] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物2-10(59.00mg, 0.06mmol), MeOH(3.00 mL), Pd(OH)₂/C(71.00mg, 0.51mmol, 10% Pd), 氢气置换, 保氢气氛围, 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 过滤, 除去催化剂后, 浓缩滤液得到化合物2-11粗品(42mg), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z: 799.53, [M+H]⁺。

[0418] 步骤12: 化合物2-12的合成

[0419] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物2-11(42.00mg, 0.05mmol), MeOH(2.00 mL), 甲醛水溶液37% (2.00mL), HOAc(0.10mL), 室温搅拌20分钟。加入NaBH₃CN(16.53mg, 0.26mmol), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 加入乙二醇淬灭反应液中多余的甲醛, 然后加入到饱和碳酸氢钠水溶液中、淬灭, 再用DCM萃取、分液; 浓缩有机相得到粗品(45mg, 白色泡沫状固体), 再经Prep-HPLC碱性方法分离纯化, 冻干洗脱液, 最终得到目标化合物2-12(22mg)。ESI-MS m/z: 813.50, [M+H]⁺。

[0420] 步骤13: 化合物2-13的合成

[0421] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物2-12(22.00mg, 0.03mmol), DCM(2.00mL), HCl(4M in dioxane)(1.00mL), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 浓缩反应液, 至干, 再加入DCM, 再次浓缩至干。到化合物2-13粗品(19.1mg, 盐酸盐), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z: 713.54, [M+H]⁺。

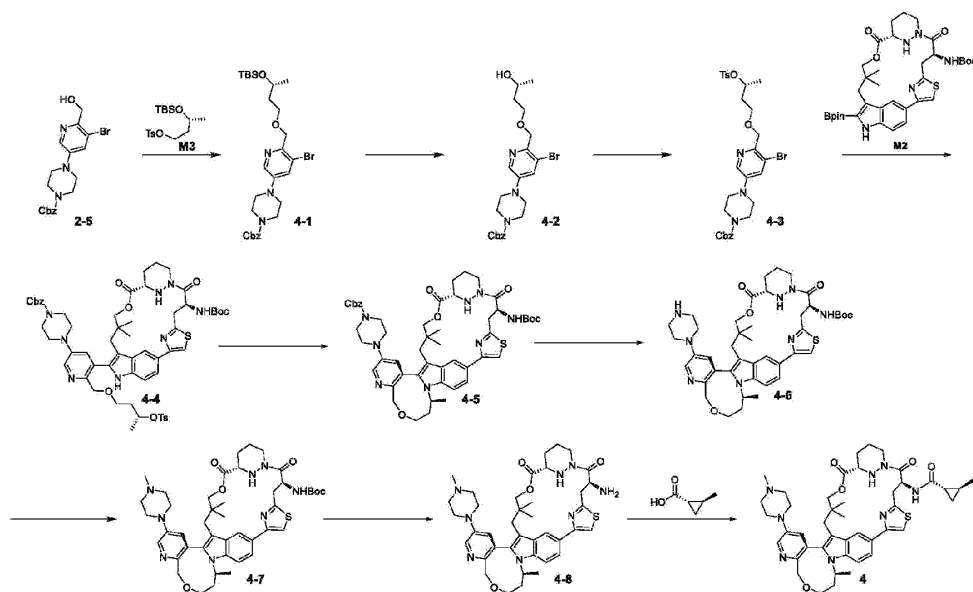
[0422] 步骤14: 化合物2的合成

[0423] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入(1S, 2S)-2-甲基环丙烷-1-甲酸(8.02mg, 0.08 mmol), HATU(45.70mg, 0.12mmol), DIEA(0.04mL), 室温搅拌30分钟。冰水浴冷却, 然后加入化合物2-13(19.00mg, 0.03mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成

后，反应液直接经Prep-HPLC酸性方法分离纯化，冻干洗脱液，最终得到目标化合物2(11.9mg)。

[0424] ESI-MS m/z:795.59, [M+H]⁺。 ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 9.82(s,1H),8.53(dJ=9.0Hz,1H),8.49(dJ=1.7Hz,1H),8.44(dJ=2.8Hz,1H),7.81(s,1H),7.72(ddJ=8.6,1.7Hz,1H),7.50(dJ=8.6Hz,1H),7.38(dJ=2.9Hz,1H),5.53(tJ=9.2Hz,1H),5.08(dJ=12.2Hz,1H),4.71(dJ=12.6Hz,1H),4.28-4.11(m,4H),4.03(tJ=13.4Hz,2H),3.95-3.91(m,1H),3.69(dJ=11.0Hz,1H),3.68-3.57(m,2H),3.53(dJ=11.9Hz,2H),3.33(dJ=14.5Hz,1H),3.27-3.03(m,6H),3.00(dJ=14.4Hz,1H),2.79-2.72(m,1H),2.36(dJ=14.3Hz,1H),2.31-2.21(m,1H),2.10(dJ=12.1Hz,1H),1.83-1.78(m,3H),1.53-1.47(m,2H),1.08-1.04(m,4H),1.06(s,3H),0.95(s,3H),0.89-0.85(m,1H),0.57-0.53(m,1H),0.36(s,3H)。

[0425] 实施例4化合物(1S, 2S)-2-甲基-N-((19S, 63S, 4S, Z)-19,10,10-三甲基-1,2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧化-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶嗪并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-噻嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0426] 步骤1: 化合物4-1的合成

[0427] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物2-5(1.00g,2.46mmol), M3(1.32g,3.69mmol), DMSO(10.00mL), THF(2mL), 加入叔丁醇钠(0.59g,6.15mmol), 室温搅拌

反应。TLC监测反应完成后，反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中，淬灭；乙酸乙酯萃取，盐水洗涤，分液，浓缩有机相得到粗品，硅胶柱层析分离纯化，最终得到目标化合物4-1(0.5g)。ESI-MS m/z :592.41, $[M+H]^+$ 。

[0428] 步骤2: 化合物4-2的合成

[0429] 向50mL的单口烧瓶中，加入化合物4-1(0.5g,0.84mmol)，TBAF(5mL，1M THF溶液)，室温搅拌反应过夜。TLC监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用饱和氯化铵水溶液，盐水洗涤、分液，浓缩有机相得到粗品，硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物4-2(0.43g)。ESI-MS m/z :478.33, $[M+H]^+$ 。

[0430] 步骤3: 化合物4-3的合成

[0431] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入化合物4-2(0.43g,0.9mmol)，DCM(5.00mL)，DIEA(0.37mL,2.25mmol)，DMAP(10mg,0.09mmol)，然后分批加入TosCl(0.26g,1.35mmol)，加毕，室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，反应液中加入硅胶拌样、制砂，硅胶柱层析分离纯化，得到化合物4-3(185mg)。ESI-MS m/z :632.34, $[M+H]^+$ 。

[0432] 步骤4: 化合物4-4的合成

[0433] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物4-3(164mg,0.26mmol)，M2(150mg,0.22mmol)， K_2CO_3 (75mg,0.54mmol)， $[PdCl_2(dppf)]$ (16mg,0.02mmol)，甲苯(3.00mL)，二氧六环(1.00mL)，水(1.00mL)，氮气置换并保护，油浴加热，保温60~65℃反应。LC-MS监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗涤，分液，水相再用DCM萃取，合并有机相，浓缩有机相得到粗品，经Prep-TLC分离纯化，得到化合物4-4(276mg)。ESI-MS m/z :1119.66, $[M+H]^+$ 。

[0434] 步骤5: 化合物4-5的合成

[0435] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物4-4(226mg,0.20mmol)，DMF(25.00mL)， Cs_2CO_3 (197mg,0.61mmol)，氮气保护，油浴加热保温60~65℃反应。LC-MS监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗涤，分液，浓缩有机相得到化合物4-5粗品，硅胶柱层析分离纯化，最终得到目标化合物4-5(15mg)。ESI-MS m/z :947.64, $[M+H]^+$ 。

[0436] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.56(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.58(dd, $J=8.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.37(d, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 7.37 - 7.29(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.07(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 5.56(dd, $J=10.2, 8.5\text{Hz}$, 1H), 5.43-5.39(m, 1H), 5.16(s, 2H), 4.89(d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 4.82-4.76(m, 1H), 4.58(d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 4.52(d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 4.33(td, $J=12.1, 3.3\text{Hz}$, 1H), 4.03 - 3.94(m, 2H), 3.91 - 3.80(m, 2H), 3.76(d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.69(m, 4H), 3.40(d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 3.22(s, 4H), 3.13(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 3.04(dd, $J=15.0, 8.7\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.63(m, 1H), 2.26 - 2.16(m, 2H), 2.09 - 1.98(m, 1H), 1.97-1.93(m, 1H), 1.87-1.79(m, 2H), 1.60-1.54(m, 1H), 1.47(s, 9H), 1.06(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.92(s, 3H), 0.50(s, 3H).

[0437] 步骤6: 化合物4-6的合成

[0438] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物4-5(15mg, 0.02mmol), MeOH(2.00mL), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (18mg, 0.13mmol, 10% Pd), 氢气置换, 保氢气氛围, 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 过滤, 除去催化剂后, 浓缩滤液得到化合物4-6粗品(15mg), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 813.60, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0439] 步骤7: 化合物4-7的合成

[0440] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物4-6(15mg, 0.02mmol), MeOH(2.00mL), 甲醛水溶液37%(15mg), HOAc(0.10mL), 室温搅拌20分钟。加入 NaBH_3CN (2.3mg, 0.04mmol), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 加入乙二胺淬灭反应液中多余的甲醛, 然后加入到饱和碳酸氢钠水溶液中、淬灭, 再用DCM萃取、分液; 浓缩有机相得到化合物4-7粗品(15mg, 白色泡沫状固体)。ESI-MS m/z : 827.62, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0441] 步骤8: 化合物4-8的合成

[0442] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物4-7(15mg, 0.02mmol), DCM(1.00mL), HCl(4M的二氧六环溶液)(1.00mL), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 浓缩反应液, 至干, 再加入DCM, 再次浓缩至干。得到化合物4-8粗品(微黄色固体粉末, 15mg, 盐酸盐), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 727.57, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

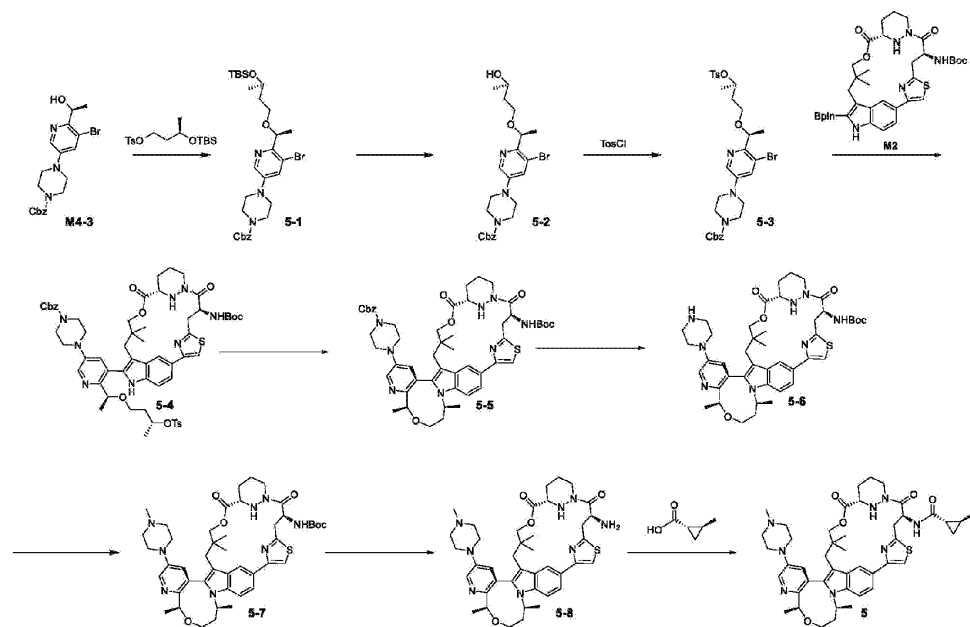
[0443] 步骤9: 化合物4的合成

[0444] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入(1S,2S)-2-甲基环丙烷羧酸(2.5mg, 0.025mmol), HATU(16mg, 0.041mmol), DIEA(0.02mL, 0.124mmol), 室温搅拌30分钟。冰水

浴冷却, 然后加入化合物4-8(15.00mg, 0.021mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接经Prep-HPLC酸性方法分离纯化, 冻干洗脱液, 最终得到目标化合物4(7.9mg)。ESI-MS m/z : 809.61, $[M+H]^+$ 。

[0445] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ 9.72(s, 1H), 8.52(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.44 - 8.34(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.70(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 5.51(t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.06(d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 5.00 - 4.92(m, 1H), 4.78(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 4.45(d, $J=16.1\text{Hz}$, 2H), 4.21(dd, $J=30.6, 11.9\text{Hz}$, 3H), 4.01 - 3.83(m, 4H), 3.76(d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 3.56(d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.31(d, $J=14.3\text{Hz}$, 1H), 3.14(dd, $J=14.7, 9.4\text{Hz}$, 2H), 3.07 - 2.99(m, 2H), 2.95(d, $J=14.3\text{Hz}$, 1H), 2.86(s, 3H), 2.76(s, 1H), 2.19(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 2.09(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 1.91 - 1.72(m, 4H), 1.51(d, $J=3.8\text{Hz}$, 2H), 1.24(s, 1H), 1.07(s, 3H), 0.98(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91(s, 3H), 0.88(s, 1H), 0.55(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 0.42(s, 3H).

[0446] 实施例5化合物(1S, 2S)-2-甲基-N-((15S, 19S, 63S, 4S, Z)-15,19,10,10-四甲基-12-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧化-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]呋啉-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0447] 步骤1: 化合物5-1的合成

- [0448] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入M4-3(1.00g,2.38mmol), (R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基4-甲基苯磺酸盐(2.13g,5.95mmol), DMSO(10.00mL), THF(2mL), 加入叔丁醇钠(0.57g,5.95mmol), 室温搅拌反应。TLC监测反应完成后, 反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中, 淬灭; 乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 最终得到目标化合物5-1(0.77g)。ESI-MS m/z :606.43, $[M+H]^+$ 。
- [0449] 步骤2: 化合物5-2的合成
- [0450] 向50mL的单口烧瓶中, 加入化合物5-1(0.77g,1.26mmol), TBAF(7mL, 1M THF溶液), 室温搅拌反应过夜。TLC监测反应完成后, 乙酸乙酯稀释反应液, 依次用饱和氯化铵水溶液, 盐水洗涤、分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化(PE ~ PE/EA=50/50), 最终得到目标化合物5-2(0.55g)。ESI-MS m/z :492.34, $[M+H]^+$ 。
- [0451] 步骤3: 化合物5-3的合成
- [0452] 向50mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物5-2(0.36g,0.731mmol), DCM(5.00mL), DIEA(0.36mL,2.19mmol), DMAP(0.179g,1.462mmol), 然后分批加入TosCL(0.279g,1.46mmol), 加毕, 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 反应液中加入硅胶拌样、制砂, 硅胶柱层析分离纯化, 得到化合物5-3(0.23g)。ESI-MS m/z :646.34, $[M+H]^+$ 。
- [0453] 步骤4: 化合物5-4的合成
- [0454] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物5-3(224mg,0.35mmol), M2(200mg,0.29mmol), K_2CO_3 (100mg,0.72mmol), $[PdCl_2(dppf)]$ (21mg,0.03mmol), 甲苯(3.00mL), 二氧六环(1.00mL), 水(1.00mL), 氮气置换并保护, 油浴加热, 保温60~65℃反应。LC-MS监测反应完成后, 乙酸乙酯稀释反应液, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 水相再用DCM萃取, 合并有机相, 浓缩有机相得到粗品, 经Prep-TLC分离纯化, 得到化合物5-4(246mg)。ESI-MS m/z :1133.68, $[M+H]^+$ 。
- [0455] 步骤5: 化合物5-5的合成
- [0456] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物5-4(200mg,0.20mmol), DMF(20.00mL), Cs_2CO_3 (291mg,0.89mmol), 氮气保护, 油浴加热保温60~65℃反应。LC-M

S监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗涤，分液，浓缩有机相得到化合物5-5粗品，硅胶柱层析分离纯化，最终得到目标化合物5-5(12mg)。ESI-MS m/z : 961.64, $[M+H]^+$ 。

[0457] 步骤6: 化合物5-6的合成

[0458] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物5-5(12mg, 0.02mmol), MeOH(2.00mL), $Pd(OH)_2/C$ (18mg, 0.13mmol, 10% Pd), 氢气置换，保氢气氛围，室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，过滤，除去催化剂后，浓缩滤液得到化合物5-6粗品(12mg)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 817.62, $[M+H]^+$ 。

[0459] 步骤7: 化合物5-7的合成

[0460] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物5-6(12mg, 0.02mmol), MeOH(2.00mL), 甲醛水溶液37%(12mg), HOAc(0.10mL), 室温搅拌20分钟。加入 $NaBH_3CN$ (2mg, 0.03mmol), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，加入乙二胺淬灭反应液中多余的甲醛，然后加入到饱和碳酸氢钠水溶液中、淬灭，再用DCM萃取、分液；浓缩有机相得到化合物5-7粗品(12mg, 白色泡沫状固体)。ESI-MS m/z : 841.64, $[M+H]^+$ 。

[0461] 步骤8: 化合物5-8的合成

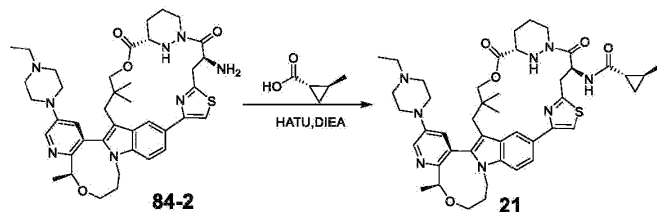
[0462] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物5-7(12mg, 0.02mmol), DCM(1.00mL), HCl(4M的二氧六环溶液)(1.00mL), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，浓缩反应液，至干，再加入DCM，再次浓缩至干。得到化合物5-8粗品(微黄色固体粉末, 13mg, 盐酸盐)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 727.57, $[M+H]^+$ 。

[0463] 步骤9: 化合物5的合成

[0464] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入(1S,2S)-2-甲基环丙烷羧酸(2mg, 0.025mmol), HATU(12mg, 0.032mmol), DIEA(0.016mL, 0.097mmol), 室温搅拌30分钟。冰水浴冷却，然后加入化合物5-8(13mg, 0.021mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成后，反应液直接经Prep-HPLC酸性方法分离纯化，冻干洗脱液，最终得到目标化合物5(2.1mg)ESI-MS m/z : 823.63, $[M+H]^+$ 。

[0465] 实施例21: 化合物(1S, 2S)-N-((1S, 63S, 4S, Z)-12-(4-乙基哌嗪-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂

-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]氧杂氮基[5,6-a]呋啉-2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺的合成

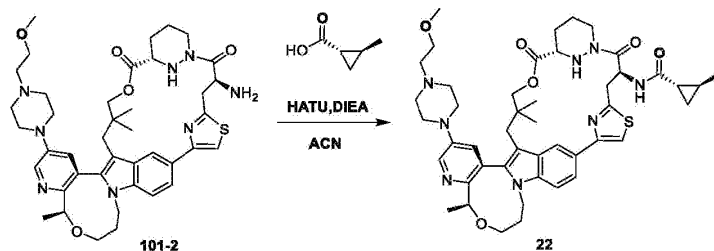


[0466] 步骤1：化合物21的合成

[0467] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入(1S,2S)-2-甲基环丙烷羧酸(8.8mg,0.09mmol)，HATU(38.5mg,0.10mmol)，DIEA(0.04mL,0.27mmol)，室温搅拌10分钟。冰水浴冷却，然后加入化合物84-2(50.00mg,0.07mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成后，反应液直接经Prep-HPLC酸性方法分离纯化，冻干洗脱液，最终得到目标化合物21(10.0mg)ESI-MS m/z :823.63， $[M+H]^+$ 。

[0468] ^1H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.59(s,1H),8.43(s,1H),7.58(d,J=8.1Hz,1H),7.36 - 7.27(m,2H),7.09(s,1H),6.46(d,J=9.0Hz,1H),5.89(t,J=11.0Hz,1H),4.61(d,J=12.1Hz,1H),4.36(t,J=11.4Hz,1H),4.28 - 4.17(m,2H),4.06 - 3.96(m,2H),3.86 - 3.75(m,3H),3.45(d,J=14.7Hz,1H),3.40 - 3.28(m,5H),3.19(d,J=14.0Hz,1H),3.15 - 3.08(m,1H),2.80 - 2.71(m,4H),2.60(d,J=6.4Hz,2H),2.41(d,J=14.4Hz,1H),2.37 - 2.20(m,3H),2.01 - 1.92(m,2H),1.87 - 1.77(m,1H),1.65 - 1.57(m,1H),1.55 - 1.46(m,3H),1.38 - 1.32(m,1H),1.29 - 1.23(m,2H),1.22 - 1.15(m,4H),1.13 - 1.07(m,3H),0.96(s,3H),0.40(s,3H).

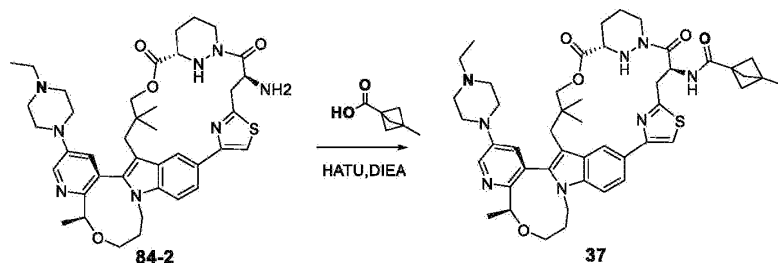
[0469] 实施例22：化合物(1S, 2S)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)-15, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧代-18, 19, 61, 62, 63, 64, 65, 66-八氢-15H, 17H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]呋啉-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环萘-4-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0470] 将化合物(1S,2S)-2-甲基环丙烷羧酸(5.85mg,0.06mmol)溶到乙腈(2.00mL)中,在冰水浴下依次加入DIEA(0.06mL,0.39mmol)、HATU(22.21mg,0.06mmol),在冰水浴下反应10min后,再加入化合物101-2(30.00mg,0.04mmol)的乙腈(2.00mL)和DIEA(0.06mL,0.39mmol)溶液,在室温反应1h。浓缩干,送制备分离得化合物22(19.00mg, 56.87%)。ESI-MS m/z :853.79, $[M+H]^+$ 。

[0471] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.56(d,J=9.0Hz,1H),8.49(s,1H),8.40(d,J=2.7Hz,1H),7.81(s,1H),7.75 - 7.68(m,1H),7.49(d,J=8.6Hz,1H),7.21(d,J=2.7Hz,1H),5.52(t,J=9.3Hz,1H),5.08(d,J=12.2Hz,1H),4.23(dd,J=11.9,9.4Hz,2H),4.15(q,J=6.2Hz,1H),4.08 - 3.97(m,2H),3.67(d,J=11.0Hz,1H),3.60(t,J=13.7Hz,2H),3.46(t,J=5.7Hz,2H),3.24(s,7H),3.15(dt,J=14.6,9.8Hz,2H),3.00(d,J=14.4Hz,1H),2.75(dd,J=16.2,12.0Hz,1H),2.56(s,3H),2.41(d,J=14.4Hz,1H),2.30(s,1H),2.11(d,J=10.3Hz,1H),1.80(s,3H),1.56 - 1.45(m,3H),1.37(d,J=6.3Hz,4H),1.07(s,5H),0.95(s,3H),0.86(dd,J=7.6,4.1Hz,3H),0.56(dd,J=7.4,5.6Hz,1H),0.32(s,3H)。

[0472] 实施例37化合物N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-乙基哌嗪-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)-3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺的合成

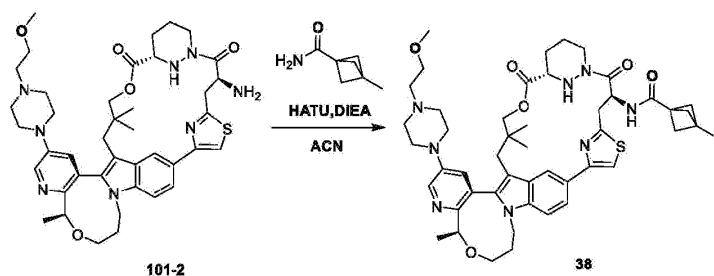


[0473] 步骤1: 化合物37的合成

[0474] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物1-甲基双环[1.1.1]戊烷-3-羧酸(11.76mg,0.09mmol), N,N-二甲基甲酰胺(1.00mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(35.44mg,0.09mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.10mL,0.62mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入化合物84-2(46.00mg,0.06mmol), 0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成,反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物37(16.70mg)。ESI-MS m/z :849.8[M+H]⁺。

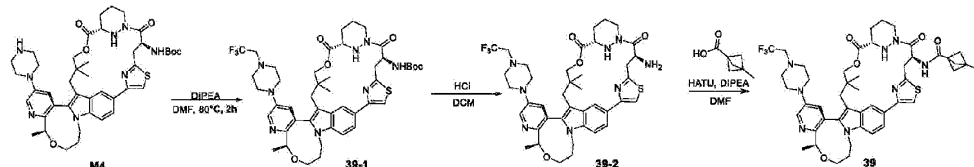
[0475] ¹H NMR(500MHz,Methanol-d₄) δ 8.56(dJ=1.5Hz,1H),8.38(dJ=2.9Hz,1H),7.68(ddJ=8.6,1.6Hz,1H),7.54(s,1H),7.44(dJ=8.6Hz,1H),7.31(dJ=3.0Hz,1H),5.69 - 5.63(m,1H),4.60(s,2H),4.42(dJ=12.8Hz,1H),4.33 - 4.26(m,2H),4.15(ddJ=12.4,5.7Hz,1H),4.06(ddJ=14.5,5.0Hz,1H),3.82 - 3.68(m,3H),3.43 - 3.39(m,5H),3.29 - 3.25(m,1H),3.20(dJ=14.5Hz,1H),2.87 - 2.74(m,5H),2.72 - 2.63(m,2H),2.49(dJ=14.8Hz,1H),2.38(tJ=13.6Hz,1H),2.27 - 2.20(m,1H),1.98(s,6H),1.83(dJ=12.9Hz,1H),1.62-1.57(m,1H),1.47(dJ=6.5Hz,3H),1.24 - 1.17(m,6H),1.00(s,3H),0.41(s,3H)。

[0476] 实施例38: 化合物N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)-15, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧代-18, 19, 61, 62, 63, 64, 65, 66-八氢-15H, 17H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]吲哚-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环十一烷-4-基)-3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺的合成



[0477] 把化合物3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(5.89mg,0.05mmol)溶到乙腈(2.00mL)中,在冰水浴下依次加入DIEA(0.06mL,0.39mmol)、HATU(22.21mg,0.06mmol),在冰水浴下反应10min后,再加入化合物101-2(30.00mg,0.04mmol)的乙腈(2.00mL)和DIEA(0.06mL,0.39mmol)溶液,在室温反应1h。浓缩干,送制备分离得化合物38(9.00mg, 25.22%)ESI-MS m/z :879.91, [M+H]⁺。

[0478] 实施例39化合物3-甲基-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-12-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶嗪并[5,6-a]呋啉-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺的合成



[0479] 步骤1：化合物39-1的合成

[0480] 将化合物M4(90.00mg,0.11mmol)，DIPEA(0.19mL,1.11mmol)和2,2,2-三氟乙基对甲苯磺酸酯(56.29mg,0.22mmol)溶于DMF(2.00mL)中，80℃反应3h。LC-MS监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗涤，分液，浓缩有机相得到粗品，硅胶柱层析分离纯化，得目标化合物39-1(75mg)。ESI-MS m/z : 894.41, 895.42[M+H]⁺。

[0481] 步骤2：化合物39-2的合成

[0482] 将化合物39-1(65.00mg,0.07mmol)溶于DCM(1.00mL)中，然后将HCl(4M的二氧六环溶液)(1.50mL)加入，室温反应30min。浓缩反应液得到粗品化合物39-2(95mg)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 794.35, 795.34[M+H]⁺。

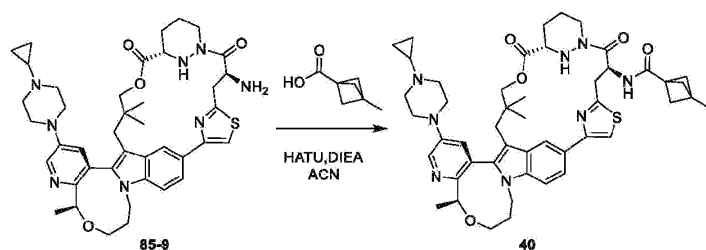
[0483] 步骤3：化合物39的合成

[0484] 将化合物1-甲基双环[1.1.1]戊烷-3-羧酸(20.23mg,0.16mmol)溶于DMF(1.00mL)中，降温至0℃，然后将DIPEA(0.19mL,1.07mmol)、HATU(81.29mg,0.21mmol)加入，0℃反应5min，然后将化合物39-2(85.00mg,0.11mmol)加入，0℃反应5min。LC-MS监测反应完成后，用制备色谱分离(乙腈：水(含0.05%二乙胺)=5:1)得到目标化合物39(51mg)。ESI-MS m/z : 902.41, 903.42[M+H]⁺。

[0485] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.59(d,J=1.7Hz,1H),8.42(d,J=2.9Hz,1H),7.58(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),7.28(s,1H),7.08(d,J=3.0Hz,1H),6.36(d,J=9.7Hz,1H),5.87 - 5.78(m,1H),4.58(d,J=12.8Hz,1H),4.34(td,J=12.1,3.3Hz,1H),4.22(dq,J=17.7,6.1Hz,2H),4.05 - 3.96(m,2H),3.86 - 3.74(m,3H),3.46(d,J=14.9Hz,1H),3.35 - 3.27

(m,5H),3.19(dJ=14.4Hz,1H),3.15 - 3.02(m,3H),2.87(qJ=4.2Hz,4H),2.72 - 2.63(m,1H),2.41(dJ=14.3Hz,1H),2.32(tJ=14.0Hz,1H),2.28 - 2.19(m,1H),1.97(s,6H),1.88 - 1.76(m,1H),1.71 - 1.60(m,6H),1.51(dJ=6.4Hz,3H),1.25(s,1H),1.22(s,3H),0.96(s,3H),0.40(s,3H).

[0486] 实施例40化合物N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-环丙基哌嗪-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧化-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)-3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺的合成

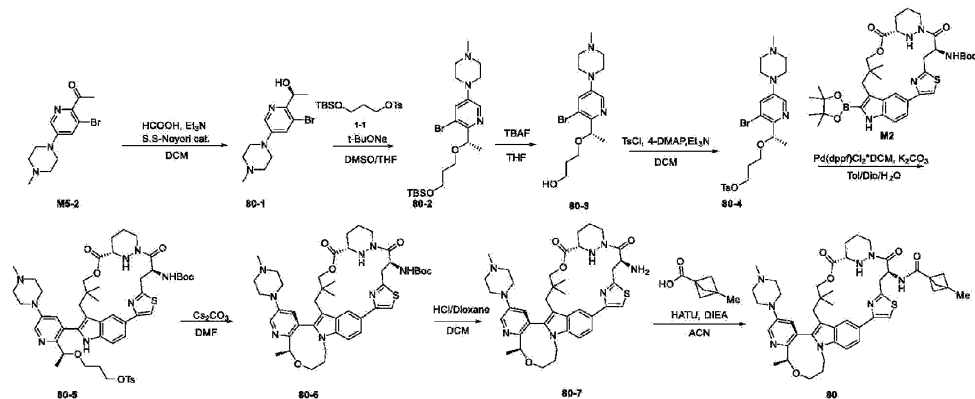


[0487] 步骤1: 化合物40的合成

[0488] 将化合物1-甲基双环[1.1.1]戊烷-3-羧酸(34.19mg,0.27mmol)溶到乙腈(4.00mL)中,在冰水浴下依次加入DIEA(0.37mL,2.26mmol)、HATU(128.78mg,0.34mmol),在冰水浴下反应10min后,再加入化合物85-9(170.00mg,0.23mmol)的乙腈(4.00mL)和DIEA(0.37mL,2.26mmol)溶液,在室温反应1h。浓缩干,制备分离得化合物40(67.00mg, 33.84%)。ESI-MS m/z:861.48[M+H]⁺。

[0489] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.51(dJ=1.0Hz,1H),8.40(dJ=2.8Hz,1H),8.00(dJ=9.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.70(ddJ=8.6,1.4Hz,1H),7.48(dJ=8.6Hz,1H),7.21(dJ=2.8Hz,1H),5.48(tJ=9.4Hz,1H),5.09(dJ=12.2Hz,1H),4.29 - 4.19(m,2H),4.15(qJ=6.3Hz,1H),4.03(ddJ=12.6,4.9Hz,2H),3.69(dJ=11.0Hz,1H),3.64 - 3.55(m,2H),3.38(ddJ=14.6,9.3Hz,1H),3.29(dJ=14.3Hz,1H),3.24 - 3.13(m,5H),3.01(dJ=14.4Hz,1H),2.75(td, J=12.6,5.0Hz,1H),2.69(dJ=17.2Hz,4H),2.41(dJ=14.3Hz,1H),2.29(tJ=10.3Hz,1H),2.11(dJ=10.0Hz,1H),1.93 - 1.85(m,6H),1.80(s,3H),1.65(dddJ=10.1,6.6,3.6Hz,1H),1.52(dtJ=18.1,12.5Hz,1H),1.37(dJ=6.4Hz,3H),1.19(s,3H),0.95(s,3H),0.50 - 0.40(m,2H),0.33(ddJ=7.3,4.8Hz,5H).

[0490] 实施例80：化合物3-甲基-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧代-18,19,61,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶[3' : 7,8][1,5]氧杂氮基[5,6-a]呋啉-2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并十一烷-4-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺的合成



[0491] 步骤1：化合物80-1的合成

[0492] 将M5-2(2.00g)，三乙胺(4.66mL)，(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钨(II)(0.21g)加入到DCM(10.00mL)中，然后N₂保护条件下，冰水浴条件下，缓慢分批次加入甲酸(1.27mL)，回温至室温反应72h，反应结束后向反应液中加入水100mL淬灭反应，然后EA(60mL)萃取四次，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，有机相浓缩得到粗品，粗品柱层析分离得到目标化合物80-1(1.80g，89.40%产率)。ESI-MS m/z:300.2,302.2[M+H]⁺。

[0493] 步骤2：化合物80-2的合成

[0494] 将化合物80-1(1.00g)，化合物1-1(2.30g)加入到DMSO(15.00mL)和THF(2.00mL)中，然后N₂保护条件下，室温条件下，缓慢加入溶于THF(2.00mL)的叔丁醇钠(0.80g)溶液，40℃反应5h；反应结束后向反应液中加入30mL水淬灭反应，然后EA 30mL萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，有机相浓缩得到粗品，粗品经柱层析分离得到目标化合物80-2(1.00g，63.53%产率)。ESI-MS m/z:472.5,474.5[M+H]⁺。

[0495] 步骤3：化合物80-3的合成

- [0496] 将化合物80-2(1.00g), TBAF(4.23mL, 1.00mol/L)加入到THF(2.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 控温50℃反应1h; 反应结束后向反应液中加入30mL水淬灭反应, 然后DCM 30mL萃取五次, 合并有机相, 饱和氯化钠洗涤, 有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM: MeOH=97:3~90:10)分离得到目标化合物80-3 (0.78g, 100%产率)。ESI-MS m/z:358.3,360.3[M+H]⁺。
- [0497] 步骤4: 化合物80-4的合成
- [0498] 将化合物80-3(780.00mg)、三乙胺(0.76mL)和DMAP(26.60mg)依次加入到DCM (10.00mL)溶液中, N₂保护条件下, 降温至0℃, 缓慢加入TsCl(830.12mg); 然后回温至室温反应12h。反应结束后向反应液中加入100mL水淬灭反应, 然后DCM 50mL萃取三次, 饱和氯化钠50mL洗涤两次, 合并有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到目标化合物80-4(1300.00mg, 100%产率)。ESI-MS m/z:512.4, 514.4[M+H]⁺。
- [0499] 步骤5: 化合物80-5的合成
- [0500] 将化合物80-4(265.97mg)、中间体M2(300.00mg)、PdCl₂(dppf)(31.61mg)和K₂CO₃ (149.43mg)加入到甲苯(4.50mL)、1,4-二氧六环(1.50mL)和水(1.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 65℃反应2h。反应结束后向反应液中加入30mL水淬灭反应, 然后DCM 30mL萃取三次, 饱和氯化钠30mL洗涤两次, 合并有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到目标化合物80-5(280.00mg, 64.79%产率)。ESI-MS m/z:1000.2[M+H]⁺。
- [0501] 步骤6: 化合物80-6的合成
- [0502] 将化合物80-5(280.00mg)、Cs₂CO₃(183.00mg)加入到DMF(3.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 90℃反应0.5h。反应结束后向反应液中加入50mL水淬灭反应, 然后DCM 40mL萃取三次, 饱和氯化钠30mL洗涤四次, 合并有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物80-6(170.00mg, 75.52%产率)。ESI-MS m/z: 828.1[M+H]⁺。
- [0503] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.60(d,J=1.6Hz,1H),8.42(d,J=3.0Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,1.7Hz,1H),7.32-7.27(m,2H),7.09(d,J=2.9Hz,1H),5.58(t,J=9.4Hz,1H),5.48(d,J=10.4Hz,1H),4.61-4.56(m,1H),4.38-4.32(m,1H),4.26-4.17(m,2H),4.09 - 3.95(m,2H),

3.87 - 3.73(m,3H),3.41(d,J=14.8Hz,1H),3.35-3.31(m,5H),3.20(d,J=14.4Hz,1H),3.05 (dd,J=14.9,8.8Hz,1H),2.68(td,J=12.9,3.0Hz,1H),2.62-3.58(m,4H),2.43(d,J=14.4Hz, 1H),2.36(s,3H),2.32 - 2.29(m,1H),2.22 - 2.18(m,1H),1.99-1.92(m,2H),1.84-1.76(m,1 H),1.62-1.56(m,1H),1.51(d,J=6.5Hz,3H),1.51 - 1.41(m,9H),0.97(s,3H),0.41(s,3H).

[0504] 步骤7: 化合物80-7的合成

[0505] 将化合物80-6(175.00mg)加入到DCM(3.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 冰水浴条件下, 缓慢加入HCl/二氧六环(2mL,4M), 回温至室温反应3h。反应结束后反应液浓缩得到粗品, 粗品中加入甲苯10mL浓缩得到目标化合物80-7(133.00mg, 86.47%产率)。ESI-MS m/z:728.0[M+H]⁺。

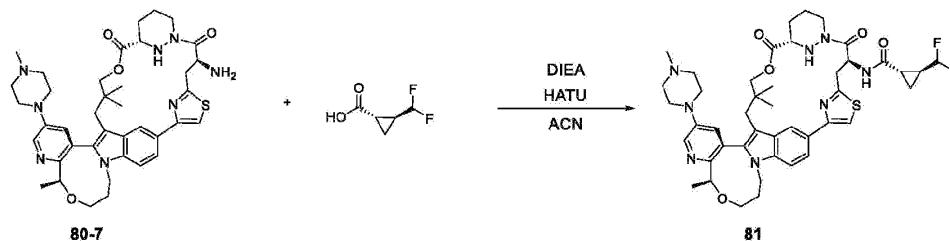
[0506] 步骤8: 化合物80的合成

[0507] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入1-甲基双环[1.1.1]戊烷-3-羧酸(19.78mg,0.16 mmol), HATU(91.41mg,0.24mmol), 乙腈(3.00mL), DIEA(0.14mL,0.84mmol), 室温搅拌反应1小时。冰水浴冷却, 滴加入化合物80-7(76.00mg,0.10mmol)的乙腈溶液, 继续搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 乙酸乙酯稀释反应液, 饱和氯化铵水溶液洗涤, 盐水洗涤, 浓缩得到粗品。再经制备液相酸性方法分离纯化, 将洗脱液用饱和碳酸氢钠水溶液调pH=8, DCM萃取, 浓缩除去DCM, 用乙腈溶解所得化合物, 加入纯化水, 冻干, 最终得到目标化合物80(48.4mg), ES I-MS m/z:835.78[M+H]⁺。

[0508] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.58(d,J=1.6Hz,1H),8.42(d,J=3.0Hz,1H),7.57(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),7.28(s,1H),7.09(d,J=3.0Hz,1H),6.37(d,J=9.7Hz, 1H),5.85-5.81(m,1H),4.57(d,J=12.7Hz,1H),4.36-4.30(m,1H),4.25-4.18(m,2H),4.05 - 3.96(m,2H),3.85 - 3.74(m,3H),3.46(d,J=14.9Hz,1H),3.31-3.27(m,5H),3.19(d,J=1 4.4Hz,1H),3.11(dd,J=15.0,8.5Hz,1H),2.70-2.64(m,1H),2.64-2.61(m,4H),2.42(d,J=1 4.5Hz,1H),2.38(s,3H),2.36 - 2.21(m,2H),2.00 - 1.93(m,8H),1.82-1.79(m,1H),1.64-1. 57(m,1H),1.51(d,J=6.4Hz,3H),1.22(s,3H),0.97(s,3H),0.41(s,3H).

[0509] 实施例81: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧化-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15

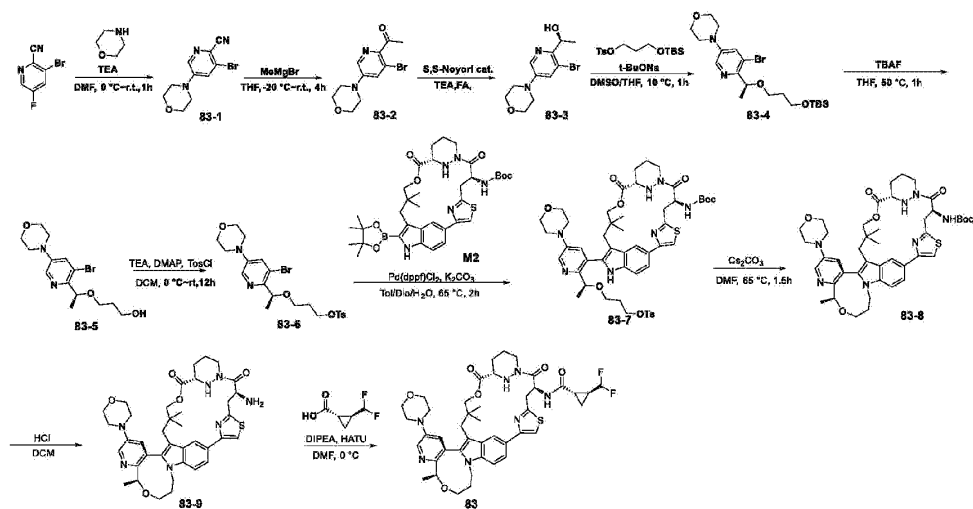
H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]氧杂氮基[5,a]吲哚-2-(4,2)-噻唑)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0510] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(21.34mg,0.16mmol),乙腈(3.00mL),HATU(99.35mg,0.26mmol),DIEA(0.14mL,0.84mmol),室温搅拌反应1小时。冰水浴冷却,加入化合物80-7(76.00mg,0.10mmol)的乙腈溶液,继续搅拌反应。LC-MS监测反应完成后,乙酸乙酯稀释反应液,饱和氯化铵水溶液洗涤,盐水洗涤,浓缩得到粗品。再经制备液相酸性方法分离纯化,将洗脱液用饱和碳酸氢钠水溶液调pH约为8,DCM萃取,浓缩除去DCM,用乙腈溶解所得化合物,加入纯化水,冻干,最终得到目标化合物81(48.9mg)。ESI-MS m/z :845.64[M+H]⁺。

[0511] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.58(dJ=1.6Hz,1H),8.42(dJ=2.9Hz,1H),7.57(ddJ=8.5,1.7Hz,1H),7.31(dJ=8.5Hz,1H),7.28(s,1H),7.09(dJ=2.9Hz,1H),6.68(dJ=9.5Hz,1H),5.96-5.71(m,2H),4.60(dJ=13.1Hz,1H),4.35(tdJ=12.2,3.4Hz,1H),4.24-4.18(m,2H),4.06-3.96(m,2H),3.82(s,2H),3.83-3.74(m,1H),3.47(dJ=14.9Hz,1H),3.33-3.28(m,5H),3.19(dJ=14.4Hz,1H),3.14(ddJ=15.0,8.5Hz,1H),2.69(tdJ=12.9,3.0Hz,1H),2.64-2.61(m,4H),2.42(dJ=14.4Hz,1H),2.38(s,3H),2.33-2.23(m,2H),1.98-1.87(m,2H),1.85-1.81(m,1H),1.75-1.66(m,2H),1.67-1.55(m,1H),1.51(dJ=6.5Hz,3H),1.32(dtJ=9.1,4.3Hz,1H),1.19-1.11(m,1H),0.97(s,3H),0.41(s,3H)。

[0512] 实施例83化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S,63S,4S,Z)-15,10,10-三甲基-12-吗啉基-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H,17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]恶嗪并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0513] 步骤1：化合物83-1的合成

[0514] 将化合物3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(3.00g,14.93mmol)溶于30mLDMF中，降温至0℃，然后将吗啉(1.43g,16.42mmol)、三乙胺(4.15mL,29.85mmol)依次加入，室温搅拌1h。LC-MS监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗，分液，浓缩，再经DCM/PE(1:10)打浆，过滤，得目标化合物83-1(4.17g)。ESI-MS m/z :267.00,268.12[M+H]⁺。

[0515] 步骤2：化合物83-2的合成

[0516] 将化合物83-1(4.00g,14.92mmol)溶于40.00mL四氢呋喃中，降温至-20℃，然后将MeMgBr(4.45g,37.30mmol)加入，升至室温反应4h。LC-MS监测反应完成后，滴加6M HCL淬灭，再加入饱和碳酸氢钠将体系pH调节至7~8，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗，分液，浓缩有机相得到粗品，硅胶柱层析分离纯化，得到目标化合物83-2(2.75g)。ESI-MS m/z :284.02,285.11[M+H]⁺。

[0517] 步骤3：化合物83-3的合成

[0518] 将三乙胺(29.25mL,210.43mmol)溶于50ml三口烧瓶中，氮气保护，降温至0℃，然后将甲酸(2.02g,43.84mmol)慢慢加入，再将(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钨(II)(0.28g,0.44mmol)加入，40℃反应15min，降至室温，将化合物83-2(2.50g,8.77mmol)加入，室温反应12h。LC-MS监测反应完成后，DCM稀释反应液，依次用水，盐水洗，分液，浓缩有机相得到粗品，硅

胶柱层析分离纯化，得目标化合物83-3(2.37g)。ESI-MS m/z :286.03,287.07[M+H]⁺。

[0519] 步骤4: 化合物83-4的合成

[0520] 将化合物83-3(2.27g,7.91mmol)、化合物3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(9.53g,27.67mmol)溶于DMSO(20.00mL)和THF(4.00mL)中，氮气保护，降温至10℃，然后将叔丁醇钠(1.90g,19.76mmol)加入，10℃反应1h。LC-MS监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗涤，分液，浓缩有机相得到粗品，硅胶柱层析分离纯化，得目标化合物83-4(2.72g)。ESI-MS m/z :458.16,458.18[M+H]⁺。

[0521] 步骤5: 化合物83-5的合成

[0522] 将化合物83-4(2.60g,5.66mmol)溶于THF(20.00mL)中，再将TBAF(11.32mL,1.00M,11.32mmol)加入，50℃反应1h。LC-MS监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗涤，分液，浓缩有机相得到粗品，硅胶柱层析分离纯化，得目标化合物83-5(1.93g)。ESI-MS m/z :344.07,344.11[M+H]⁺。

[0523] 步骤6: 化合物83-6的合成

[0524] 将化合物83-5(2.10g,6.08mmol)、TEA(2.54mL,18.25mmol)、DMAP(0.37g,3.04mmol)溶于DCM(20.00mL)中，氮气保护，降温至0℃，然后将TosCl(2.32g,12.17mmol)加入，室温反应12h。LC-MS监测反应完成后，加入饱和氯化铵淬灭，DCM稀释反应液，依次用水，盐水洗涤，分液，浓缩有机相得到粗品，硅胶柱层析分离纯化，得目标化合物83-6(2.24g)。ESI-MS m/z :498.08,399.09[M+H]⁺。

[0525] 步骤7: 化合物83-7的合成

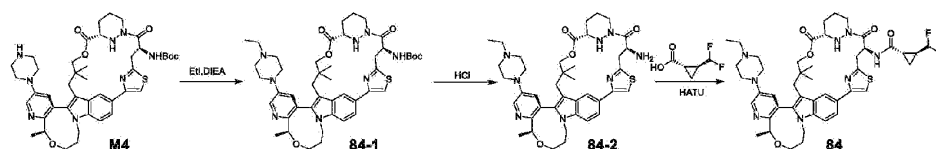
[0526] 将化合物83-6(158.62mg,0.32mmol)、化合物M2(150.00mg,0.26mmol)、[PdCl₂(dppf)]CH₂Cl₂(21.64mg,0.03mmol)、K₂CO₃(109.75mg,0.79mmol)溶于甲苯(3.00mL)、二氧六环(1.00mL)和水(1.00mL)中，氮气保护，65℃反应2h。LC-MS监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗涤，分液，浓缩有机相得到粗品，硅胶柱层析分离纯化，得目标化合物83-7(180mg)。ESI-MS m/z :985.41,986.42[M+H]⁺。

[0527] 步骤8: 化合物83-8的合成

- [0528] 将化合物83-7(160.00mg,0.16mmol)溶于DMF(2.00mL)中,然后将 Cs_2CO_3 (158.54mg,0.49mmol)加入,65℃反应1h。LC-MS监测反应完成后,乙酸乙酯稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,得目标化合物83-8(114mg)。ESI-MS m/z :813.39,814.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- [0529] 步骤9: 化合物83-9的合成
- [0530] 将化合物83-8(100.00mg,0.12mmol)溶于DCM(1.00mL)中,再将HCl(4M的二氧六环溶液)(1.50mL)加入,室温反应30min。浓缩反应液得到粗品化合物83-9(120mg),直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :713.39,714.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- [0531] 步骤10: 化合物83的合成
- [0532] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(94.79mg,0.70mmol)溶于DMF(1.00mL)中,降温至0℃,然后将DIPEA(0.81mL,4.64mmol)、HATU(353.08mg,0.93mmol)加入,0℃下反应5min,然后将化合物83-9(60mg,0.08mmol)加入,0℃反应5min。LC-MS监测反应完成后,用制备色谱分离(乙腈:水(含0.05%二乙胺)=5:1)得到目标化合物83(25.9mg)。ESI-MS m/z :832.49 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- [0533] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.58(d, $J=1.6\text{Hz}$,1H),8.42(d, $J=2.9\text{Hz}$,1H),7.58(dd, $J=8.5,1.7\text{Hz}$,1H),7.34 - 7.27(m,2H),7.08(d, $J=3.0\text{Hz}$,1H),6.67(d, $J=9.5\text{Hz}$,1H),5.96 - 5.68(m,2H),4.59(d, $J=13.0\text{Hz}$,1H),4.36(td, $J=12.1,3.3\text{Hz}$,1H),4.26-4.18(m,2H),4.05 - 3.96(m,2H),3.93 - 3.86(m,4H),3.83(s,2H),3.82 - 3.73(m,1H),3.47(d, $J=14.9\text{Hz}$,1H),3.35 - 3.29(m,1H),3.24(t, $J=4.9\text{Hz}$,4H),3.22 - 3.10(m,2H),2.70-3.64(m,1H),2.42(d, $J=14.4\text{Hz}$,1H),2.34-3.23(m,2H),2.0-1.96(m,1H),1.85-1.81(m,1H),1.64-1.57(m,4H),1.52(d, $J=6.5\text{Hz}$,3H),1.33-1.29(m,1H),1.17-1.13(m,1H),0.98(s,3H),0.41(s,3H)。
- [0534] 化合物83的单晶培养
- [0535] 将10mg化合物83加入3ml的样品瓶中,加入1ml乙醇/水(19/1,v/v)的混合溶剂室温配置成溶液,溶液采用0.22微米PTFE滤膜过滤后封口膜封口轧孔,然后放置于装有纯化水的20ml样品瓶中,在水气氛中室温缓慢气液扩散结晶,得到单晶样品。
- [0536] 采用Bruker D8 VENTURE单晶衍射仪器收集化合物83的单晶X射线衍射数据,采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构,显示晶体属于单斜晶系,空间群为P2(1),

晶包参数： $a=9.3519(4)$, $b=25.2142(12)$, $c=10.2423(4)$ Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=111.4680(10)$, $\gamma=90^\circ$, 晶胞体积 $V=2247.58(17)$ Å³。使用最小二乘法修正结构参数和判别原子种类, 使用几何计算法和差值Fourier法获得全部氢原子位置, 精修后 $R_1=0.0873$, $wR_2=0.1319$ (All data), $S=1.023$; 结构精修得到的Flack $x(\mu)=0.01(10)$ 。可确定晶体中化合物83的分子绝对构型图如图2所示, 分子立体结构椭球图如图3所示, 图4为沿c轴方向的晶胞堆积投影图。

[0537] 实施例84化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-乙基嘧啶-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]呋喃-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0538] 步骤1: 化合物84-1的合成

[0539] 向25mL的单口烧瓶中, 依次加入M4(200.0mg, 0.25mmol), 二氯甲烷(5.00mL), N,N-二异丙基乙胺(0.12mL, 0.74mmol), 碘乙烷(39 μL, 0.49mmol)。室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 加水淬灭反应, 二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 浓缩得粗品化合物84-1(白色固体, 200.0mg)。ESI-MS m/z : 841.52[M+H]⁺。

[0540] 步骤2: 化合物84-2的合成

[0541] 向10mL的拇指瓶中, 依次加入化合物84-1(200.0mg, 0.24mmol), DCM(4.00mL), HCl(4M的二氧六环溶液)(2.00mL), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 饱和碳酸氢钠溶液中和反应液, DCM萃取, 饱和食盐水洗, 浓缩得到粗品化合物84-2(黄色固体, 200.0mg)。ESI-MS m/z : 740.98[M+H]⁺。

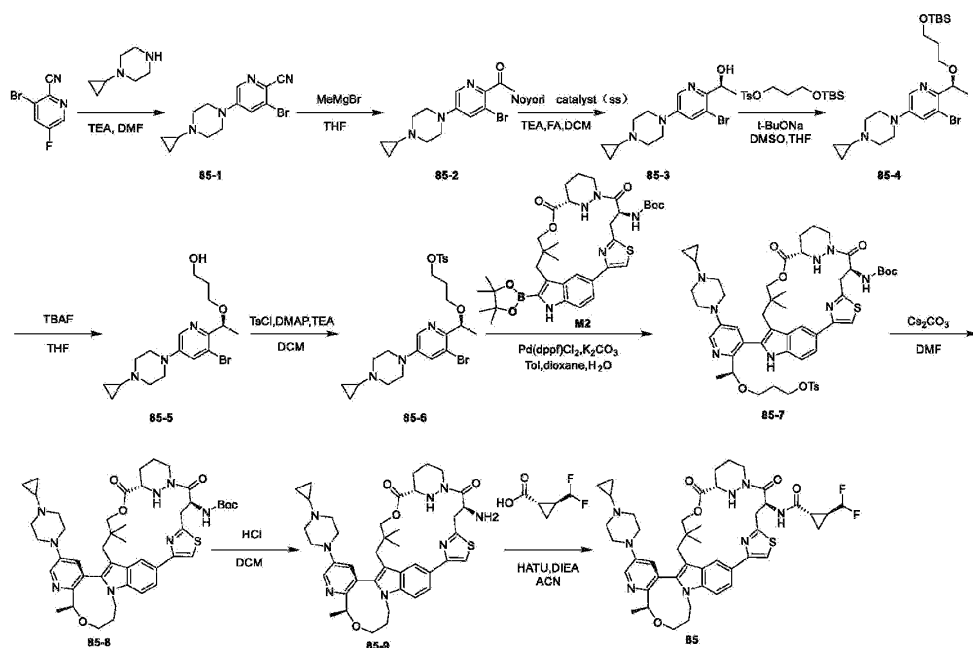
[0542] 步骤3: 化合物84的合成

[0543] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(37 μL, 0.36mmol), HATU(140.0mg, 0.36mmol), DIEA(0.16mL, 0.95mmol), 室温搅拌10分钟。冰水浴冷却, 然后加入84-2(200.0mg, 0.26mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完

成后，反应液直接经Prep-HPLC碱性方法分离纯化，冻干洗脱液，最终得到目标化合物84(98.8mg)。

[0544] ESI-MS m/z : 859.48, $[M+H]^+$. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.58(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.43(d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.57(dd, $J=8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.34–7.27(m, 2H), 7.09(d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.63(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.97–5.71(m, 2H), 4.60(d, $J=12.7$ Hz, 1H), 4.38–4.32(m, 1H), 4.24–4.18(m, 2H), 4.05–3.96(m, 2H), 3.84–3.75(m, 3H), 3.51–3.44(m, 1H), 3.36–3.28(m, 4H), 3.19(d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.14(dd, $J=15.0, 8.5$ Hz, 1H), 2.72–3.62(m, 5H), 2.65(s, 4H), 2.51(d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.42(d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.33–2.19(m, 2H), 1.84–1.80(m, 1H), 1.51(d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.36–1.23(m, 3H), 1.16–1.12(m, 4H), 0.97(s, 3H), 0.40(s, 3H).

[0545] 实施例85化合物(1S, 2S)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-环丙基哌嗪-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧化-18,19,61,62, 63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶嗪并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)-2-(二氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0546] 步骤1：化合物85-1的合成

[0547] 冰水浴条件下，依次将3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(2.00g, 9.95mmol)、三乙胺(4.15mL, 29.85mmol)、化合物1-环丙基哌嗪(1.26g, 9.95mmol)加到DMF(20.00mL)中，

在室温下反应1h。向反应液中加入水50mL，用EA萃取40mL*2，用饱和食盐水洗涤40mL*2，用无水硫酸钠干燥，浓缩干，得到化合物85-1粗品(3.00g, 98.85%)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 307.12[M+H]⁺。

[0548] 步骤2: 化合物85-2的合成

[0549] 将化合物85-1(3.00g, 9.17mmol)溶到四氢呋喃(60.00mL)中，置换氮气，在-20℃滴加甲基溴化镁(9.11mL, 3.00mol/L, 27.34mmol)，升温到室温反应2h。将反应液滴加到40mL冰的饱和氯化铵水溶液中，用1N的盐酸水溶液调pH=3，搅拌10min后，再用饱和碳酸氢钠水溶液调pH=9，用EA萃取40mL*2，用饱和食盐水洗涤40mL*2，用无水硫酸钠干燥，柱层析分离(DCM:EA=75%:25%)得化合物85-2(2.24g, 70.75%)。ESI-MS m/z : 324.10, [M+H]⁺。

[0550] 步骤3: 化合物85-3的合成

[0551] 将化合物85-2(2.24g, 6.91mmol)、(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钪(II)(0.22g, 0.35mmol)、TEA(4.80mL, 34.55mmol)加到DCM(10.00mL)中，在冰水浴下加入甲酸(1.33g, 34.55mmol)，在室温下反应72h。向反应液中加入水50mL，用DCM萃取40mL*2，用饱和食盐水洗涤40mL*2，用无水硫酸钠干燥，柱层析分离得化合物85-3(1.90g, 84.30%)。ESI-MS m/z : 326.17[M+H]⁺。

[0552] 步骤4: 化合物85-4的合成

[0553] 将化合物85-3(1.90g, 5.82mmol)、化合物3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(4.01g, 11.65mmol)加到DMSO(30.00mL)中，再加入叔丁醇钠(1.40g, 14.56mmol)的四氢呋喃(6.00mL)溶液，在40℃反应2h。向反应液中加入水50mL，用EA萃取40mL*2，用饱和食盐水洗涤40mL*2，用无水硫酸钠干燥，柱层析分离(DCM:EA=80%:20%)得化合物85-4(1.44g, 49.59%)。ESI-MS m/z : 498.24, [M+H]⁺。

[0554] 步骤5: 化合物85-5的合成

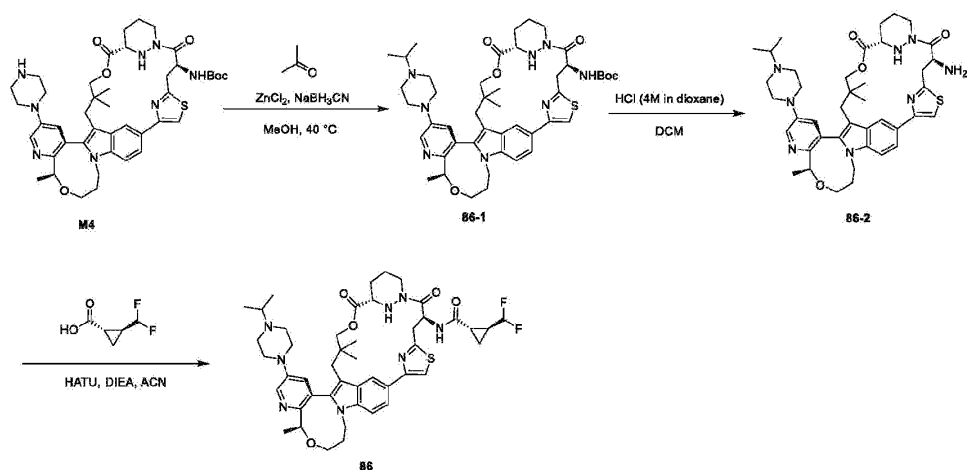
[0555] 将化合物85-4(1.44g, 2.89mmol)、四丁基氟化铵(4.33mL, 1.00mol/L, 4.33mmol)加到四氢呋喃(15.00mL)中，在50℃反应1h。浓缩干，柱层析分离得化合物85-5(0.97g, 87.39%)。ESI-MS m/z : 384.10, [M+H]⁺。

[0556] 步骤6: 化合物85-6的合成

- [0557] 将化合物85-5(0.97g,2.52mmol)、DMAP(0.03g,0.25mmol)、TEA(0.88mL,6.31mmol)加到DCM(10.00mL)中,在冰水浴下分批加入对甲苯磺酰氯(0.96g,5.05mmol),在室温下反应2h。向反应液中加水50mL,用DCM萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物85-6(1.00g, 73.57%)。ESI-MS m/z:538.18, $[M+H]^+$ 。
- [0558] 步骤7: 化合物85-7的合成
- [0559] 将化合物85-6(326.06mg,0.61mmol)、化合物M2(350.00mg,0.50mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(41.24mg,0.05mmol)、碳酸钾(174.35mg,1.26mmol)、水(0.50mL)、1,4-二氧六环(2.00mL)加到甲苯(6.00mL)中,在氮气氛围,65℃反应2h。浓缩,柱层析分离(DCM:EA=70%:30%)得化合物85-7(400mg, 77.32%)。ESI-MS m/z:485.47, $[M+H]^+$ 。
- [0560] 步骤8: 化合物85-8的合成
- [0561] 将化合物85-7(350.00mg,0.34mmol)、碳酸铯(222.47mg,0.68mmol)加到DMF(8.00mL)中,在80℃反应1h。向反应液中加水50mL,用EA萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离(DCM:EA=70%:30%)得化合物85-8(290mg, 99.57%)。ESI-MS m/z:853.69, $[M+H]^+$ 。
- [0562] 步骤9: 化合物85-9的合成
- [0563] 将化合物85-8(290.00mg,0.34mmol)溶到DCM(1.00mL)中,再加入盐酸(4M的二氧六环溶液)(2.00mL),在室温下反应1h。将反应液浓缩干,加入甲苯5mL稀释,再次浓缩干得化合物85-9粗品(250mg),直接用于下一步反应。ESI-MS m/z:753.02, $[M+H]^+$ 。
- [0564] 步骤10: 化合物85的合成
- [0565] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(36.88mg,0.27mmol)溶到乙腈(4.00mL)中,在冰水浴下依次加入DIEA(0.37mL,2.26mmol)、HATU(128.78mg,0.34mmol),在冰水浴下反应10min后,再加入化合物85-9(170.00mg,0.23mmol)的乙腈(4.00mL)和DIEA(0.37mL,2.26mmol)溶液,在室温反应1h。浓缩干,制备分离得化合物85(66.00mg, 33.36%)。ESI-MS m/z:871.42, $[M+H]^+$ 。

[0566] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.89(dJ=9.0Hz,1H),8.50(dJ=1.1Hz,1H),8.40(dJ=2.8Hz,1H),7.81(s,1H),7.71(dd,J=8.6,1.5Hz,1H),7.49(dJ=8.6Hz,1H),7.20(dJ=2.8Hz,1H),5.95(tdJ=56.7,5.1Hz,1H),5.56(tJ=9.4Hz,1H),5.11(dJ=12.2Hz,1H),4.28 - 4.19(m,2H),4.15(qJ=6.3Hz,1H),4.03(ddJ=12.5,4.4Hz,2H),3.68(dJ=10.9Hz,1H),3.60(dJ=14.9,9.7Hz,2H),3.38(dJ=14.5Hz,1H),3.24 - 3.11(m,6H),3.01(dJ=14.4Hz,1H),2.76(tdJ=12.7,8.2Hz,1H),2.70 - 2.63(m,4H),2.41(dJ=14.3Hz,1H),2.29(tJ=10.4Hz,1H),2.10(dtJ=9.1,5.5Hz,2H),1.81(s,3H),1.69 - 1.61(m,2H),1.58 - 1.47(m,1H),1.37(dJ=6.4Hz,3H),1.10 - 0.99(m,2H),0.95(s,3H),0.48 - 0.40(m,2H),0.37 - 0.28(m,5H).

[0567] 实施例86化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-异丙基哌嗪-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧化-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0568] 步骤1: 化合物86-1的合成

[0569] 氮气保护下, 向M4(50.0mg)的 MeOH (2.0mL)溶液中依次加入丙酮($7\mu\text{L}$)和 ZnCl_2 (100 μL , 1M in THF), 然后让体系在 40°C 油浴中搅拌1小时。然后加入氰基硼氢化钠(19.3mg), 反应继续在 40°C 油浴中搅拌2小时。继续补加丙酮($7\mu\text{L}$)和 ZnCl_2 (100 μL , 1M in THF), 然后让体系在 40°C 油浴中搅拌1小时。再次加入氰基硼氢化钠(19.3mg), 反应继续在 40°C 油浴中搅拌2小时。LC-MS监测反应完成后, 用饱

和碳酸氢钠溶液淬灭反应，加入DCM萃取分液；水相再用DCM萃取两次后合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥、浓缩；浓缩物经柱层析纯化(0-5% MeOH/DCM)得到化合物86-1(40mg)。ESI-MS m/z :855.5, $[M+H]^+$ 。

[0570] 步骤2: 化合物86-2的合成

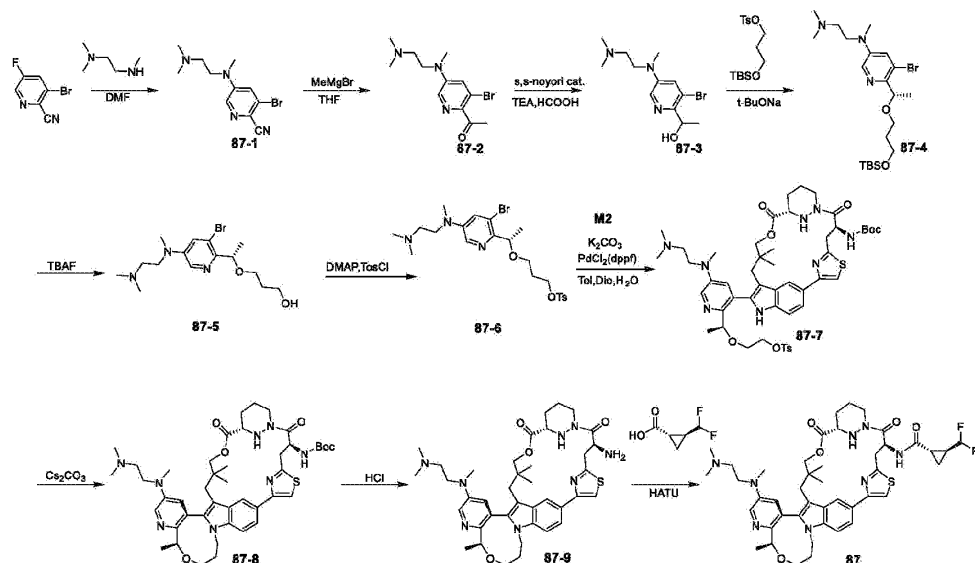
[0571] 向化合物86-1(40mg)的DCM(2.0mL)溶液中加入HCl(4M的二氧六环溶液)(2.0mL)，让反应在室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成后，浓缩反应液，至干。得到化合物86-2粗品(微黄色固体粉末，40mg，盐酸盐)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :755.5, $[M+H]^+$ 。

[0572] 步骤3: 化合物86的合成

[0573] 室温下，向化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(14.4mg)的乙腈(1.0mL)溶液中加入HATU(40.3mg)和DIEA(44 μ L)，上述溶液在室温下搅拌10分钟，然后向上述体系中加入86-2和DIEA(44 μ L)的乙腈(1.0mL)溶液，然后继续让体系在室温搅拌30分钟。反应结束后将体系浓缩，浓缩物用制备色谱分离(乙腈: 水(含0.1%甲酸)=1:1)得到目标化合物86(19.2mg, 41%产率)。ESI-MS m/z :873.9 $[M+H]^+$ 。

[0574] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.89(dJ=9.0Hz,1H),8.50(dJ=1.2Hz,1H),8.40(dJ=2.8Hz,1H),7.81(s,1H),7.71(ddJ=8.6,1.5Hz,1H),7.49(dJ=8.6Hz,1H),7.20(dJ=2.9Hz,1H),5.95(tdJ=56.7,5.1Hz,1H),5.56(tJ=9.4Hz,1H),5.11(dJ=12.2Hz,1H),4.28 - 4.19(m,2H),4.14(qJ=6.2Hz,1H),4.07 - 3.99(m,2H),3.70 - 3.56(m,3H),3.38(dJ=14.6Hz,1H),3.25(s,4H),3.20 - 3.10(m,2H),3.01(dJ=14.3Hz,1H),2.76(tJ=14.1Hz,1H),2.68(dtJ=13.0,6.5Hz,1H),2.62 - 2.54(m,4H),2.41(dJ=14.3Hz,1H),2.29(s,1H),2.13 - 2.06(m,2H),1.87 - 1.75(m,3H),1.65(ddJ=9.5,4.6Hz,1H),1.37(dJ=6.4Hz,3H),1.08 - 0.97(m,8H),0.95(s,3H),0.32(s,3H)。

[0575] 实施例87化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一碳烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0576] 步骤1：化合物87-1的合成

[0577] 向100mL的单口烧瓶中，依次加入3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(3.00g,14.93mmol)，N,N-二甲基甲酰胺(30.00mL)，N,N,N'-三甲基乙二胺(2.13mL,16.42mmol)，室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，浓缩除去DMF，得到化合物87-1粗品(白色固体粉末，4.50g)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :283.15[M+H]⁺。

[0578] 步骤2：化合物87-2的合成

[0579] 向100mL的三口烧瓶中，依次加入化合物87-1(4.20g,14.83mmol)，THF/四氢呋喃(50.00mL)，氮气氛围下，冰浴下，缓慢滴加甲基溴化镁(14.83mL，3mol/Lin THF，44.49mmol)，缓慢恢复至室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，冰浴下，向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取两次，合并有机相，饱和食盐水洗，浓缩得粗品。硅胶柱层析纯化得到化合物87-2(白色固体粉末，3.30g)。ESI-MS m/z :300.20[M+H]⁺。

[0580] 步骤3：化合物87-3的合成

[0581] 向50mL的三口烧瓶中，依次加入化合物87-2(1.00g,3.33mmol)，二氯甲烷(10.00mL)，s,s-Noyori catalyst(0.11g,0.17mmol)，三乙胺(2.32mL，16.66mmol)。氮气氛围下，冰浴下，缓慢滴加甲酸(0.63mL，16.66mmol)，缓慢恢复至室温搅拌反

应。LC-MS监测反应完成后，硅胶柱层析纯化得到化合物87-3(黄色油状物，0.80g)。ESI-MS m/z :302.32[M+H]⁺。

[0582] 步骤4: 化合物87-4的合成

[0583] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入化合物87-3(0.70g,2.32mmol)，二甲基亚砜(10.00mL)，四氢呋喃(2.00mL)，3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(3.59g,10.42mmol)。氮气氛围下，冰浴下，缓慢加入叔丁醇钠(0.56g, 5.79mmol)，缓慢恢复至室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，冰浴下，向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取两次，二氯甲烷萃取两次，合并有机相，饱和食盐水洗，浓缩得粗品。硅胶柱层析纯化得到化合物87-4(黄色油状物，0.85g)。ESI-MS m/z :474.56[M+H]⁺。

[0584] 步骤5: 化合物87-5的合成

[0585] 向25mL的单口烧瓶中，依次加入化合物87-4(0.85g,1.79mmol)，THF/四氢呋喃(2.00mL)，四丁基氟化铵(3.58mL, 1mol/L/THF,3.58mmol)。50℃搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，冰浴下，向反应液中加入水淬灭反应，二氯甲烷萃取两次，合并有机相，饱和食盐水洗，浓缩得粗品。硅胶柱层析纯化得到化合物87-5(黄色油状物，0.66g)。ESI-MS m/z :360.12[M+H]⁺。

[0586] 步骤6: 化合物87-6的合成

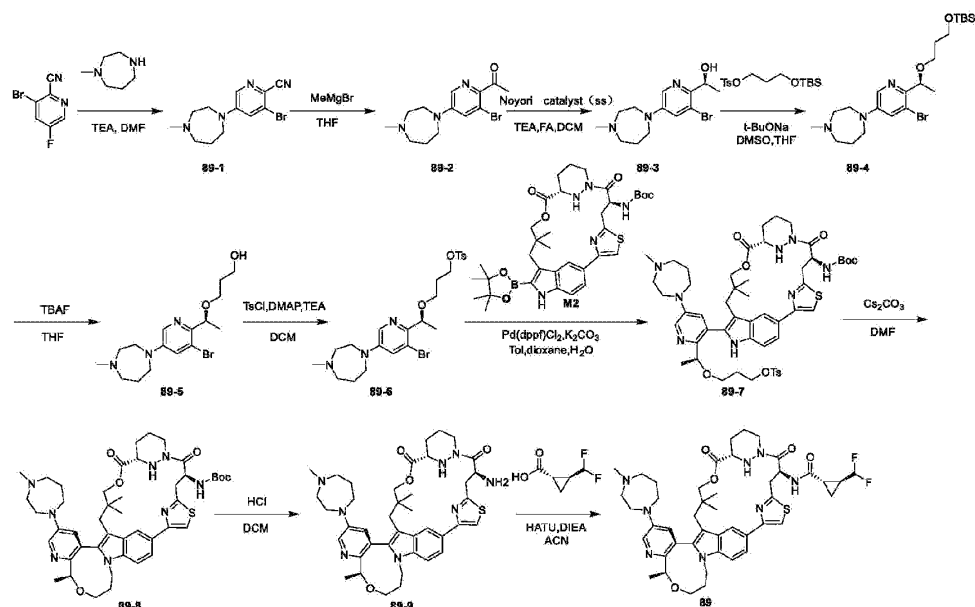
[0587] 向25mL的单口烧瓶中，依次加入化合物87-5(0.60g,1.67mmol)，二氯甲烷(10.00mL)，4-二甲氨基吡啶(0.51g,4.16mmol)，对甲苯磺酰氯(0.64g,3.33mmol)。室温下搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，硅胶柱层析纯化得到化合物87-6(黄色固体，0.44g)。ESI-MS m/z :514.36[M+H]⁺。

[0588] 步骤7: 化合物87-7的合成

[0589] 向5mL的微波管中，依次加入化合物87-6(89.0mg,0.17mmol)，M2(89.0mg,0.12mmol)，碳酸钾(40.0mg,0.29mmol)，甲苯(1.50mL)，1,4-二氧六环(0.50mL)，水(0.50mL)，PdCl₂(dppf)(8.4mg,0.01mmol)。氮气置换后，65℃搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，硅胶柱层析纯化得到化合物87-7(黄色固体，60.0mg)。ESI-MS m/z :987.51[M+H]⁺。

[0590] 步骤8: 化合物87-8的合成

- [0591] 向10mL的拇指瓶中，依次加入化合物87-7(60.0mg,0.06mmol)，碳酸铯(39.0mg, 0.12mmol)，N,N-二甲基甲酰胺(30.00mL)，80℃搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，浓缩除去DMF，DCM溶解，过滤，滤液浓缩得到粗品87-8(黄色固体，3 5.0mg)。ESI-MS m/z :829.37[M+H]⁺。
- [0592] 步骤9：化合物87-9的合成
- [0593] 向10mL的拇指瓶中，依次加入化合物87-8(35.0mg,0.04mmol)，DCM(2.00m L)，HCl(4M的二氧六环溶液)(1.00mL)，室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，饱和碳酸氢钠溶液中和反应液，DCM萃取，饱和食盐水洗，浓缩得到粗品 化合物87-9(黄色固体，30.0mg)。ESI-MS m/z :729.35[M+H]⁺。
- [0594] 步骤10：化合物87的合成
- [0595] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(6 μ L,0.06m mol)，HATU(47mg,0.12mmol)，DIEA(27 μ L,0.16mmol)，室温搅拌10分钟。冰水 浴冷却，然后加入化合物87-9(30.0mg,0.04mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应 完成后，反应液直接经 Prep-HPLC碱性方法分离纯化，冻干洗脱液，最终 得到目标化合物87(1.6mg)。ESI-MS m/z :847.48，[M+H]⁺。
- [0596] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.52(d,J=1.5Hz,1H),8.16(d,J=2.9Hz,1H),7.50(dd,J= 8.6,1.5Hz 1H),7.24(t,J=10.3Hz,2H),6.80(d,J=2.9Hz,1H),6.60(d,J=9.7Hz,1H),5.89 - 5.64(m,2H),5.29 - 5.26(m,6H),4.56 - 4.49(m,1H),4.34 - 4.24(m,1H),4.18 - 4.02(m,4 H),3.97 - 3.89(m,3H),3.76(s,3H),3.44 - 3.38(m,2H),3.29 - 3.21(m,1H),3.17 - 3.02(m,3 H),2.73 - 2.58(m,3H),2.42 - 2.35(m,3H),2.31 - 2.23(m,3H),2.17 - 2.12(m,7H),1.79 - 1.72(m,3H),1.44(d,J=6.8Hz,7H),0.91(s,4H),0.33(s,3H)。
- [0597] 实施例89化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三 甲基-12-(4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,66-八氢- 15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)- 噻唑-6(1,3)-吡嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0598] 步骤1：化合物89-1的合成

[0599] 冰水浴条件下，依次将化合物3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(2.00g,9.95mmol)、三乙胺(4.15mL,29.85mmol)、化合物N-甲基高哌嗪(1.25g,10.95mmol)加到DMF(20.00mL)中，在室温下反应1h。向反应液中加入水50mL，用EA萃取40mL*2，用饱和食盐水洗涤40mL*2，用无水硫酸钠干燥，浓缩干，得到化合物89-1粗品(2.90g,98.74%)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :295.07[M+H]⁺。

[0600] 步骤2：化合物89-2的合成

[0601] 将化合物89-1(2.90g,9.82mmol)溶到四氢呋喃(60.00mL)中，置换氮气，在-20℃滴加甲基溴化镁(9.17mL,3.00mol/L,27.51mmol)，升温到室温反应2h。将反应液滴加到40mL冰的饱和氯化铵水溶液中，用1N的盐酸水溶液调pH=3，搅拌10min后，再用饱和碳酸氢钠水溶液调pH=9，用EA萃取40mL*2，用饱和食盐水洗涤40mL*2，用无水硫酸钠干燥，柱层析分离得化合物89-2(1.17g,38.14%)。ESI-MS m/z :312.07，[M+H]⁺。

[0602] 步骤3：化合物89-3的合成

[0603] 将化合物89-2(1.17g,3.75mmol)、(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钆(II)(0.12g,0.19mmol)、TEA(2.60mL,18.74mmol)加到DCM(10.00mL)中，在冰水浴下加入甲酸(0.72g,18.74mmol)，在室温下反应72h。向反应液中

加水50mL,用DCM萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物89-3(0.61g, 51.80%)。ESI-MS m/z :314.22[M+H]⁺。

[0604] 步骤4: 化合物89-4的合成

[0605] 将化合物89-3(610.00mg,1.94mmol)、化合物3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(2006.58mg,5.82mmol)加到DMSO(10.00mL)中,再加入叔丁醇钠(466.40mg,4.85mmol)的四氢呋喃(2.00mL)溶液,在40℃反应1h。向反应液中加水50mL,用EA萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物89-4(690.00mg, 73.05%)。ESI-MS m/z :486.28, [M+H]⁺。

[0606] 步骤5: 化合物89-5的合成

[0607] 将化合物89-4(680.00mg,1.40mmol)、四丁基氟化铵(2.10mL,1.00mol/L,2.10mmol)加到四氢呋喃(7.00mL)中,在50℃反应1h。浓缩干,柱层析分离得化合物89-5(500.00mg, 96.09%)。ESI-MS m/z :372.13, [M+H]⁺。

[0608] 步骤6: 化合物89-6的合成

[0609] 将化合物89-5(500.00mg,1.34mmol)、DMAP(328.15mg,2.69mmol)、TEA(1.12mL,8.06mmol)加到DCM(10.00mL)中,在冰水浴下分批加入对甲苯磺酰氯(1280.19mg,6.71mmol),在室温下反应2h。向反应液中加水50mL,用DCM萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物89-6(700.00mg, 99.00%)。ESI-MS m/z :526.22, [M+H]⁺。

[0610] 步骤7: 化合物89-7的合成

[0611] 将化合物89-6(303.57mg,0.58mmol)、化合物M2(200.00mg,0.29mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钪二氯甲烷络合物(23.52mg,0.03mmol)、碳酸钾(99.62mg,0.72mmol)、水(0.50mL)、1,4-二氧六环(2.00mL)加到甲苯(6.00mL)中,在氮气氛围,65℃反应2h。浓缩,柱层析分离得化合物89-7(200mg, 68.46%)。ESI-MS m/z :479.42, [M+H]⁺。

[0612] 步骤8: 化合物89-8的合成

[0613] 将化合物89-7(200.00mg,0.20mmol)、碳酸铯(128.63mg,0.39mmol)加到DMF(5.00mL)中,在85℃反应1h。向反应液中加水50mL,用EA萃取40mL*2,用饱和食

盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得化合物89-8(130mg, 78.30%)。ESI-MS m/z :841.66, $[M+H]^+$ 。

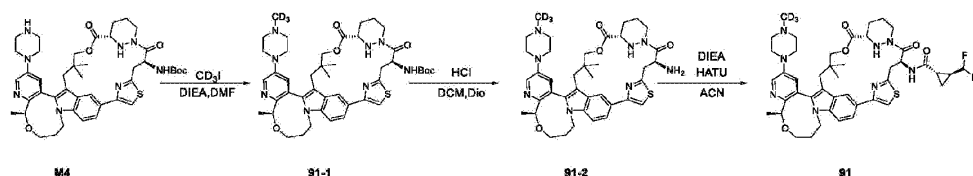
[0614] 步骤9: 化合物89-9的合成

[0615] 将化合物89-8(130.00mg, 0.15mmol)溶到DCM(1.00mL)中, 再加入盐酸(4M的二氧六环溶液)(2.00mL), 在室温下反应1h。将反应液浓缩干, 加入甲苯5mL稀释, 再次浓缩干得化合物89-9粗品(90mg, 78.57%), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :741.66, $[M+H]^+$ 。

[0616] 步骤10: 化合物89的合成

[0617] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(11.02mg, 0.08mmol)溶到乙腈(3.00mL)中, 在冰水浴下依次加入DIEA(0.11mL, 0.68mmol)、HATU(38.35mg, 0.10mmol), 在冰水浴下反应10min后, 再加入化合物89-9(50.00mg, 0.07mmol)的乙腈(3.00mL)和DIEA(0.11mL, 0.68mmol)溶液, 在室温反应1h。浓缩干, 制备分离得化合物89(7mg, 11.49%)。ESI-MS m/z :859.49, $[M+H]^+$ 。

[0618] 实施例91化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(4-(甲基-d3)哌嗪-1-基)-5,7-二氧代-18,19,61,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-噻嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0619] 步骤1: 化合物91-1的合成

[0620] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入M4(50.00mg, 0.06mmol), DMF(1.00mL), DIEA(0.03mL, 0.15mmol), 滴加入 CD_3I (8.91mg, 0.06mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(1.00mL), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 反应液加入饱和氯化铵的水溶液中, 然后乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, Prep-TLC分离纯化, 最终得到目标化合物91-1(35mg, 米黄色泡沫状固体)。ESI-MS m/z :830.65 $[M+H]^+$ 。

[0621] 步骤2: 化合物91-2的合成

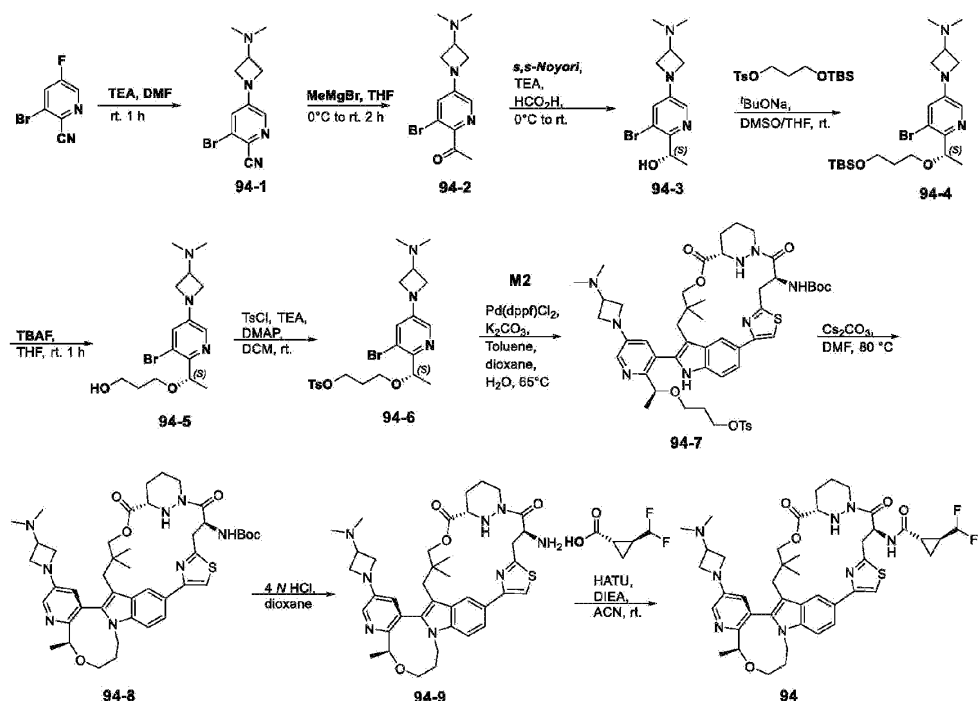
[0622] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物91-1(62.00mg, 0.07mmol), DCM(2.00 mL), HCl(4M的二氧化六环溶液)(1.50mL), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 将反应液浓缩至干, 加入乙腈再次浓缩至干(3mL*2), 最终得到目标化合物91-2的盐酸盐(54.5mg, 淡黄色粉末), 直接用于下一步反应, ESI-MS m/z : 730.25, $[M+H]^+$ 。

[0623] 步骤3: 化合物91的合成

[0624] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入(1S, 2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(20.33mg, 0.15mmol), ACN(3.00mL), HATU(85.21mg, 0.22mmol), DIEA(0.10mL, 0.60mmol), 室温搅拌30分钟。冰水浴冷却后, 滴加入化合物91-2(盐酸盐: 54.50mg, 0.07mmol), 加入1mL乙腈后, 滴DIEA几滴至溶解完全)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成后, 乙酸乙酯稀释反应液后, 依次用水, 食盐水, 洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 经Perp-HPLC制备, 冻干洗脱液, 最终得到目标化合物91(22.5mg)。ESI-MS m/z : 848.63, $[M+H]^+$ 。

[0625] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.51(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.51(dd, $J=8.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.27 - 7.20(m, 2H), 7.02(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.68(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 5.90 - 5.64(m, 2H), 4.53(d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 4.29(td, $J=12.1, 3.3\text{Hz}$, 1H), 4.16(dq, $J=18.1, 6.2\text{Hz}$, 2H), 3.99 - 3.89(m, 2H), 3.75(s, 2H), 3.75 - 3.65(m, 1H), 3.40(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 3.34(s, 4H), 3.25(td, $J=12.4, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.16 - 3.04(m, 2H), 2.75(s, 4H), 2.62(td, $J=12.9, 3.0\text{Hz}$, 1H), 2.34(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 2.25 - 2.13(m, 2H), 1.88 - 1.70(m, 2H), 1.63 - 1.48(m, 2H), 1.44(d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.41 - 1.28(m, 1H), 1.25 - 1.21(m, 1H), 1.12 - 0.98(m, 1H), 0.82 - 0.77(m, 1H), 0.91(s, 3H), 0.34(s, 3H)。

[0626] 实施例94化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-18,19,61,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0627] 步骤1: 化合物94-1的合成

[0628] 将化合物3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(3.0g)加入到50mL单口瓶中, 加入无水DMF(30mL), 分别称入TEA(9mL)和3-(二甲氨基)氮杂环丁烷二盐酸盐(2.9g), 室温反应0.5h。反应结束后, 加入饱和盐水(25mL), EA萃取, 有机相浓缩干得目标化合物94-1(3.5g, 83.5%产率)。ESI-MS m/z : 281.2[M+H]⁺。

[0629] 步骤2: 化合物94-2的合成

[0630] 将化合物94-1(3.5g)和无水THF(70mL)加入到250mL三口瓶中, N₂保护下降至0℃, 缓慢滴入MeMgBr(3M in THF, 12mL), 升至室温反应2h。反应结束后, 向反应液中加入HCl(1N, 30mL), EA萃取, 收集有机相, 水相继续使用EA(30mL)萃取两次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩物经柱层析纯化得目标化合物94-2(3.34g, 90%产率)。ESI-MS m/z : 298.4[M+H]⁺。

[0631] 步骤3: 化合物94-3的合成

[0632] 将化合物94-2(3.34g)加入到25mL单口瓶中, 加入TEA(20mL)和s,s-Noyori catalyst(0.356g), N₂保护下降至0℃, 缓慢滴入甲酸(2mL), 室温反应12h。反应结束后, 向反应液中加入乙酸乙酯(50mL)和水(50mL), 萃取, 收集有机相, 水相继续

使用乙酸乙酯(25mL)萃取两次,收集并合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,浓缩物经柱层析纯化得到目标轴手性的化合物94-3(4.3g,粗品)。ESI-MS m/z :300.3 $[M+H]^+$ 。

[0633] 步骤4: 化合物94-4的合成

[0634] 反应瓶中分别称入化合物94-3(1.05g), 3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(2.25g)和DMSO/ACN(12mL/3mL), N_2 保护下降至10℃; 加叔丁醇钠(1.0g), 室温反应1.0h; 反应完全, 降至0℃, 加自来水(50mL)稀释, EA萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化得94-4(1.99g, 粗品)。ESI-MS m/z :472.6 $[M+H]^+$ 。

[0635] 步骤5: 化合物94-5的合成

[0636] 将化合物94-4(1.99g)加入到50mL单口瓶中, 加入无水TBAF(1N in THF, 7mL), 室温反应1.0h。反应结束后, 分别加碳酸钙(5g)、DOWEX(R)50WX8树脂(8g)和甲醇(20mL), 室温反应1.0h。抽滤, 滤液浓缩干得目标化合物94-5(2.37g, 粗品)。ESI-MS m/z :358.3 $[M+H]^+$ 。

[0637] 步骤6: 化合物94-6的合成

[0638] 将化合物94-5(2.37g)加入到50mL单口瓶中, 加入无水DCM(20mL), 分别称入TEA(3mL)和DMAP(0.9g), N_2 保护下降至0℃, 加入TsCl(2.53g), 室温反应1.0h。反应结束后, 加入饱和盐水(25mL), DCM萃取, 有机相浓缩干, 浓缩物经柱层析纯化得目标化合物94-6(1.10g, 30%产率)。ESI-MS m/z :512.6 $[M+H]^+$ 。

[0639] 步骤7: 化合物94-7的合成

[0640] 向分别100mL单口瓶中称入, 化合物94-6(202mg), M2(110mg), Pd(dppf)Cl₂ DCM(30mg), 碳酸钾(63mg), 加入甲苯(6mL)、1,4-二氧六环(2mL)和2mL水, N_2 置换3次, 升温至65℃反应5h。反应结束后, 向反应液中加入EA和水各20mL, 萃取, 水相继续使用EA萃取2次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化得目标化合物94-7(200mg, 88%产率)。ESI-MS m/z :999.4 $[M+H]^+$ 。

[0641] 步骤8: 化合物94-8的合成

[0642] 将化合物94-7(200mg)加入到25mL单口瓶中，称入 Cs_2CO_3 (250mg)和无水DMF(12mL)， N_2 保护于80℃反应1h。反应结束后，加自来水(50mL)稀释，EA萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化得目标化合物94-8(125mg, 75.5%产率)。ESI-MS m/z : 827.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0643] 步骤9: 化合物94-9的合成

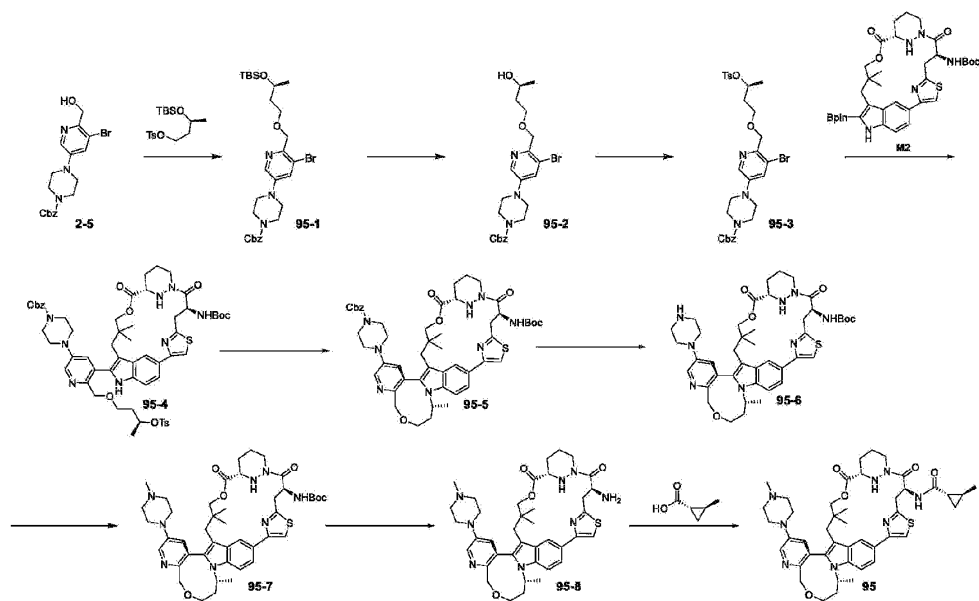
[0644] 化合物94-8(125mg)加入到25mL单口瓶中，加入15mL盐酸(4M的二氧六环溶液)，室温反应1h。反应结束后，减压浓缩干得到目标化合物94-9的盐酸盐(140mg, 粗品)。ESI-MS m/z : 727.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0645] 步骤10: 化合物94的合成

[0646] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(70mg)加入到25mL单口瓶中，称入HATU(131mg)，N,N-二异丙基乙胺(0.28mL)和无水乙腈(10mL)，室温下反应10min；室温下滴入预先游离的化合物94-9(140mg)乙腈溶液(5mL)，室温反应15min。反应结束后，直接浓缩，浓缩物经制备纯化(60%乙腈/水)得到目标化合物94(19.7mg, 13.44%产率)。ESI-MS m/z : 845.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0647] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.57(s, 1H), 7.60(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 6.96(s, 1H), 6.73(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.97 - 5.81(m, 2H), 4.60(d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 4.36(td, $J=12.1, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.27 - 4.17(m, 2H), 4.10(dd, $J=23.7, 9.7\text{Hz}$, 1H), 4.00(dd, $J=14.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.85 - 3.75(m, 5H), 3.50 - 3.43(m, 1H), 3.32(td, $J=12.3, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.22 - 3.12(m, 2H), 2.85(td, $J=14.0, 2.1\text{Hz}$, 2H), 2.70(td, $J=12.9, 2.6\text{Hz}$, 1H), 2.47 - 2.39(m, 1H), 2.36(d, $J=13.4\text{Hz}$, 7H), 2.31 - 2.22(m, 2H), 2.03 - 1.94(m, 4H), 1.91 - 1.79(m, 3H), 1.74 - 1.56(m, 3H), 1.52(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.28(ddd, $J=14.3, 8.1, 4.9\text{Hz}$, 2H), 1.14(dt, $J=8.6, 5.4\text{Hz}$, 1H), 0.97(s, 3H)。

[0648] 实施例95化合物(1S, 2S)-2-甲基-N-((19R, 63S, 4S, Z)-19,10,10-三甲基-12-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶嗪并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0649] 步骤1: 化合物95-1的合成

[0650] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物2-5(1.50g,3.69mmol), (S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁基4-甲基苯磺酸盐(3.97g,11.08mmol), DMSO(15mL), THF(3mL), 加入叔丁醇钠(0.89g,9.23mmol), 室温搅拌反应。TLC监测反应完成后,反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中,淬灭;乙酸乙酯萃取,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化(PE ~ PE/EA=50/50),最终得到目标化合物95-1(1.59g)。ESI-MS m/z :592.41, $[M+H]^+$ 。

[0651] 步骤2: 化合物95-2的合成

[0652] 向50mL的单口烧瓶中, 加入化合物95-1(1.59g, 0.84mmol), TBAF(15mL, 1M TBAF溶液), 室温搅拌反应过夜。TLC监测反应完成后, 乙酸乙酯稀释反应液, 依次用饱和氯化铵水溶液, 盐水洗涤、分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化(PE ~ PE/EA = 50/50), 最终得到目标化合物95-2(1.28g)。ESI-MS m/z : 478.33, $[M+H]^+$ 。

[0653] 步骤3: 化合物95-3的合成

[0654] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物95-2(1.28g,2.676mmol), DCM(13.00mL), DIEA(1.33mL,8.03mmol), DMAP(0.98g,8.03mmol),然后分批加入TosCl(1.02g,5.35mmol),加毕,室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后,反应液中

加入硅胶拌样、制砂，硅胶柱层析分离纯化(PE/EA=90/10~50/50)分离纯化，得到化合物95-3(1.2g)。ESI-MS m/z :632.34, $[M+H]^+$ 。

[0655] 步骤4: 化合物95-4的合成

[0656] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物95-3(274mg,0.43mmol)，M2(250mg,0.36mmol)， K_2CO_3 (125mg,0.90mmol)， $[PdCl_2(dppf)]$ (26mg,0.04mmol)，甲苯(3.00mL)，二氧六环(1.00mL)，水(1.00mL)，氮气置换并保护，油浴加热，保温60~65℃反应。LC-MS监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗涤，分液，水相再用DCM萃取，合并有机相，浓缩有机相得到粗品，经Prep-TLC分离纯化，得到化合物95-4(230mg)。ESI-MS m/z :1119.66, $[M+H]^+$ 。

[0657] 步骤5: 化合物95-5的合成

[0658] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物95-4(210mg,0.19mmol)，DMF(20.00mL)， Cs_2CO_3 (183mg,0.56mmol)，氮气保护，油浴加热保温60~65℃反应。LC-MS监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗涤，分液，浓缩有机相得到化合物5粗品，硅胶柱层析分离纯化，最终得到目标化合物95-5(17mg)。ESI-MS m/z :947.64, $[M+H]^+$ 。

[0659] 步骤6: 化合物95-6的合成

[0660] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物95-5(17mg,0.02mmol)，MeOH(2.00mL)， $Pd(OH)_2/C$ (20mg,0.14mmol, 10%Pd)，氢气置换，保氢气氛围，室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，过滤，除去催化剂后，浓缩滤液得到化合物95-6粗品(17mg)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :813.60, $[M+H]^+$ 。

[0661] 步骤7: 化合物95-7的合成

[0662] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物95-6(15mg,0.02mmol)，MeOH(2.00mL)，甲醛水溶液37%(17mg)，HOAc(0.10mL)，室温搅拌20分钟。加入 $NaBH_3CN$ (2.6mg,0.04mmol)，室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，加入乙二胺淬灭反应液中多余的甲醛，然后加入到饱和碳酸氢钠水溶液中、淬灭，再用DCM萃取、分液；浓缩有机相得到化合物95-7粗品(17mg)。ESI-MS m/z :827.62, $[M+H]^+$ 。

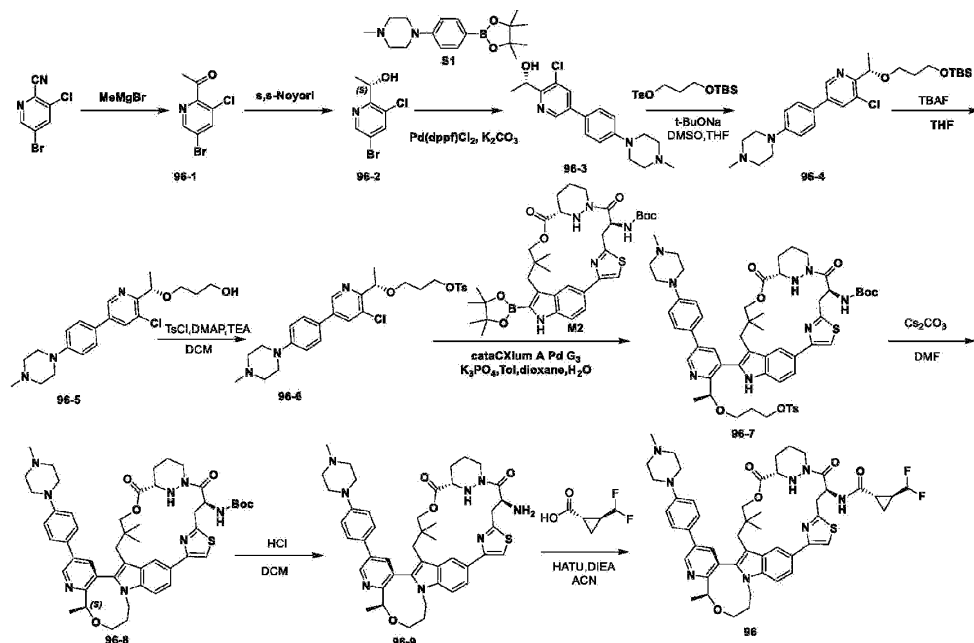
[0663] 步骤8: 化合物95-8的合成

[0664] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物95-7(17mg,0.02mmol), DCM(1.00mL), HCl(4M的二氧六环溶液)(1.00mL), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 浓缩反应液, 至干, 再加入DCM, 再次浓缩至干。到化合物95-8粗品(微黄色固体粉末, 15mg, 盐酸盐), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :727.57, $[M+H]^+$ 。

[0665] 步骤9: 化合物95的合成

[0666] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-甲基环丙烷羧酸(2.5mg,0.025mmol), HATU(16mg,0.041mmol), DIEA(0.02mL,0.124mmol), 室温搅拌30分钟。冰水浴冷却, 然后加入化合物8(15.00mg,0.021mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接经Prep-HPLC酸性方法分离纯化, 冻干洗脱液, 最终得到目标化合物95(2.8mg)ESI-MS m/z :809.61, $[M+H]^+$ 。

[0667] 实施例96化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5,7-二氧代-18,19,61,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-吡啶并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



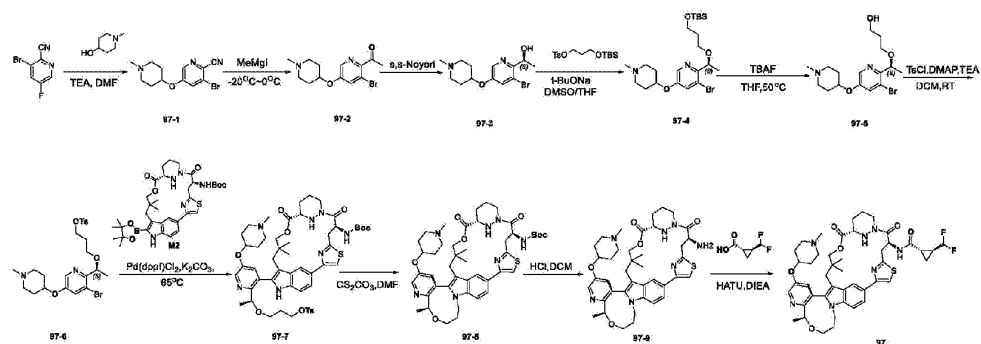
[0668] 步骤1: 化合物96-1的合成

- [0669] 把化合物5-溴-3-氯丙烯腈(2.0g,9.2mmol), 加到无水THF(20.00mL)中, 氮气保护, -5℃滴加甲基溴化镁(8.58ml,25.75mmol)。滴毕, -5℃反应2h,倒入氯化铵饱和溶液中, 1N HCl调节pH=2,室温搅拌5min,碳酸钠调节pH=8,EA萃取, 食盐水洗涤, 干燥, 柱层析分离得化合物96-1(2.0g, 92.74%)。ESI-MS m/z:235.28, $[M+H]^+$ 。
- [0670] 步骤2: 化合物96-2的合成
- [0671] 将三乙胺(14.23mL,102.36mmol)加入到50ml三口瓶中, 氮气保护, 0℃滴加甲酸(1.96g,42.65mmol), 滴毕, 0℃加入Noyori catalyst(ss)(0.27g,0.43mmol), 搅拌10min,加入化合物96-1(2.00g,8.53mmol), 升至室温反应24h。加入EA稀释, 食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 柱层析分离(PE:EA=4:1)得化合物96-2(1.80g, 89.23%)。ESI-MS m/z:237.26, $[M+H]^+$ 。
- [0672] 步骤3: 化合物96-3的合成
- [0673] 把化合物96-2(1.00g,4.23mmol), S1(1.41g,4.65mmol), PdCl₂(dppf)(0.31g,0.42mmol), 碳酸钾(1.75g,12.69mmol), 1,4-二氧六环(15.00mL), 水(3.00mL)加入到20ml微波管中, 氮气鼓泡, 70℃反应3h,加水,EA萃取, 食盐水洗涤, 干燥旋干, 柱层析分离得化合物96-3(1.32g, 94.07%)。ESI-MS m/z:332.41, $[M+H]^+$ 。
- [0674] 步骤4: 化合物96-4的合成
- [0675] 将化合物96-3(1.50g,4.52mmol)、化合物3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(4.67g,13.56mmol)加到DMSO(15.00mL)中, 再加入叔丁醇钠(1.09g, 11.30mmol)的四氢呋喃(3.00mL)溶液, 在40℃反应1h。向反应液中加水50mL, 用EA萃取40mL*2, 用饱和食盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得化合物96-4(1.20g, 52.65%)。ESI-MS m/z:504.28, $[M+H]^+$ 。
- [0676] 步骤5: 化合物96-5的合成
- [0677] 将化合物96-4(1.2g,2.38mmol)、四丁基氟化铵(3.57mL,1.00mol/L,3.57mmol)加到四氢呋喃(10.00mL)中, 在50℃反应1h。浓缩干, 柱层析分离得化合物96-5(0.52mg, 56.03%)。ESI-MS m/z:390.35, $[M+H]^+$ 。
- [0678] 步骤6: 化合物96-6的合成

- [0679] 将化合物96-5(0.50g,1.28mmol)、DMAP(0.16g,1.28mmol)、TEA(0.36mL,2.56mmol)加到DCM(10.00mL)中,在冰水浴下分批加入对甲苯磺酰氯(0.37g,1.92mmol),在室温下反应2h。向反应液中加水50mL,用DCM萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物96-6(0.52g, 74.53%)。ESI-MS m/z:544.26, [M+H]⁺。
- [0680] 步骤7: 化合物96-7的合成
- [0681] 将化合物96-6(258.88mg,0.48mmol)、化合物M2(300.00mg,0.43mmol)、甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(31.53mg,0.04mmol)、磷酸钾(183.61mg,0.86mmol)、水(0.50mL)、1,4-二氧六环(2.00mL)加到甲苯(6.00mL)中,在氮气氛围,70℃反应3h。向反应液中加水50mL,用EA萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物96-7(270.00mg, 58.05%)。ESI-MS m/z:538.62, [M+H]⁺。
- [0682] 步骤8: 化合物96-8的合成
- [0683] 将化合物96-7(270.00mg,0.25mmol)、碳酸铯(163.63mg,0.50mmol)加到DMF(15.00mL)中,在70℃反应2h。向反应液中加水50mL,用EA萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物96-8(170mg, 74.96%)。ESI-MS m/z:903.63, [M+H]⁺。
- [0684] 步骤9: 化合物96-9的合成
- [0685] 将化合物96-8(170.00mg,0.19mmol)溶到DCM(1.00mL)中,再加入盐酸(4M的二氧六环溶液)(2.00mL),在室温下反应1h。将反应液浓缩干,加入甲苯5mL稀释,再次浓缩干得化合物96-9粗品(150mg, 99.25%),直接用于下一步反应。ESI-MS m/z:803.57, [M+H]⁺。
- [0686] 步骤10: 化合物96的合成
- [0687] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(16.26mg,0.12mmol)溶到乙腈(3.00mL)中,在冰水浴下依次加入DIEA(0.16mL,1.00mmol)、HATU(58.81mg,0.15mmol),在冰水浴下反应10min后,再加入化合物96-9(80.00mg,0.10mmol)的乙腈(3.00mL)和DIEA(0.16mL,1.00mmol)溶液,在室温反应1h。浓缩干,制备分离得化合物96(23.00mg, 24.59%)。ESI-MS m/z:921.57, [M+H]⁺。

[0688] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 9.97(s,1H),9.02(dJ=2.2Hz,1H),8.92(dJ=9.0Hz,1H),8.53(s,1H),7.99(dJ=2.2Hz,1H),7.84(s,1H),7.75(ddJ=15.3,5.1Hz,3H),7.54(dJ=8.6Hz,1H),7.14(dJ=8.9Hz,2H),5.95(tdJ=56.7,5.1Hz,1H),5.56(tJ=9.4Hz,1H),5.14(dJ=12.2Hz,1H),4.31(tJ=6.3Hz,1H),4.23(ddJ=15.9,7.4Hz,2H),4.14 - 4.03(m,2H),3.97(s,2H),3.71(dJ=10.9Hz,1H),3.62(ddJ=25.9,11.6Hz,2H),3.53(dJ=11.8Hz,2H),3.38(dJ=14.4Hz,1H),3.26(tJ=11.5Hz,1H),3.14(ddJ=14.7,8.9Hz,3H),3.03(tJ=12.9Hz,3H),2.87(dJ=3.7Hz,3H),2.76(dJ=6.6Hz,1H),2.38(ddJ=23.8,13.4Hz,2H),2.13 - 2.07(m,2H),1.81(s,3H),1.70 - 1.61(m,1H),1.57 - 1.48(m,1H),1.44(dJ=6.3Hz,3H),1.09 - 0.98(m,2H),0.92(s,3H),0.34(s,3H).

[0689] 实施例97化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5,7-二氧化-18,19,61,62, 63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]呋啉-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0690] 步骤1：化合物97-1的合成

[0691] 向25mL的单口烧瓶中，依次加入1-甲基哌啶-4-醇(0.77g,6.72mmol)，N,N-二甲基甲酰胺(10.00mL)。0℃下分批加入氢化钠(0.40g,60%,9.95mmol)，0℃搅拌10分钟。最后加入3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(1.00g,4.98mmol)。室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，反应液倒入水中，析出固体，过滤，滤饼用水冲洗。滤饼干燥得到目标化合物97-1(1.14g)。ESI-MS m/z :296.0[M+H] $^+$ 。

[0692] 步骤2：化合物97-2的合成

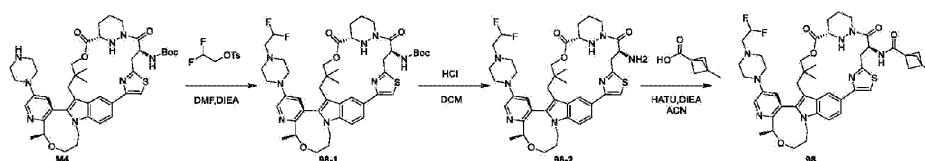
- [0693] 向50mL的三口烧瓶中,依次加入化合物97-1(1.14g,3.85mmol),四氢呋喃(10.0 mL),氮气保护下降至-20℃再滴加入甲基碘化镁(3.85mL,3.00mol/L,11.55mmol)。0℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,饱和NH₄Cl溶液淬灭,加入稀盐酸调至pH=4,搅拌30分钟。再用饱和NaHCO₃溶液调至pH=8,用乙酸乙酯萃取两次,有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物97-2(0.39g)。ESI-MS m/z:313.0[M+H]⁺。
- [0694] 步骤3: 化合物97-3的合成
- [0695] 向25mL的三口烧瓶中,加入三乙胺(4.34mL,31.21mmol),氮气保护下降至0℃滴加入甲酸(0.24mL,6.24mmol),再加入(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钪(II)(15.78mg,0.03mmol)。反应升至40℃搅拌15分钟。降至室温最后加入化合物97-2(391.00mg,1.25mmol)和二氯甲烷(1.00mL),室温搅拌24小时。LC-MS监测反应完成,二氯甲烷萃取两次,有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物97-3(279.00mg)。ESI-MS m/z:315.1[M+H]⁺。
- [0696] 步骤4: 化合物97-4的合成
- [0697] 向25mL的单口烧瓶中,依次加入化合物97-3(259.00mg,0.82mmol),二甲基亚砜(4.00mL),四氢呋喃(1.00mL),3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(990.90mg,2.88mmol)。10℃下分批加入叔丁醇钠(197.42mg,2.05mmol),室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中淬灭。乙酸乙酯萃取两次,饱和食盐水洗涤三次,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物97-4(293.00mg)。ESI-MS m/z:487.2[M+H]⁺。
- [0698] 步骤5: 化合物97-5的合成
- [0699] 向25mL的单口烧瓶中,依次加入化合物97-4(293.00mg,0.60mmol),四氢呋喃(5.00mL)。0℃下滴加入四丁基氟化铵(0.90mL,1.00mol/L,0.90mmol),反应升至50℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物97-5(183.00mg)。ESI-MS m/z:373.1[M+H]⁺。
- [0700] 步骤6: 化合物97-6的合成

- [0701] 向25mL的单口烧瓶中,依次加入化合物97-5(173.00mg,0.46mmol),二氯甲烷(3.00mL),4-二甲氨基吡啶(5.67mg,0.05mmol),然后分批加入对甲苯磺酰氯(176.73mg,0.93mmol)和三乙胺(0.16mL,1.16mmol),室温搅拌4小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物97-6(254.00mg)。ESI-MS m/z : 527.1[M+H]⁺。
- [0702] 步骤7: 化合物97-7的合成
- [0703] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物97-6(78.86mg,0.15mmol),M2(80.00mg,0.12mmol),甲苯(1.50mL),1,4-二氧六环(0.50mL),水(0.50mL),碳酸钾(39.74mg,0.29mmol),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(9.39mg,0.01mmol)。氮气置换三次,氮气保护下反应升至65℃搅拌3小时。LC-MS监测反应完成,乙酸乙酯萃取两次,饱和食盐水洗涤,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物97-7(42.00mg)。ESI-MS m/z : 507.7 1/2[M+2H]⁺。
- [0704] 步骤8: 化合物97-8的合成
- [0705] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物97-7(42.00mg,0.04mmol),N,N-二甲基甲酰胺(1.50mL),碳酸铯(40.47mg,0.12mmol),反应升至80℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,乙酸乙酯稀释反应液,依次用水,盐水洗涤三次,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物97-8(32.00mg)。ESI-MS m/z : 842.4[M+H]⁺。
- [0706] 步骤9: 化合物97-9的合成
- [0707] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物97-8(32.00mg,0.04mmol),二氯甲烷(1.00mL),盐酸(4M的二氧六环溶液)(1.00mL),室温搅拌0.5小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,粗产品直接用于下一步,得粗产品化合物97-9(28.00mg)。ESI-MS m/z : 742.4[M+H]⁺。
- [0708] 步骤10: 化合物97的合成
- [0709] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(7.70mg,0.06mmol),N,N-二甲基甲酰胺(1.00mL),0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(21.52mg,0.06mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.06mL,0.38mmol),0℃搅拌10分钟。最后加入97-9(28.00mg,0.04mmol),0℃搅拌10分

钟。LC-MS监测反应完成，反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物97(10.70mg)。ESI-MS m/z : 860.4[M+H]⁺。

[0710] ¹H NMR(500MHz,Methanol-d₄) δ 8.56(d,J=1.6Hz,1H),8.43(d,J=2.9Hz,1H),7.70(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),7.56(s,1H),7.48 - 7.42(m,2H),5.80(dd,J=16.0,4.4Hz,1H),5.71 - 5.65(m,2H),4.43(d,J=12.0Hz,1H),4.35 - 4.27(m,2H),4.17(dd,J=12.4,5.8Hz,1H),4.07(dd,J=14.6,5.0Hz,1H),3.81 - 3.66(m,3H),3.46(d,J=14.9Hz,1H),3.26 - 3.19(m,2H),2.77(s,3H),2.49 - 2.44(m,1H),2.39(t,J=16.7Hz,1H),2.27 - 2.15(m,3H),2.07(dt,J=9.1,4.8Hz,3H),1.95(t,J=15.2Hz,2H),1.86 - 1.71(m,6H),1.61(dt,J=13.1,6.5Hz,1H),1.48(d,J=6.5Hz,3H),1.15(dtt,J=14.7,10.3,4.9Hz,4H),1.01(d,J=11.9Hz,4H),0.40(s,3H)。

[0711] 实施例98化合物N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧化-18,19,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶嗪并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)-3-甲基双环[1.1.1]戊-1-甲酰胺的合成



[0712] 步骤1：化合物98-1的合成

[0713] 将化合物M4(100.00mg,0.12mmol)、化合物2,2-二氟乙基对甲苯磺酸盐(28.97mg,0.14mmol)、DIEA(0.06mL,0.37mmol)加到DMF(3.00mL)中，在40℃反应2h。向反应液中加入水50mL，用EA萃取40mL*2，用饱和食盐水洗涤40mL*2，用无水硫酸钠干燥，柱层析分离到化合物98-1粗品(90.00mg,83.43%)。ESI-MS m/z : 877.65[M+H]⁺。

[0714] 步骤2：化合物98-2的合成

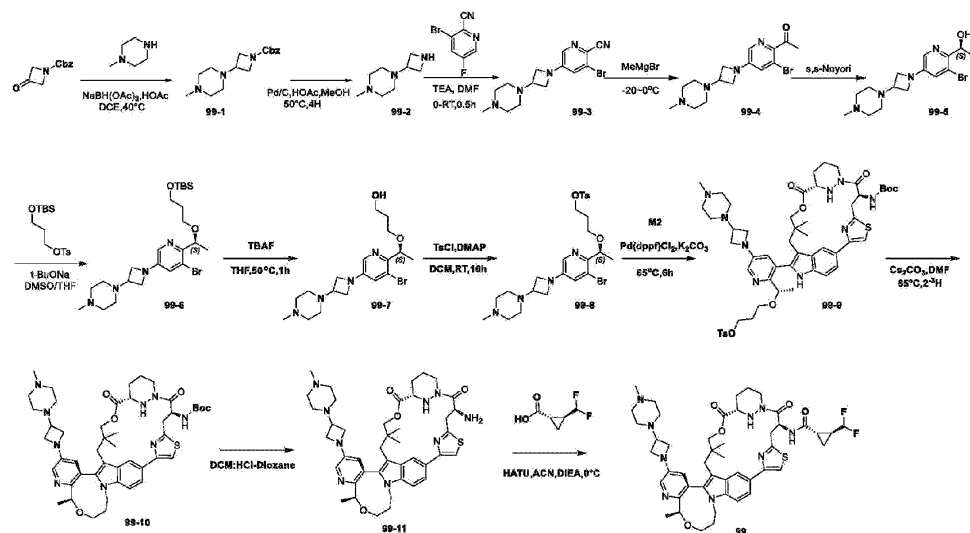
[0715] 将化合物98-1(90.00mg,0.10mmol)溶到DCM(1.00mL)中，再加入盐酸(4M的二氧六环溶液)(2.00mL)，在室温下反应1h。将反应液浓缩干，加入甲苯5mL稀释，再次浓缩干得化合物98-2粗品(70mg, 87.81%)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 777.54, [M+H]⁺。

[0716] 步骤3：化合物98的合成

[0717] 将化合物1-甲基双环[1.1.1]戊烷-3-羧酸(13.64mg,0.11mmol)溶到乙腈(2.00mL)中,在冰水浴下依次加入DIEA(0.15mL,0.90mmol)、HATU(51.41mg,0.14mmol),在冰水浴下反应10min后,再加入化合物98-2(70.00mg,0.09mmol)的乙腈(2.00mL)和DIEA(0.15mL,0.90mmol)溶液,在室温反应1h。浓缩干,制备分离得化合物98(32.00mg,39.64%)。ESI-MS m/z :885.43, $[M+H]^+$ 。

[0718] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.50(s,1H),8.41(dJ=2.8Hz,1H),8.00(dJ=9.0Hz,1H),7.80(s,1H),7.71(ddJ=8.6,1.4Hz,1H),7.49(dJ=8.6Hz,1H),7.23(dJ=2.8Hz,1H),6.18(t,tJ=55.7,4.3Hz,1H),5.48(tJ=9.4Hz,1H),5.09(dJ=12.2Hz,1H),4.28-4.19(m,2H),4.15(qJ=6.3Hz,1H),4.03(ddJ=12.7,4.9Hz,2H),3.68(dJ=10.9Hz,1H),3.60(tJ=14.0Hz,2H),3.38(ddJ=14.7,9.3Hz,1H),3.30(s,1H),3.27(s,4H),3.16(tJ=11.4Hz,1H),3.00(dJ=14.5Hz,1H),2.78(ttJ=22.3,11.1Hz,3H),2.68(s,4H),2.41(dJ=14.2Hz,1H),2.29(s,1H),2.10(dJ=11.1Hz,1H),1.90-1.76(m,9H),1.56-1.47(m,1H),1.37(dJ=6.3Hz,3H),1.19(s,3H),0.96(s,3H),0.32(s,3H)。

[0719] 实施例99化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S,63S,4S,Z)-15,10,10-三甲基-12-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-5,7-二氧代-18,19,61,16,2,6,3,64,65,66-八氢-15H,17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0720] 步骤1: 化合物99-1的合成

[0721] 向100mL的单口烧瓶中,依次加入3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(5g,24.37mmol),1,2-二氯乙烷(25.00mL),1-甲基哌嗪(4.07mL,36.55mmol),冰醋酸(2.09mL,36.55mmol),40℃搅拌3h。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(10.33g,48.73mmol),40℃搅拌2h。LC-MS监测反应完成后,二氯甲烷稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物99-1(6.34g,类白色固体粉末)。ESI-MS m/z :290[M+H]⁺。

[0722] 步骤2: 化合物99-2的合成

[0723] 向100mL的单口烧瓶中,依次加入化合物99-1(3g,10.37mmol),钯炭(1.54g,10%,1.45mmol),甲醇(30.00mL),乙酸(10滴),H₂置换后,油浴加热,保温50℃反应4h。LC-MS监测反应完成后,硅藻土过滤反应液,浓缩滤液至干,硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物99-2(1.6g,类白色固体)。ESI-MS m/z :156[M+H]⁺。

[0724] 步骤3: 化合物99-3的合成

[0725] 向100mL的单口烧瓶中,依次加入3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(2g,9.95mmol),N,N-二甲基甲酰胺(20.00mL),0℃下滴加入99-2(1.54g,9.95mmol),三乙胺(4.15mL,29.85mmol),滴毕转移至室温搅拌0.5h。LC-MS监测反应完成后,用水和乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,依次用水,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物99-3(1.9g,类白色固体)。ESI-MS m/z :336,338[M+H]⁺。

[0726] 步骤4: 化合物99-4的合成

[0727] 向50mL的三口烧瓶中,依次加入化合物99-3(1.9g,4.16mmol),THF(15mL),抽换氮气三次,降至-20℃,滴加入甲基溴化镁(3.89mL,3.00mol/L,11.66mmol),滴毕转移至0℃下继续搅拌反应2h。LC-MS监测反应完成后,滴加1M稀盐酸调pH约为3~4;室温搅拌15分钟,用饱和碳酸氢钠水溶液调碱性,乙酸乙酯萃取,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物99-4(1.78g,红棕色黏液)。ESI-MS m/z :354,356[M+H]⁺。

[0728] 步骤5: 化合物99-5的合成

[0729] 向100mL的三口烧瓶中,依次加入三乙胺(8.40mL,60.47mmol), 0℃下加甲酸(0.48mL,12.60mmol), 再加入(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钇(II)(0.03g,0.05mmol), 40℃搅拌15min, 降至室温, 加入99-4(1.78g,5.04mmol), 室温(油温28℃)反应20h。LC-MS监测反应完成后, 反应混合物加入到水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物99-5(1.6g, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z:356, 358[M+H]⁺。

[0730] 步骤6: 化合物99-6的合成

[0731] 向50mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物99-5(600.00mg,1.69mmol), 3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(1163.72mg,3.38mmol), 溶于二甲亚砜(6.00mL), 冰水下加入叔丁醇钠(405.73mg,4.22mmol)的THF/四氢呋喃(1.20mL), 转室温搅拌0.5h。LC-MS监测反应完成后, 反应混合物加入到水溶液中, 二氯甲烷萃取, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物99-6(570mg, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z:527, 529[M+H]⁺。

[0732] 步骤7: 化合物99-7的合成

[0733] 向50mL的单口烧瓶中, 加入化合物99-6(570mg,0.89mmol), 四氢呋喃(5.00mL), TBAF(1.34mL, 1M THF溶液), 50℃搅拌1h。LC-MS监测反应完成后, 加硅胶拌样后经硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物99-7(300mg, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z:414, 416[M+H]⁺。

[0734] 步骤8: 化合物99-8的合成

[0735] 向50mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物99-7(200mg,0.48mmol), 4-二甲氨基吡啶(5.91mg,0.05mmol), 二氯甲烷(3.00mL), 三乙胺(0.17mL,1.21mmol), 0℃氮气保护下加对甲苯磺酰氯(184.47mg,0.97mmol), 滴毕转室温搅拌过夜。LC-MS监测反应完成后, 反应混合物加入到水溶液中, 二氯甲烷萃取, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物99-8(270mg, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z:568, 570[M+H]⁺。

[0736] 步骤9: 化合物99-9的合成

[0737] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物99-8(100mg,0.18mmol), M2(122.22mg,0.18mmol), 碳酸钾(60.88mg,0.44mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物(14.37mg,0.02mmol), 甲苯(3.00mL), 1,4-二氧六环(1.00mL), 水(1.00mL), 抽换氮气三次, 60-65℃搅拌1.5h。LC-MS监测反应完成后, 乙酸乙酯稀释反应液, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 合并有机相, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物99-9(85mg, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z :528, $[M+2H]^{2+}/2$ 。

[0738] 步骤10: 化合物99-10的合成

[0739] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物99-9(85mg,0.08mmol), DMF(3mL), CaH_2 (52.52mg,0.16mmol), 氮气保护, 油浴加热保温60~65℃反应2H。LC-MS监测反应完成后, 乙酸乙酯稀释反应液, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到化合物99-10粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 最终得到目标化合物99-10(71mg, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z :442, $[M+2H]^{2+}/2$ 。

[0740] 步骤11: 化合物99-11的合成

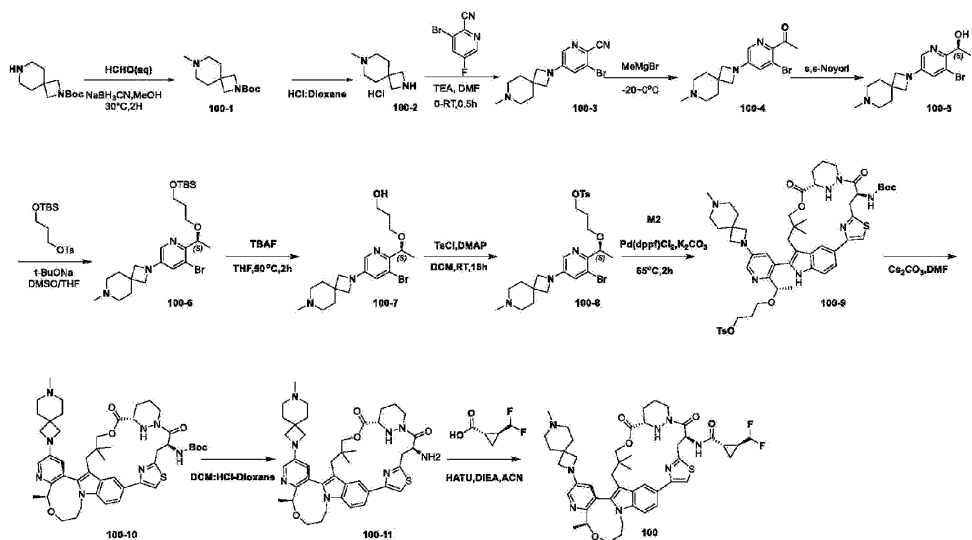
[0741] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物99-10(71mg,0.08mmol), DCM(2.00mL), HCl (4M的二氧六环溶液)(1.00mL), 室温搅拌反应0.5H。LC-MS监测反应完成后, 浓缩反应液, 至干, 再加入DCM, 再次浓缩至干。到化合物99-11粗品(微黄色固体粉末, 62mg, 盐酸盐), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :783 $[M+H]^+$ 。

[0742] 步骤12: 化合物99的合成

[0743] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(54.85mg,0.40mmol), HATU/N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(229.85mg,0.60mmol), 乙腈(3.00mL), N,N-二异丙基乙胺(0.13mL,0.81mmol), 0℃搅拌15min, 加入99-11(63.00mg,0.08mmol)的乙腈(3.00mL)(滴加DIEA至澄清), 0℃搅拌15min。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接经Prep-HPLC酸性方法分离纯化, 冻干洗脱液, 最终得到目标化合物99(11.6mg)。ESI-MS m/z :900 $[M+H]^+$ 。

[0744] ^1H NMR(500MHz,MeOD) δ 8.91(d,J=8.5Hz,1H),8.58(s,1H),7.91(d,J=2.6Hz,1H),7.71(d,J=8.6Hz,1H),7.57(s,1H),7.47(d,J=8.6Hz,1H),7.15(d,J=2.5Hz,1H),5.93(d,J=3.9Hz,0.2H),5.81(d,J=4.0Hz,0.5H),5.71–5.68(m,1.3H),4.48–4.25(m,4H),4.21–4.18(m,2H),3.95–3.93(m,2H),3.79–3.76(m,2H),3.70–3.64(m,2H),3.60–3.48(m,4H),3.27–3.14(m,4H),2.91(s,3H),2.81–2.77(m,1H),2.52(d,J=14.6Hz,1H),2.39(s,3H),2.25–2.17(m,2H),2.10–1.89(m,4H),1.86–1.73(m,2H),1.68–1.56(m,2H),1.51(d,J=6.6Hz,3H),1.33–1.28(m,3H),1.19–1.11(m,3H),1.03(s,3H),0.44(s,3H).

[0745] 实施例100化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0746] 步骤1：化合物100-1的合成

[0747] 向100mL的单口烧瓶中，依次加入2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-羧酸叔丁酯(5g,22.09mmol)，甲醛水溶液37%(17.91g,220.93mmol)，甲醇(50.00mL)，分批加入氰基硼氢化钠(2.78g, 44.19mmol)，室温搅拌2h。LC-MS监测反应完成后，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗涤，分液，浓缩有机相得到粗品，硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物100-1(5.31g，类白色固体粉末)。ESI-MS m/z : 241[M+H] $^+$ 。

[0748] 步骤2: 化合物100-2的合成

[0749] 向100mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物100-1(5.31g, 22.09mmol), 二氯甲烷(20.00mL), 盐酸(4M的六环溶液)(40.00mL), 25℃反应2h。LC-MS监测反应完成后, 浓缩反应液至干, 二氯甲烷带蒸两次后得到粗品目标化合物100-2(3.1g, 类白色固体)。未经纯化直接用于下一步。ESI-MS m/z : 141[M+H]⁺。

[0750] 步骤3: 化合物100-3的合成

[0751] 向100mL的单口烧瓶中, 依次加入3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(2g, 9.95mmol), DMF(20.00mL), 0℃下滴加入化合物100-2(1.75g, 9.95mmol), 三乙胺(4.15mL, 29.85mmol), 滴毕转移至室温搅拌0.5h。LC-MS监测反应完成后, 用水和乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 最终得到目标产物100-3(1.34g, 类白色固体)。ESI-MS m/z : 322, 324[M+H]⁺。

[0752] 步骤4: 化合物100-4的合成

[0753] 向50mL的三口烧瓶中, 依次加入化合物100-3(1.34g, 4.17mmol), THF(15mL), 抽换氮气三次, 降至-20℃, 滴加入甲基溴化镁(3.89mL, 3.00mol/L, 11.66mmol), 滴毕转移至0℃下继续搅拌反应2h。LC-MS监测反应完成后, 滴加1M稀盐酸调pH约为3~4; 室温搅拌15分钟, 用饱和碳酸氢钠水溶液调碱性, 乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 最终得到目标化合物100-4(1.00g, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z : 339, 341[M+H]⁺。

[0754] 步骤5: 化合物100-5的合成

[0755] 向500mL的单口烧瓶中, 依次加入三乙胺(4.93mL, 35.48mmol), 0℃下加甲酸(0.28mL, 7.39mmol), 再加入(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钆(II)(0.02g, 0.03mmol), 40℃搅拌15min, 降至室温, 加入化合物100-4(1.00g, 2.96mmol), 室温(油温28℃)反应20h。LC-MS监测反应完成后, 反应混合物加入到水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 最终得到目标化合物100-5(0.47g, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z : 341, 343[M+H]⁺。

[0756] 步骤6: 化合物100-6的合成

- [0757] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物100-5(420.00mg,1.23mmol), 3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(850.61mg,2.47mmol),溶于二甲亚砜(5.00mL),冰水下加入叔丁醇钠(296.56mg,3.09mmol)的四氢呋喃(1.00mL),转室温搅拌0.5h。LC-MS监测反应完成后,反应混合物加入到水溶液中,二氯甲烷萃取,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物100-6(330mg,红棕色黏液)。ESI-MS m/z :512, 514[M+H]⁺。
- [0758] 步骤7: 化合物100-7的合成
- [0759] 向50mL的单口烧瓶中,加入化合物100-6(330mg,0.97mmol),四氢呋喃(5.00mL),TBAF(0.97mL, 1M THF溶液),50℃搅拌1h。LC-MS监测反应完成后,加硅胶拌样后经硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物100-7(280mg,红棕色黏液)。ESI-MS m/z :399, 401[M+H]⁺。
- [0760] 步骤8: 化合物100-8的合成
- [0761] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物100-7(280mg,0.7mmol),4-二甲氨基吡啶(8.59mg,0.07mmol),二氯甲烷(3.00mL),三乙胺(0.24mL,1.76mmol),0℃氮气保护下加对甲苯磺酰氯(268.01mg,1.41mmol),滴毕转室温搅拌过夜。LC-MS监测反应完成后,反应混合物加入到水溶液中,二氯甲烷萃取,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物100-8(320mg,红棕色黏液)。ESI-MS m/z :552, 554[M+H]⁺。
- [0762] 步骤9: 化合物100-9的合成
- [0763] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物100-8(100mg,0.18mmol),M2(125.55mg,0.18mmol),K₂CO₃/碳酸钾(62.54mg,0.45mmol),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(14.78mg,0.02mmol),甲苯(3.00mL),1,4-二氧六环(1.00mL),水(1.00mL),抽换氮气三次,60-65℃搅拌1.5h。LC-MS监测反应完成后,乙酸乙酯稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,合并有机相,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物100-9(113mg,红棕色黏液)。ESI-MS m/z :520, [M+2H]²⁺/2。
- [0764] 步骤10: 化合物100-10的合成

[0765] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物100-9(113mg,0.11mmol), DMF(3mL), Cs_2CO_3 (70.83mg,0.22mmol), 氮气保护, 油浴加热保温60~65℃反应2H。LC-MS监测反应完成后, 乙酸乙酯稀释反应液, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到化合物1-10粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 最终得到目标化合物100-10(94mg, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z :4341/2[M+2]⁺。

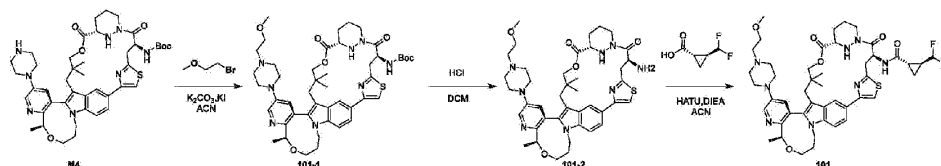
[0766] 步骤11: 化合物100-11的合成

[0767] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物100-10(94mg,0.08mmol), DCM(2.00mL), HCl(4M的二氧六环溶液)(1.00mL), 室温搅拌反应0.5H。LC-MS监测反应完成后, 浓缩反应液, 至干, 再加入DCM, 再次浓缩至干。得到化合物100-11粗品(微黄色固体粉末, 83mg, 盐酸盐), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :768[M+H]⁺。

[0768] 步骤12: 化合物100的合成

[0769] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(84mg,0.55mmol), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(312.28mg,0.82mmol), 乙腈(3.00mL), N,N-二异丙基乙胺(0.18mL,1.09mmol), 0℃搅拌15min, 加入化合物100-11(84.00mg,0.11mmol)的乙腈(3.00mL)(滴加DIEA至溶清), 0℃搅拌15min。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接经Prep-HPLC酸性方法分离纯化, 冻干洗脱液, 最终得到目标化合物100(7.6mg)ESI-MS m/z :885[M+H]⁺。

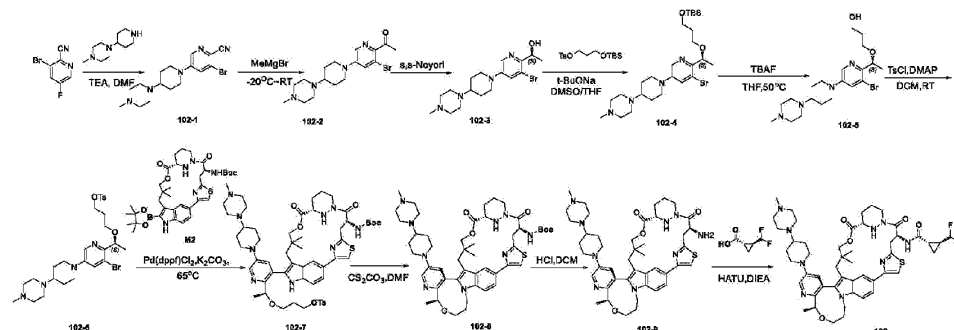
[0770] 实施例101化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-18,19,61,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0771] 步骤1: 化合物101-1的合成

- [0772] 将化合物M4(100.00mg,0.12mmol)、化合物2-溴乙基甲基醚(20.52mg,0.15mmol)、碳酸钾(17.00mg,0.12mmol)、碘化钾(20.42mg,0.12mmol)加到乙腈(2.00mL)中,在70℃反应8h。向反应液中加入水50mL,用DCM萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离到化合物101-1粗品(107.00mg,99.87%)。ESI-MS m/z:871.71[M+H]⁺。
- [0773] 步骤2: 化合物101-2的合成
- [0774] 将化合物101-1(107.00mg,0.12mmol)溶到DCM(1.00mL)中,再加入盐酸(4M的二氧化六环溶液)(2.00mL),在室温下反应1h。将反应液浓缩干,加入甲苯5mL稀释,再次浓缩干得化合物101-2粗品(90mg,95.04%),直接用于下一步反应。ESI-MS m/z:771.49, [M+H]⁺。
- [0775] 步骤3: 化合物101的合成
- [0776] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(25.41mg,0.19mmol)溶到乙腈(5.00mL)中,在冰水浴下依次加入DIEA(0.26mL,1.56mmol)、HATU(88.75mg,0.23mmol),在冰水浴下反应10min后,再加入化合物101-2(90.00mg,0.12mmol)的乙腈(5.00mL)和DIEA(0.26mL,1.56mmol)溶液,在室温反应1h。浓缩干,制备分离得化合物101(73.00mg,70.33%)。ESI-MS m/z:889.44, [M+H]⁺。
- [0777] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.90(d,J=9.0Hz,1H),8.50(s,1H),8.40(d,J=2.8Hz,1H),7.81(s,1H),7.71(dd,J=8.6,1.3Hz,1H),7.49(d,J=8.6Hz,1H),7.21(d,J=2.8Hz,1H),5.95(td,J=56.7,5.1Hz,1H),5.76(s,1H),5.56(t,J=9.4Hz,1H),5.12(d,J=12.2Hz,1H),4.29 - 4.19(m,2H),4.15(q,J=6.3Hz,1H),4.03(dd,J=12.4,4.5Hz,2H),3.68(d,J=11.0Hz,1H),3.61(dd,J=21.5,7.5Hz,2H),3.46(t,J=5.7Hz,2H),3.38(d,J=14.4Hz,1H),3.24(s,7H),3.19 - 3.11(m,2H),3.01(d,J=14.4Hz,1H),2.76(dt,J=12.6,8.2Hz,1H),2.58(d,J=13.3Hz,4H),2.52(d,J=5.6Hz,1H),2.42(d,J=14.3Hz,1H),2.29(t,J=10.2Hz,1H),2.10(dt,J=9.2,5.1Hz,2H),1.81(s,3H),1.66(td,J=9.7,5.1Hz,1H),1.58 - 1.48(m,1H),1.37(d,J=6.3Hz,3H),1.09 - 0.99(m,2H),0.95(s,3H),0.32(s,3H)。
- [0778] 实施例102化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)-N-((1S,6S,4S,Z)-15,10,10-三甲基-12-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,65,6

6-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶嗪并[5,6-a]呋啉-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0779] 步骤1: 化合物102-1的合成

[0780] 向50mL的单口烧瓶中, 依次加入3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(2.00g, 9.95mmol), N,N-二甲基甲酰胺(20.00mL), 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪(2.19g, 11.94mmol)。0℃下滴加入三乙胺(3.46mL, 24.88mmol), 室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成, 反应液倒入水中, 析出固体, 过滤, 滤饼用水冲洗。滤饼干燥得到目标化合物102-1(3.19g)。ESI-MS m/z : 364.1 $[M+H]^+$ 。

[0781] 步骤2: 化合物102-2的合成

[0782] 向100mL的三口烧瓶中, 依次加入化合物102-1(3.19g, 8.76mmol), 四氢呋喃(30.00mL), 氮气保护下降至-20℃再滴加入甲基溴化镁(8.76mL, 3.00mol/L, 26.27mmol)。室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成, 饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 加入稀盐酸调至pH=4, 搅拌10分钟。再用饱和 $NaHCO_3$ 溶液调至pH=8, 用乙酸乙酯萃取两次, 有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 经柱层析纯化得到目标化合物102-2(2.06g)。ESI-MS m/z : 381.1 $[M+H]^+$ 。

[0783] 步骤3: 化合物102-3的合成

[0784] 向100mL的三口烧瓶中, 加入三乙胺(15.02mL, 108.05mmol), 氮气保护下降至0℃滴加入甲酸(1.02mL, 27.01mmol), 再加入(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钨(II)(0.07g, 0.11mmol)。反应升至40℃搅拌15分钟。降至室温最后加入102-2(2.06g, 5.40mmol)和二氯甲烷(5.00mL), 室温搅拌24小时。LC-MS监测反应完成, 二氯甲烷萃取两次, 有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸

钠干燥。减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物102-3(1.53g)。ESI-MS m/z : 383.1[M+H]⁺。

[0785] 步骤4: 化合物102-4的合成

[0786] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入化合物102-3(800.00mg, 2.09mmol)，二甲基亚砜(10.00mL)，四氢呋喃(2.00mL)，3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(2.52g, 7.30mmol)。10℃下分批加入叔丁醇钠(501.40mg, 5.22mmol)，室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中淬灭。乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤三次，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物102-4(972.00mg)。ESI-MS m/z : 555.3[M+H]⁺。

[0787] 步骤5: 化合物102-5的合成

[0788] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入化合物102-4(970.00mg, 1.75mmol)，四氢呋喃(10.00mL)。0℃下滴加入四丁基氟化铵(2.27mL, 1.00mol/L, 2.27mmol)，反应升至50℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物102-5(723.00mg)。ESI-MS m/z : 441.2[M+H]⁺。

[0789] 步骤6: 化合物102-6的合成

[0790] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入化合物102-5(723.00mg, 1.64mmol)，二氯甲烷(10.00mL)，4-二甲氨基吡啶(20.04mg, 0.16mmol)，然后分批加入对甲苯磺酰氯(624.52mg, 3.28mmol)和三乙胺(0.57mL, 4.09mmol)，室温搅拌4小时。LC-MS监测反应完成，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物102-6(1.14g)。ESI-MS m/z : 595.2[M+H]⁺。

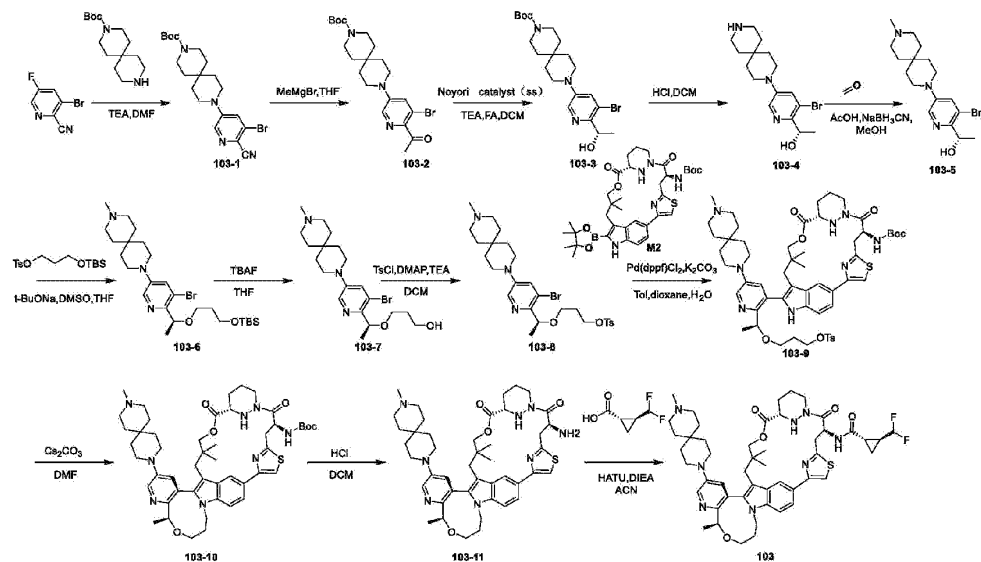
[0791] 步骤7: 化合物102-7的合成

[0792] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物102-6(154.02mg, 0.26mmol)，M2(120.00mg, 0.17mmol)，甲苯(1.50mL)，1,4-二氧六环(0.50mL)，水(0.50mL)，碳酸钾(59.57mg, 0.43mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物(14.05mg, 0.02mmol)。氮气置换三次，氮气保护下反应升至65℃搅拌3小时。LC-MS监测反应完成，乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物102-7(67.00mg)。ESI-MS m/z : 541.81/2[M+2H]⁺。

[0793] 步骤8: 化合物102-8的合成

- [0794] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物102-7(61.00mg,0.06mmol),N,N-二甲基甲酰胺(5.00mL),碳酸铯(55.13mg,0.17mmol),反应升至45℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,乙酸乙酯稀释反应液,依次用水,盐水洗涤三次,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物102-8(64.00mg)。ESI-MS m/z :910.5[M+H]⁺。
- [0795] 步骤9: 化合物102-9的合成
- [0796] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物102-8(64.00mg,0.07mmol),二氯甲烷(2.00mL),盐酸(4M的六环溶液)(2.00mL),室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,粗产品直接用于下一步,得粗品化合物102-9(57.00mg)。ESI-MS m/z :810.4[M+H]⁺。
- [0797] 步骤10: 化合物102的合成
- [0798] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(14.37mg,0.11mmol),N,N-二甲基甲酰胺(1.00mL),0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(40.15mg,0.11mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.12mL,0.70mmol),0℃搅拌10分钟。最后加入化合物102-9(57.00mg,0.07mmol),0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成,反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物102(9.30mg)。ESI-MS m/z :928.5[M+H]⁺。
- [0799] ¹H NMR(500MHz,Methanol-d₄) δ 8.93(dJ=8.5Hz,1H),8.59(dJ=1.6Hz,1H),8.35(dJ=2.9Hz,1H),7.74 - 7.70(m,2H),7.58(s,1H),7.48(dJ=8.6Hz,1H),5.87(ddJ=57.3,4.1Hz,1H),5.69(tdJ=8.1,7.5,2.5Hz,1H),4.41(ddJ=21.2,10.2Hz,2H),4.30(ddJ=12.1,3.2Hz,1H),4.19 - 4.02(m,5H),3.80 - 3.64(m,4H),3.46(dJ=15.1Hz,2H),3.39 - 3.34(m,3H),3.28 - 3.23(m,3H),3.01(dJ=12.0Hz,3H),2.88(s,3H),2.82 - 2.76(m,1H),2.50(dJ=14.5Hz,1H),2.39(dJ=14.7Hz,1H),2.24(dJ=12.7Hz,1H),2.15 - 2.04(m,4H),1.97(dJ=12.7Hz,2H),1.84(dJ=13.5Hz,1H),1.81 - 1.73(m,3H),1.63(ttJ=13.1,6.4Hz,2H),1.53(dJ=6.6Hz,3H),1.18(ddJ=9.3,4.6Hz,1H),1.03(s,3H),0.44(s,3H)。
- [0800] 实施例103化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮

并[5,6-a]呋啉-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的
合成



[0801] 步骤1：化合物103-1的合成

[0802] 冰水浴条件下，依次将3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(3.00g,14.93mmol)、三乙胺(6.22mL,44.78mmol)、化合物3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯(4.18g,16.42mmol)加到DMF(30.00mL)中，在室温下反应1h。向反应液中加入水50mL，产物析出，过滤，用水30mL洗涤滤饼，烘干得到化合物103-1粗品(白色固体粉末，6.10g)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :435.11[M+H]⁺。

[0803] 步骤2：化合物103-2的合成

[0804] 将化合物103-1(6.00g,13.78mmol)溶到四氢呋喃(60.00mL)中，置换氮气，在-20℃滴加甲基溴化镁(13.78mL,3.00mol/L,41.35mmol)，升温到室温反应2h。将反应液滴加到40mL冰的饱和氯化铵水溶液中，用1N的盐酸水溶液调pH=3，搅拌10min后，再用饱和碳酸氢钠水溶液调pH=9，用EA萃取40mL*2，用饱和食盐水洗涤40mL*2，用无水硫酸钠干燥，柱层析分离得化合物103-2(2.10g,33.68%)。ESI-MS m/z :452.18, [M+H]⁺。

[0805] 步骤3：化合物103-3的合成

[0806] 将化合物103-2(2.10g,4.64mmol)、(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钨(II)(0.15g,0.23mmol)、TEA(6.45mL,46.42mmol)加到DCM(20.00

mL)中,在冰水浴下加入甲酸(1.07g,23.21mmol),在室温下反应72h。向反应液中加水50mL,用DCM萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物103-3(1.12g, 53.10%)。ESI-MS m/z:454.18[M+H]⁺。

[0807] 步骤4: 化合物103-4的合成

[0808] 将化合物103-3(1.12g,2.46mmol)溶到DCM(2.00mL),再加入盐酸(4M的二氧六环溶液)(4.00mL),在室温反应1h。将反应液浓缩干,用甲苯40mL稀释,再次浓缩干得化合物103-4粗产物(0.90g, 红棕色固体粉末)。ESI-MS m/z:354.13,[M+H]⁺。

[0809] 步骤5: 化合物103-5的合成

[0810] 将化合物103-4(0.90g,2.54mmol)加到甲醇(10.00mL)中,在冰水浴下加入乙酸(0.29mL,5.08mmol)、甲醛水溶液37%(0.41g,37%,5.08mmol),保温反应10min,再加入氰基硼氢化钠(0.24g,3.81mmol),在室温反应1h。将反应液浓缩干,加入7M的氨甲醇溶液调至碱性,浓缩干,柱层析分离得化合物103-5(1.10g, 117.57%)。ESI-MS m/z:368.16, [M+H]⁺。

[0811] 步骤6: 化合物103-6的合成

[0812] 将化合物103-5(1.10g,2.99mmol)、化合物3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(3.09g,8.96mmol)加到DMSO(10.00mL)中,再加入叔丁醇钠(0.72g,7.47mmol)的四氢呋喃(2.00mL)溶液,在40℃反应3h。向反应液中加水50mL,用EA萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物103-6(0.70g, 43.48%)。ESI-MS m/z:540.37, [M+H]⁺。

[0813] 步骤7: 化合物103-7的合成

[0814] 将化合物103-6(700.00mg,1.29mmol)、四丁基氟化铵(1.94mL,1.00mol/L,1.94mmol)加到THF/四氢呋喃(7.00mL)中,在50℃反应1h。浓缩干,柱层析分离得化合物103-7(0.52g, 94.19%)。ESI-MS m/z:426.27, [M+H]⁺。

[0815] 步骤8: 化合物103-8的合成

[0816] 将化合物103-7(520.00mg,1.22mmol)、DMAP(297.97mg,2.44mmol)、TEA(0.85mL,6.10mmol)加到DCM(8.00mL)中,在冰水浴下分批加入对甲苯磺酰氯(813.74mg, 4.27mmol),在室温下反应2h。向反应液中加水50mL,用DCM萃取40mL*2,用

饱和食盐水洗涤40mL*2，用无水硫酸钠干燥，柱层析分离得化合物103-8(515mg, 72.74%)。ESI-MS m/z:580.35, [M+H]⁺。

[0817] 步骤9: 化合物103-9的合成

[0818] 将化合物103-8(167.44mg,0.29mmol)、化合物M2(100.00mg,0.14mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(11.76mg,0.01mmol)、碳酸钾(49.82mg,0.36mmol)、水(0.50mL)、1,4-二氧六环(1.00mL)加到甲苯(3.00mL)中，在氮气氛围，65℃反应2h。浓缩，柱层析分离得化合物103-9(140mg, 90.96%)。ESI-MS m/z:534.54, [M+H]⁺。

[0819] 步骤10: 化合物103-10的合成

[0820] 将化合物103-9(140.00mg,0.13mmol)、碳酸铯(85.50mg,0.26mmol)加到DMF(14.00mL)中，在85℃反应1h。向反应液中加水50mL，用EA萃取40mL*2，用饱和食盐水洗涤40mL*2，用无水硫酸钠干燥，柱层析分离得化合物103-10(80mg, 68.12%)。ESI-MS m/z:895.71, [M+H]⁺。

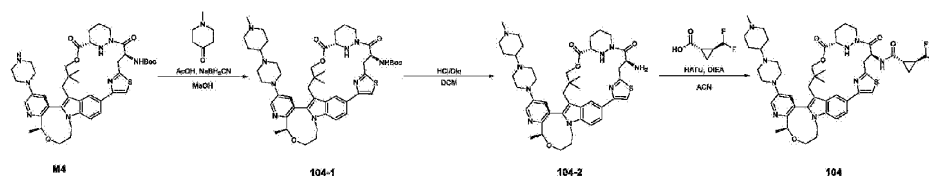
[0821] 步骤11: 化合物103-11的合成

[0822] 将化合物103-10(80.00mg,0.09mmol)溶到DCM(1.00mL)中，再加入盐酸(4M的二氧六环溶液)(2.00mL)，在室温下反应1h。将反应液浓缩干，加入甲苯5mL稀释，再次浓缩干得化合物103-11粗品(50mg, 70.35%)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z:795.71, [M+H]⁺。

[0823] 步骤12: 化合物103的合成

[0824] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(10.28mg,0.08mmol)溶到乙腈(3.00mL)中，在冰水浴下依次加入DIEA(0.10mL,0.63mmol)、HATU(35.89mg,0.09mmol)，在冰水浴下反应10min后，再加入化合物103-11(50.00mg,0.06mmol)的乙腈(3.00mL)和DIEA(0.10mL,0.63mmol)溶液，在室温反应1h。浓缩干，制备分离得化合物103(10mg, 16.02%)。ESI-MS m/z:913.52, [M+H]⁺。

[0825] 实施例104化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,65-,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪-环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0826] 步骤1：化合物104-1的合成

[0827] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入M4(200.0mg,0.12mmol)，醋酸(29.5mg,0.50mmol)，甲醇(4.00mL)，氮气保护条件下，冰水浴冷却，缓慢加入N-甲基-4-哌啶酮(55.7mg，0.50mmol)，保温反应15min，然后再加入氰基硼氢化钠(34.8mg，0.36mmol)，升温至50℃加热搅拌反应3h。LC-MS监测反应完成后，反应液中缓慢加入饱和碳酸氢钠调节pH至8~9，浓缩除去甲醇，然后EA(20mL*3)萃取，合并有机相饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓干得到化合物104-1粗品，硅胶柱层析分离纯化，最终得到目标产物104-1(140.0mg，淡黄色固体)。ESI-MS m/z :910.21[M+H]⁺。

[0828] 步骤2：化合物104-2的合成

[0829] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物104-1(140.00mg,0.15mmol)，DCM(3.00mL)，HCl(4M的二氧六环溶液)(1.54mL)，室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后，浓缩反应液，至干，再加入DCM，再次浓缩至干。得到化合物104-2粗品(微黄色固体粉末，120.0mg，盐酸盐)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :810.23，[M+H]⁺。

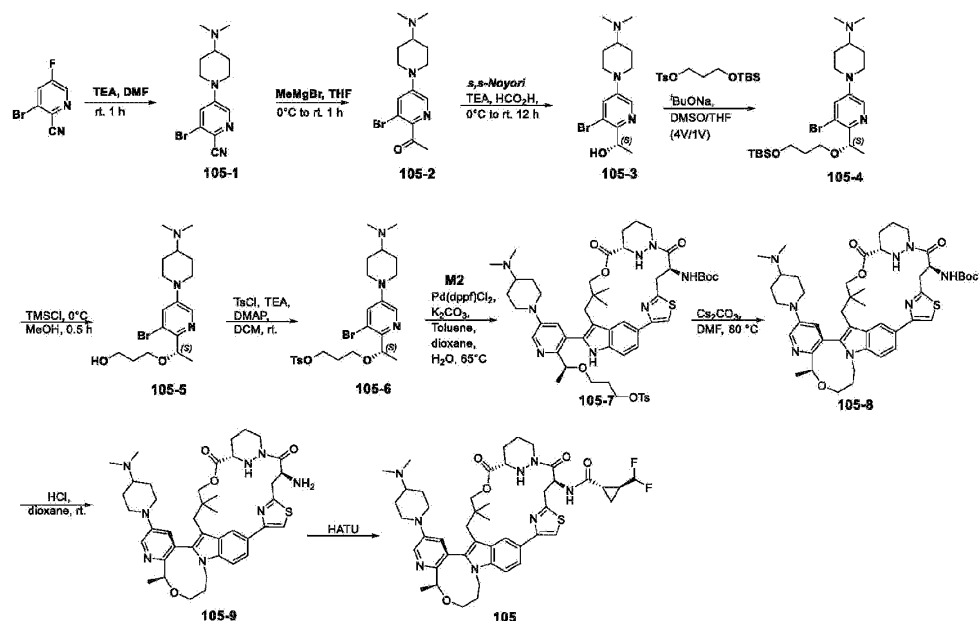
[0830] 步骤3：化合物104的合成

[0831] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(24.18mg,0.18mmol)，HATU(112.62mg,0.30mmol)，DIEA(0.12mL,0.74mmol)，室温搅拌15分钟。冰水浴冷却，然后加入化合物104-2(120.00mg,0.15mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成后，反应液直接经Prep-HPLC碱性方法分离纯化，冻干洗脱液，最终得到目标化合物104(53.70mg)。ESI-MS m/z :928.46，[M+H]⁺。

[0832] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.88(d,J=9.1Hz,1H),8.49(s,1H),8.39(s,1H),7.80(s,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.49(d,J=8.7Hz,1H),7.19(s,1H),5.95(s,1H),5.57(d,J=9.0Hz,1H),5.10(d,J=12.2Hz,1H),4.26-4.22(m,2H),4.04-3.99(m,2H),3.67-3.56(m,3H),3.39-3.3

6(m,1H),3.25-3.12(m,7H),3.00(dJ=14.4Hz,1H),2.78(dJ=11.7Hz,3H),2.64-2.59(m,4H),2.44-2.38(m,2H),2.31-2.27(m,1H),2.15-2.08(m,5H),1.99(s,1H),1.85-1.64(m,7H),1.43-1.34(m,6H),1.08-1.03(m,1H),0.95(s,3H),0.85(s,1H),0.32(s,3H).

[0833] 实施例105化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧化-18,19,61,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0834] 步骤1: 化合物105-1的合成

[0835] 将化合物3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(3.0g)加入到50mL单口瓶中, 加入无水DMF(30mL), 分别称入TEA(10mL)和4-二甲氨基哌啶(3.5mL), 室温反应0.5h。反应结束后, 加入饱和盐水(25mL), EA萃取, 有机相浓缩干得目标化合物105-1(5.14g,粗品)。ESI-MS m/z :309.2[M+H]⁺。

[0836] 步骤2: 化合物105-2的合成

[0837] 将化合物105-1(4.8g)和无水THF(100mL)加入到250mL三口瓶中, N₂保护下降至0°C, 缓慢滴入MeMgBr(3M in THF,15.6mL), 升至室温反应2h。反应结束后, 向反应液中加入HCl(1N, 30mL), EA萃取, 收集有机相, 水相继续使用EA(30mL)

萃取两次，收集并合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩物经柱层析纯化得目标化合物105-2(3.33g,65%产率)。ESI-MS m/z :326.4[M+H]⁺。

[0838] 步骤3：化合物105-3的合成

[0839] 将化合物105-2(3.33g)加入到25mL单口瓶中，加入TEA(17mL)和*s,s*-Noyori催化剂(0.32g)，N₂保护下降至0℃，缓慢滴入甲酸(2mL)，室温反应12h。反应结束后，向反应液中加入乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)，萃取，收集有机相，水相继续使用乙酸乙酯(25mL)萃取两次，收集并合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化得到目标轴手性的化合物105-3(3.0g,90%产率)。ESI-MS m/z :328.3[M+H]⁺。

[0840] 步骤4：化合物105-4的合成

[0841] 反应瓶中分别称入105-3(1.3g)，3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(2.23g)和DMSO/THF(10mL/2.5mL)，N₂保护下降至10℃；加叔丁醇钠(0.80)，室温反应1.0h；反应完全，降至0℃，加自来水(50mL)稀释，EA萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化得化合物105-4(1.69g,85%产率)。ESI-MS m/z :500.1[M+H]⁺。

[0842] 步骤5：化合物105-5的合成

[0843] 将化合物105-4(1.69g)加入到50mL单口瓶中，加入无水甲醇(20mL)，N₂保护下降至0℃，缓慢滴入TMSCl(0.2mL)，室温反应1.0h。反应结束后，直接浓缩干得目标化合物105-5(1.31g,100%产率)。ESI-MS m/z :385.3[M+H]⁺。

[0844] 步骤6：化合物105-6的合成

[0845] 将化合物105-5(1.31g)加入到50mL单口瓶中，加入无水DCM(15mL)，分别称入TEA(6mL)和DMAP(21mg)，N₂保护下降至0℃，加入TsCl(1.4g)，室温反应1.0h。反应结束后，加入饱和盐水(25mL)，DCM萃取，有机相浓缩干，浓缩物经柱层析纯化得目标化合物105-6(1.80g,98%产率)。ESI-MS m/z :540.5[M+H]⁺。

[0846] 步骤7：化合物105-7的合成

[0847] 于分别100mL单口瓶中称入，化合物105-6(468mg)，M2(300mg)，Pd(dppf)Cl₂ DCM(71mg)，碳酸钾(180mg)，加入甲苯(12mL)、1,4-二氧六环(4mL)和4mL水，N₂置换3次，升温至65℃反应5h。反应结束后，向反应液中加入EA和水各20mL，

萃取，水相继续使用EA萃取2次，收集并合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化得目标化合物105-7(310mg,70%产率)。ESI-MS m/z :514.6[$M+H$]⁺。

[0848] 步骤8: 化合物105-8的合成

[0849] 将化合物105-7(310mg)加入到25mL单口瓶中，称入 Cs_2CO_3 (295mg)和无水DMF(15mL)， N_2 保护于80℃反应1h。反应结束后，加自来水(50mL)稀释，EA萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化得目标化合物105-8(260mg,100%产率)。ESI-MS m/z :854.3[$M+H$]⁺。

[0850] 步骤9: 化合物105-9的合成

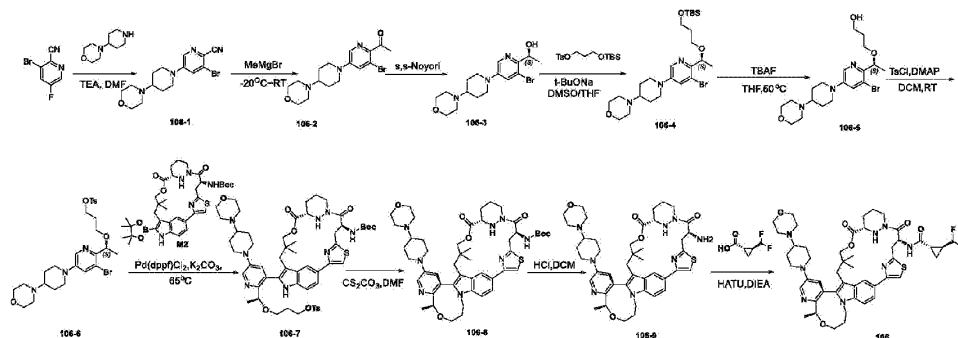
[0851] 化合物105-8(260mg)加入到25mL单口瓶中，加入15mL盐酸(4M的二氧六环溶液)，室温反应1h。反应结束后，减压浓缩干得到目标化合物105-9的盐酸盐(276mg，粗品)。ESI-MS m/z :754.2[$M+H$]⁺。

[0852] 步骤10: 化合物105的合成

[0853] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(108mg)加入到25mL单口瓶中，称入HATU(302mg)， N,N -二异丙基乙胺(0.66mL)和无水乙腈(20mL)，室温下反应10min；室温下滴入预先游离的化合物105-9(260mg)乙腈溶液(20mL)，室温反应15min。反应结束后，直接浓缩，浓缩物经制备纯化(60%乙腈/水)得到目标化合物105(61.8mg,20.5%产率)。ESI-MS m/z :873.4[$M+H$]⁺。

[0854] 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.59(d,J=1.1Hz,1H),8.44(d,J=2.9Hz,1H),7.57(dd,J=8.6,1.4Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),7.28(d,J=3.7Hz,1H),7.10(d,J=2.9Hz,1H),6.98(d,J=9.4Hz,1H),5.95 - 5.87(m,1H),5.77(dd,J=57.6,2.9Hz,1H),4.60(d,J=11.8Hz,1H),4.36(td,J=12.1,3.2Hz,1H),4.27 - 4.17(m,2H),4.10(dd,J=23.7,9.7Hz,1H),4.00(dd,J=14.5,4.4Hz,1H),3.85 - 3.75(m,5H),3.50 - 3.43(m,1H),3.32(td,J=12.3,2.8Hz,1H),3.22 - 3.12(m,2H),2.85(td,J=14.0,2.1Hz,2H),2.70(td,J=12.9,2.6Hz,1H),2.47 - 2.39(m,1H),2.36(d,J=13.4Hz,7H),2.31 - 2.22(m,2H),2.03 - 1.94(m,4H),1.91 - 1.79(m,3H),1.74 - 1.56(m,3H),1.52(d,J=6.4Hz,3H),1.28(ddd,J=14.3,8.1,4.9Hz,2H),1.14(dt,J=8.6,5.4Hz,1H),0.97(s,3H).

[0855] 实施例106化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(4-吗啉哌啶-1-基)-5,7-二氧化代-18,19,61,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0856] 步骤1: 化合物106-1的合成

[0857] 向50mL的单口烧瓶中, 依次加入3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(1.50g, 7.46mmol), N,N-二甲基甲酰胺(17.00mL), 4-吗啉代哌啶(1.65g, 9.70mmol)。0°C下滴加入三乙胺(2.59mL, 18.66mmol), 室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成, 反应液倒入水中, 析出固体, 过滤, 滤饼用水冲洗。滤饼干燥得到目标化合物106-1(2.50g)。ESI-MS m/z : 351.1[M+H]⁺。

[0858] 步骤2: 化合物106-2的合成

[0859] 向100mL的三口烧瓶中, 依次加入106-1(2.50g, 7.12mmol), 四氢呋喃(25.00mL), 氮气保护下降至-20°C再滴加入甲基溴化镁(7.12mL, 3.00mol/L, 21.35mmol)。室温搅拌2小时。LC-MS监测反应完成, 饱和NH₄Cl溶液淬灭, 加入稀盐酸调至pH=4, 搅拌10分钟。再用饱和NaHCO₃溶液调至pH=8, 用乙酸乙酯萃取两次, 有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 经柱层析纯化得到目标化合物106-2(2.34g)。ESI-MS m/z : 368.1[M+H]⁺。

[0860] 步骤3: 化合物106-3的合成

[0861] 向100mL的三口烧瓶中, 加入三乙胺(22.08mL, 158.85mmol), 氮气保护下降至0°C滴加入甲酸(1.20mL, 31.77mmol), 再加入(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钆(II)(0.08g, 0.13mmol)。反应升至40°C搅拌15分钟。降

至室温最后加入106-2(2.34g,6.35mmol)，室温搅拌30小时。LC-MS监测反应完成，二氯甲烷萃取两次，有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物106-3(1.11g)。ESI-MS m/z :370.1[M+H]⁺。

[0862] 步骤4：化合物106-4的合成

[0863] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入化合物106-3(1.11g,3.00mmol)，二甲基亚砜(10.00mL)，四氢呋喃(2.00mL)，3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(3.61g,10.49mmol)。10℃下分批加入叔丁醇钠(0.72g,7.49mmol)，室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中淬灭。乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤三次，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物106-4(1.44g)。ESI-MS m/z :542.2[M+H]⁺。

[0864] 步骤5：化合物106-5的合成

[0865] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入化合物106-4(1.44g,2.65mmol)，四氢呋喃(15.00mL)。0℃下滴加入四丁基氟化铵(5.31mL,1.00mol/L,5.31mmol)，反应升至50℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物106-5(1.25g)。ESI-MS m/z :428.1[M+H]⁺。

[0866] 步骤6：化合物106-6的合成

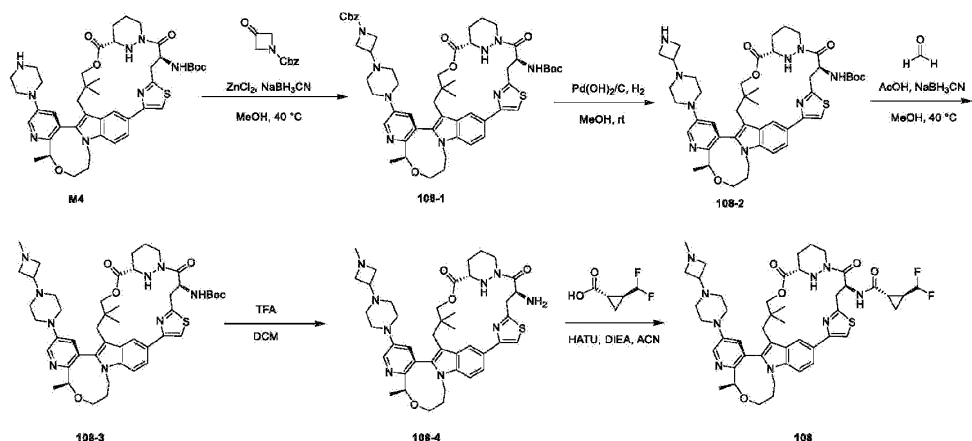
[0867] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入化合物106-5(1.25g,2.92mmol)，二氯甲烷(13.00mL)，4-二甲氨基吡啶(0.71g,5.84mmol)，然后分批加入对甲苯磺酰氯(1.11g,5.84mmol)，室温搅拌6小时。LC-MS监测反应完成，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物106-6(0.16g)。ESI-MS m/z :582.2[M+H]⁺。

[0868] 步骤7：化合物106-7的合成

[0869] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物106-6(100.43mg,0.17mmol)，M2(100.00mg,0.14mmol)，甲苯(1.50mL)，1,4-二氧六环(0.50mL)，水(0.50mL)，碳酸钾(49.6mg,0.36mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钪二氯甲烷络合物(11.76mg,0.01mmol)。氮气置换三次，氮气保护下反应升至65℃搅拌3小时。LC-MS监测反应完成，乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物106-7(88.00mg)。ESI-MS m/z :535.31/2[M+2H]⁺。

[0870] 步骤8：化合物106-8的合成

- [0871] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物106-7(88.00mg,0.08mmol),N,N-二甲基甲酰胺(5.00mL),碳酸铯(80.44mg,0.25mmol),反应升至80℃搅拌2小时。LC-MS监测反应完成,乙酸乙酯稀释反应液,依次用水,盐水洗涤三次,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物106-8(67.00mg)。ESI-MS m/z :897.5[M+H]⁺。
- [0872] 步骤9: 化合物106-9的合成
- [0873] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物106-8(67.00mg,0.07mmol),二氯甲烷(2.00mL),盐酸(4M的六环溶液)(1.50mL),室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,粗产品直接用于下一步,得粗产品化合物106-9(59.00mg)。ESI-MS m/z :797.4[M+H]⁺。
- [0874] 步骤10: 化合物106的合成
- [0875] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(15.11mg,0.11mmol),N,N-二甲基甲酰胺(1.00mL),0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(42.21mg,0.11mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.12mL,0.74mmol),0℃搅拌10分钟。最后加入化合物106-9(59.00mg,0.07mmol),0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成,反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物106(35.20mg)。ESI-MS m/z :915.4[M+H]⁺。
- [0876] ¹H NMR(500MHz,Chloroform-d) δ 8.58(d,J=1.6Hz,1H),8.42(d,J=2.9Hz,1H),7.58(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),7.33-7.28(m,2H),7.09(d,J=3.0Hz,1H),6.72(d,J=9.5Hz,1H),5.96-5.70(m,2H),4.59(d,J=12.3Hz,1H),4.36(td,J=12.1,3.3Hz,1H),4.22(dq,J=12.9,6.1Hz,2H),4.07-3.95(m,2H),3.83-3.75(m,8H),3.47(d,J=14.9Hz,1H),3.31(td,J=12.4,3.2Hz,1H),3.22-3.16(m,1H),3.16-3.06(m,4H),2.88-2.81(m,2H),2.73-2.66(m,4H),2.42(d,J=14.4Hz,1H),2.36-2.20(m,2H),2.04-1.99(m,2H),1.85-1.81(m,2H),1.68-1.59(m,1H),1.51(d,J=6.4Hz,2H),1.35(t,J=7.3Hz,6H),1.32-1.29(m,1H),1.17-1.12(m,1H),0.97(s,3H),0.41(s,3H)。
- [0877] 实施例108化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S,6S,4S,Z)-15,10,10-三甲基-12-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H,17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪-环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0878] 步骤1: 化合物108-1的合成

[0879] 氮气氛围中, M4(100.0mg)的MeOH(4.0mL)溶液中依次加入1-苄氧羰基氮杂环丁烷-3-酮(50.5mg)和ZnCl₂(0.25mL, 1M in THF), 然后让体系在40℃油浴中搅拌1小时。然后加入氰基硼氢化钠(38.6mg), 反应继续在40℃油浴中搅拌2小时。继续补加1-苄氧羰基氮杂环丁烷-3-酮(50.5mg)和ZnCl₂(0.25mL, 1M in THF), 然后让体系在40℃油浴中搅拌1小时。然后加入氰基硼氢化钠(38.6mg), 反应继续在40℃油浴中搅拌2小时。LC-MS监测反应完成后, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 加入DCM萃取分液; 水相再用DCM萃取两次后合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩得到化合物108-1粗产品(100mg)。ESI-MS m/z: 502.0, [M+2H]²⁺/2。

[0880] 步骤2: 化合物108-2的合成

[0881] 向化合物108-1(100mg)的MeOH(4.0mL)溶液中加入Pd(OH)₂/C(50.0mg, 10% Pd), 氢气置换多次后, 让反应在室温下搅拌3小时。LC-MS监测反应完成后, 过滤, 除去催化剂后, 浓缩滤液得到化合物108-2粗品(类白色固体粉末, 50mg), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z: 435.0, [M+2H]²⁺/2。

[0882] 步骤3: 化合物108-3的合成

[0883] 向化合物108-2(50.0mg)的MeOH(2.0mL)溶液中加入HOAc(9.9 μL), 上述体系在室温下搅拌10分钟后加入甲醛水溶液37%(11 μL)和氰基硼氢化钠(4.3mg), 让反应在室温搅拌20分钟。LC-MS监测反应完成后, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 燃油用DCM萃取分液, 水相用DCM再萃取两次, 有机相合并后经无水硫

酸钠干燥,进一步浓缩得到108-3粗品(40mg)直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :442.0, $[M+2H]^{2+}/2$ 。

[0884] 步骤4: 化合物108-4的合成

[0885] 向化合物108-3(40mg)的DCM(2.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL),让反应在室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成后,浓缩反应液,至干。然后加入二氯甲烷和饱和碳酸溶液进行萃取分液,水相再用二氯甲烷萃取两次。有机相合并后经无水硫酸钠干燥,进一步浓缩得到化合物108-4粗品(40mg,盐酸盐),直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :782.5, $[M+H]^+$ 。

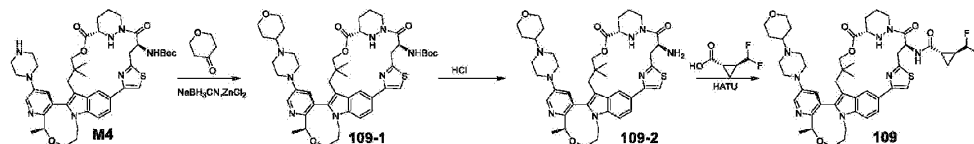
[0886] 步骤5: 化合物108的合成

[0887] 室温下,向化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(13.9mg)的乙腈(1.0mL)溶液中加入HATU(38.9mg)和DIEA(42 μ L),上述溶液在室温下搅拌10分钟,然后向上述体系中加入化合物108-4和DIEA(42 μ L)的乙腈(1.0mL)溶液,然后继续让体系在室温搅拌30分钟。反应结束后将体系浓缩,浓缩物用制备色谱分离(乙腈:水(含0.05%三氟乙酸)=3:2),然后向制备所得溶液加入适量碳酸氢钠溶液中和三氟乙酸,进一步浓缩除去乙腈,然后加入二氯甲烷进行萃取分液,水相再用二氯甲烷萃取两遍,有机相合并后经无水硫酸钠干燥,进一步浓缩得到目标化合物108(13.0mg)。ESI-MS m/z :900.5 $[M+H]^+$ 。

[0888] 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.58(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.42(d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.58(dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.31(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.08(d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.64(d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.90(t, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.86(td, 1H), 4.60(d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.36(td, $J=12.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.27 - 4.16(m, 2H), 4.00(m, 2H), 3.82(s, 2H), 3.81 - 3.75(m, 1H), 3.72 - 3.63(m, 2H), 3.47(d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.35 - 3.23(m, 5H), 3.22 - 3.02(m, 5H), 2.73 - 2.65(m, 1H), 2.50(d, $J=4.3$ Hz, 4H), 2.45(s, 3H), 2.41(d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.37 - 2.18(m, 3H), 1.85 - 1.80(m, 2H), 1.51(d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.35 - 1.29(m, 3H), 1.18 - 1.12(m, 1H), 0.96(s, 3H), 0.88(t, $J=6.8$ Hz, 1H), 0.40(s, 3H)。

[0889] 实施例109化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧化-12-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-18,19,61,62,63,64,

66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0890] 步骤1: 化合物109-1的合成

[0891] 向25mL的单口烧瓶中, 依次加入四氢吡喃酮(9 μ L, 0.10mmol), 四氢呋喃(5.00mL), 氯化锌(0.15mL, 1mol/Lin THF, 0.15mmol), 50℃搅拌1h。加入M4(80mg, 0.10mmol), 50℃搅拌1h。加入氰基硼氢化钠(13.6mg, 0.22mmol), 50℃搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 加饱和氯化铵溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 浓缩得粗品化合物109-1(白色固体, 52.0mg)。ESI-MS m/z : 897.48[M+H]⁺。

[0892] 步骤2: 化合物109-2的合成

[0893] 向10mL的拇指瓶中, 依次加入化合物109-1(52.0mg, 0.06mmol), DCM(1.00mL), HCl(4M的二氧六环溶液)(1.00mL), 室温搅拌反应。LC-MS监测反应完成后, 饱和碳酸氢钠溶液中和反应液, DCM萃取, 饱和食盐水洗, 浓缩得到粗品化合物109-2(黄色固体, 50.0mg)。ESI-MS m/z : 796.97[M+H]⁺。

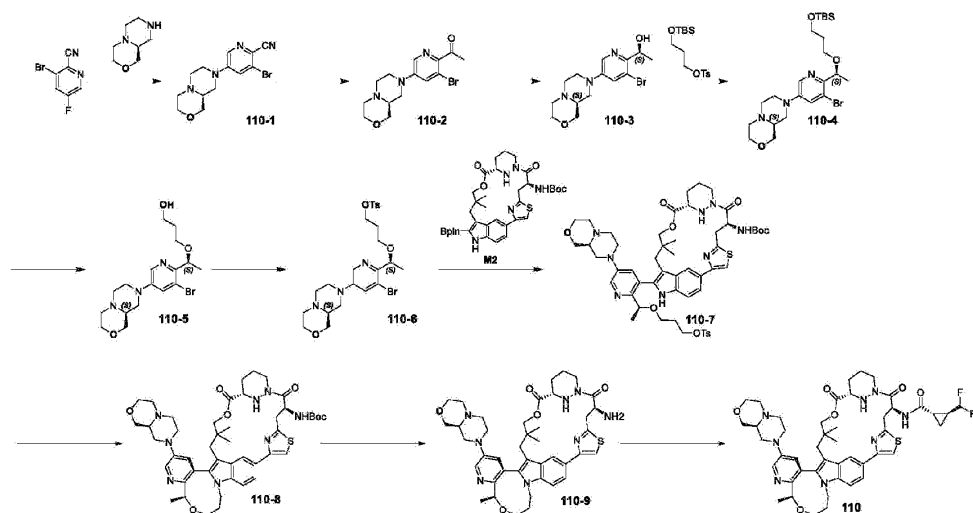
[0894] 步骤3: 化合物109的合成

[0895] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(7 μ L, 0.08mmol), HATU(71.5mg, 0.19mmol), DIEA(42 μ L, 0.25mmol), 室温搅拌10分钟。冰水浴冷却, 然后加入109-2(50.0mg, 0.06mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接经Prep-HPLC碱性方法分离纯化, 冻干洗脱液, 最终得到目标化合物109(6.6mg)。ESI-MS m/z : 915.10, [M+H]⁺。

[0896] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.58(s, 1H), 8.40(d, J =1.9Hz, 1H), 7.57(d, J =8.5Hz, 1H), 7.34 - 7.28(m, 2H), 7.09(d, J =2.1Hz, 1H), 6.85(d, J =9.4Hz, 1H), 5.96 - 5.67(m, 2H), 4.59(d, J =12.5Hz, 1H), 4.41 - 4.30(m, 1H), 4.28 - 4.16(m, 2H), 4.11 - 4.03(m, 3H), 4.03 - 3.95(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.50 - 3.28(m, 8H), 3.23 - 3.12(m, 3H), 2.76 - 2.57(m, 2H), 2.41(d, J =

14.4Hz,1H),2.36 - 2.20(m,2H),2.11 - 1.77(m,10H),1.74 - 1.57(m,4H),1.51(d,J=6.2Hz,3H),0.97(s,3H),0.40(s,3H).

[0897] 实施例110化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]恶嗪-8(1H)-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-18,19,61,6,6,2,63,64,65,66,66-八氢-15H, 17H-8-恶嗪-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶嗪并[5,6-a]呋啉-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-羧酰胺的合成



[0898] 步骤1: 化合物110-1的合成

[0899] 将底物3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(1.3g)加入到100mL单口瓶中, 加入THF(20mL), 分别称入DIEA(2.67mL)和(S)-八氢吡嗪[2,1-c][1,4]恶嗪(0.92g), 室温反应0.5 h。反应结束后, 加入饱和NaCl(25mL), EA萃取, 通过柱层析进行纯化得到化合物110-1(1.58g)。ESI-MS m/z :323.24[M+H]⁺。

[0900] 步骤2: 化合物110-2的合成

[0901] 将化合物110-1(1.58g)和无水THF(16mL)加入到100mL三口瓶中, N₂保护下降至-20℃, 缓慢滴入MeMgBr(3M in THF,4.89mL), 升至室温反应2h。反应结束后, 向反应液中加入HCl(1N, 30mL), EA萃取, 收集有机相, 水相继续使用EA(30mL)萃取两次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩物经柱层析纯化得目标化合物110-2(0.87g)。ESI-MS m/z :340.26[M+H]⁺。

[0902] 步骤3: 化合物110-3的合成

[0903] 将化合物110-2(0.87g)加入到25mL单口瓶中, 加入TEA(10mL)和s,s-Noyori catalyst(0.16g), N₂保护下降至0℃, 缓慢滴入甲酸(0.59g), 室温反应12h。反应结束后, 向反应液中加入乙酸乙酯(50mL)和水(50mL), 萃取, 收集有机相, 水相继续使用乙酸乙酯(25mL)萃取两次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化得到目标轴手性的化合物110-3(0.66g)。ESI-MS m/z:342.27[M+H]⁺。

[0904] 步骤4: 化合物110-4的合成

[0905] 反应瓶中分别称入化合物110-3(0.95g), 3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-

[0906] 甲基苯磺酸盐(1.99g)和DMSO/THF(7mL/1.5mL), N₂保护下降至10℃; 加叔丁醇钠(0.46g), 室温反应1.0h; 反应完全, 降至0℃, 加自来水(50mL)稀释, EA萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化得化合物110-4(0.52g)。ESI-MS m/z:514.40[M+H]⁺。

[0907] 步骤5: 化合物110-5的合成

[0908] 将化合物110-4(0.52g)加入到50mL单口瓶中, 加入无水甲醇(10mL), N₂保护下降至0℃, 缓慢滴入TMSCl(0.1mL), 室温反应1.0h。反应结束后, 直接浓缩干得目标化合物110-5(0.52g)。ESI-MS m/z:400.32[M+H]⁺。

[0909] 步骤6: 化合物110-6的合成

[0910] 将化合物110-5(0.52g)加入到50mL单口瓶中, 加入无水DCM(6mL), 分别称入DIEA(0.64mL)和DMAP(0.48g), N₂保护下降至0℃, 加入TsCl(0.50g), 室温反应1.0h。反应结束后, 加入饱和NaCl(25mL), DCM萃取, 有机相浓缩干, 浓缩物经柱层析纯化得目标化合物110-6(0.2g)。ESI-MS m/z:554.32[M+H]⁺。

[0911] 步骤7: 化合物110-7的合成

[0912] 于分别100mL单口瓶中称入, 化合物110-6(96mg), M2(100mg), Pd(dppf)Cl₂(11mg), 碳酸钾(50mg), 加入甲苯(1.5mL)、1,4-二氧六环(0.5mL)和0.5mL水, N₂置换3次, 升温至65℃反应5h。反应结束后, 向反应液中加入EA和水各20mL, 萃

取，水相继续使用EA萃取2次，收集并合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化得目标化合物110-7(87mg)。ESI-MS m/z :522.42[M+H]⁺。

[0913] 步骤8: 化合物110-8的合成

[0914] 将化合物110-7(87mg)加入到25mL单口瓶中，称入Cs₂CO₃(82mg)和无水DMF(9 mL)，N₂保护于80℃反应1h。反应结束后，加自来水(50mL)稀释，EA萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化得目标化合物110-8(64mg)。ESI-MS m/z :867.65[M+H]⁺。

[0915] 步骤9: 化合物110-9的合成

[0916] 化合物110-8(64mg)加入到25mL单口瓶中，加入2mLDCM，然后缓慢滴加2mL盐酸(4M的二氧化六环溶液)，室温反应1h。反应结束后，减压浓缩干得到目标化合物110-9的盐酸盐(64mg)。ESI-MS m/z :767.6[M+H]⁺。

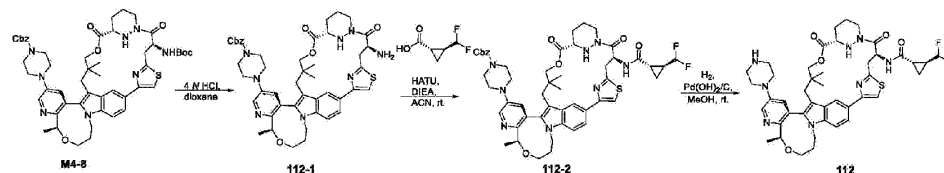
[0917] 步骤10: 化合物110的合成

[0918] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(14mg)加入到10mL单口瓶中，称入HATU(63mg)，N,N-二异丙基乙胺(0.08mL)和无水乙腈(2mL)，室温下反应10min；室温下滴入预先游离的110-9(64mg)乙腈溶液(4mL)，室温反应15min。反应结束后，直接浓缩，浓缩物经制备纯化(60%乙腈/水)得到目标化合物110(27.7mg)。ESI-MS m/z :887.6[M+H]⁺。

[0919] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.58(s,1H),8.40(s,1H),7.58(dJ=8.7Hz,1H),7.33 - 7.28(m,2H),7.07(s,1H),6.66(dJ=9.4Hz,1H),5.87(dtJ=79.2,37.9Hz,2H),4.60(dJ=12.7Hz,1H),4.35(tJ=10.6Hz,1H),4.22(ddJ=14.7,9.2Hz,2H),4.01(tJ=10.9Hz,2H),3.90(dJ=10.3Hz,1H),3.74(ddJ=22.6,11.6Hz,2H),3.65(dJ=11.4Hz,1H),3.54 - 3.39(m,2H),3.33(ddJ=23.0,11.9Hz,2H),3.22 - 3.09(m,2H),3.03(tJ=10.5Hz,1H),2.90(dJ=10.9Hz,1H),2.71(ddJ=27.2,12.2Hz,2H),2.54(qJ=10.8Hz,2H),2.48 - 2.39(m,2H),2.26(ddJ=29.7,17.0Hz,2H),1.98(dJ=14.1Hz,2H),1.83(dJ=8.4Hz,2H),1.51(dJ=6.2Hz,3H),1.28(dJ=27.3Hz,6H),1.16(s,1H),0.97(s,3H),0.41(s,3H).

[0920] 实施例112化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧化代-12-(哌嗪-1-基)-18,19,61,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-

氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶嗪并[5,6-a]呋啉-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0921] 步骤1: 化合物112-1的合成

[0922] 化合物M4-8(132mg)加入到25mL单口瓶中, 加入8mL盐酸(4M的二氧六环溶液), 室温反应1h。反应结束后, 减压浓缩干得到目标化合物112-1的盐酸盐(120mg, 95.5%产率)。ESI-MS m/z : 847.1 $[M+H]^+$ 。

[0923] 步骤2: 化合物112-2的合成

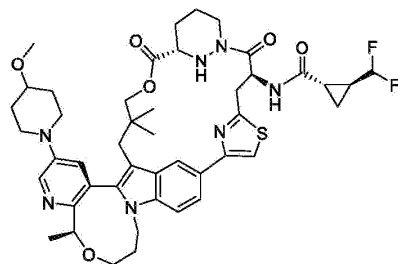
[0924] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(58mg)加入到10mL单口瓶中, 称入HATU(108mg), N,N-二异丙基乙胺(230 μ L)和无水乙腈(5mL), 室温下反应10min; 室温下滴入预先游离的112-1(120mg)乙腈溶液(5mL), 室温反应15min。反应结束后, 直接浓缩, 浓缩物经制备TLC纯化得到目标化合物112-2(210mg)。

[0925] 步骤3: 化合物112的合成

[0926] 将化合物112-2(210mg)加入到25mL单口瓶中, 称入氢氧化钯炭(105mg)和无水甲醇(10mL), 氢气置换3次, 室温反应2h。反应结束后, 反应液经0.45 μ m滤膜过滤, 滤液减压浓缩干, 经制备HPLC(60% ACN-H₂O)纯化得到目标化合物112(29.1mg, 16%产率)。ESI-MS m/z : 831.2 $[M+H]^+$ 。

[0927] ¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 8.56(s, 1H), 8.41(d, J =2.9Hz, 1H), 7.69(dd, J =8.6, 1.5Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.45(d, J =8.6Hz, 1H), 7.37(d, J =2.9Hz, 1H), 5.98 - 5.67(m, 2H), 4.90(s, 3H), 4.88-4.82(m, 4H), 4.61(s, 1H), 4.43(d, J =10.3Hz, 1H), 4.34 - 4.26(m, 2H), 4.16(dd, J =12.5, 5.8Hz, 1H), 4.06(dd, J =14.5, 4.5Hz, 1H), 3.79-3.67(m, 3H), 3.52 - 3.43(m, 4H), 3.28 - 3.25(m, 3H), 3.20(d, J =14.5Hz, 1H), 2.81-2.75(m, 1H), 2.48(d, J =14.3Hz, 1H), 2.41-2.34(m, 1H), 2.26-2.21(m, 1H), 2.11 - 2.04(m, 1H), 2.00 - 1.69(m, 3H), 1.64-1.58(m, 1H), 1.48(d, J =6.5Hz, 3H), 1.20-1.10(m, 2H), 1.00(s, 3H), 0.41(s, 3H)。

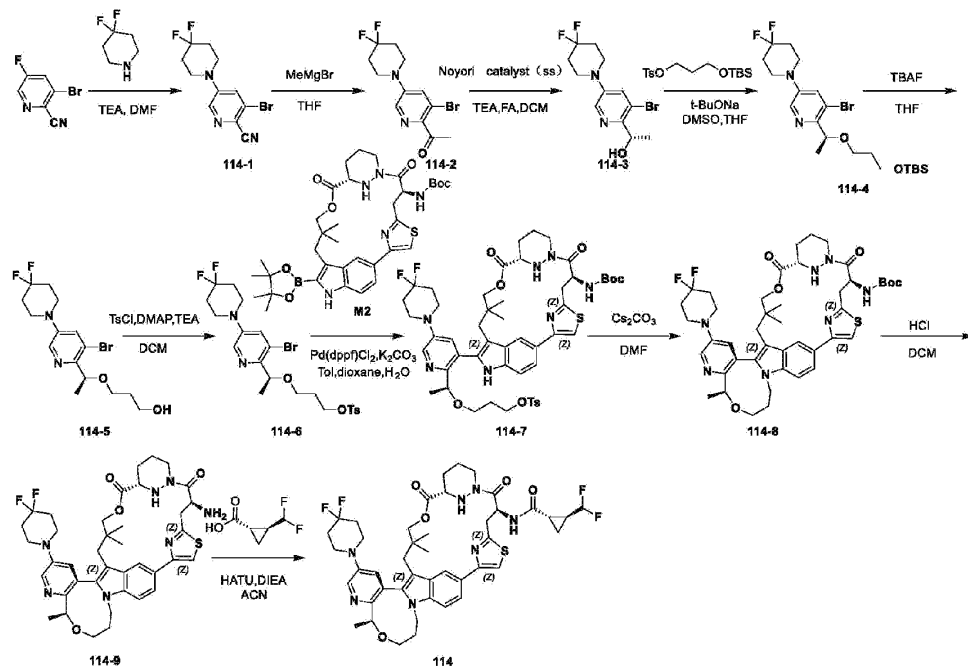
[0928] 实施例113化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-甲氧基哌啶-1-基)-15,10, 10-三甲基-5,7-二氧基-18,19, 61,62, 63,64, 65,66-八氢-15H, 17H-8-氧基-1(13,15)-吡啶并[3', 2': 7,8][1,5]噻唑并[5,6-a]吲哚-2(4, 2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪环癸烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0929] 化合物113参考化合物114的合成步骤进行制备。

[0930] ESI-MS m/z : 860.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.58(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.44(d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.57(dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.31(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.10(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.64(d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.90(t, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.84(td, $J=57.6, 2.9$ Hz, 1H), 4.59(d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.36(td, $J=12.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.26 - 4.15(m, 2H), 4.04 - 3.95(m, 2H), 3.78(m, 3H), 3.60 - 3.51(m, 2H), 3.50 - 3.40(m, 2H), 3.39(s, 3H), 3.31(td, $J=12.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.22 - 3.04(m, 4H), 2.68(td, $J=12.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.42(d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.36 - 2.19(m, 2H), 2.06 - 1.88(m, 5H), 1.85 - 1.79(m, 2H), 1.79 - 1.70(m, 2H), 1.51(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.36 - 1.29(m, 2H), 1.18 - 1.11(m, 1H), 0.97(s, 3H), 0.41(s, 3H).

[0931] 实施例114化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4,4-二氟哌啶-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-18,19,61,62,63, 64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[0932] 步骤1: 化合物114-1的合成

[0933] 冰水浴条件下, 依次将3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(2.00g, 9.95mmol)、三乙胺(4.15mL, 29.85mmol)、化合物4,4-二氟哌啶(1.33g, 10.95mmol)加到DMF(20.00mL)中, 在室温下反应1h。向反应液中加入水50mL, 用EA萃取40mL*2, 用饱和食盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩干, 得到化合物114-1粗品(2.60g, 86.49%), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 302.12 $[M+H]^+$ 。

[0934] 步骤2: 化合物114-2的合成

[0935] 将化合物114-1(2.60g, 8.61mmol)溶到四氢呋喃(30.00mL)中, 置换氮气, 在 -20°C 滴加甲基溴化镁(8.61mL, 3.00mol/L, 25.82mmol), 升温到室温反应2h。将反应液滴加到40mL冰的饱和氯化铵水溶液中, 用1N的盐酸水溶液调pH=3, 搅拌10min后, 再用饱和碳酸氢钠水溶液调pH=9, 用EA萃取40mL*2, 用饱和食盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得化合物114-2(1.76g, 64.08%)。ESI-MS m/z : 319.03, $[M+H]^+$ 。

[0936] 步骤3: 化合物114-3的合成

[0937] 将化合物114-2(1.76g, 5.51mmol)、(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钨(II)(0.17g, 0.28mmol)、TEA(7.67mL, 55.15mmol)加到DCM(17.00

mL)中,在冰水浴下加入甲酸(1.27g,25.57mmol),在室温下反应16h。向反应液中加水50mL,用DCM萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离(PE:EA=85%:15%)得化合物114-3(0.88g,49.69%)。ESI-MS m/z :321.07[M+H]⁺。

[0938] 步骤4: 化合物114-4的合成

[0939] 将化合物114-3(880.00mg,2.74mmol)、化合物3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(2.83g,8.22mmol)加到DMSO(9.00mL)中,再加入叔丁醇钠(660.00mg,6.85mmol)的四氢呋喃(2.00mL)溶液,在40℃反应1h。向反应液中加水50mL,用EA萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物114-4(1000.00mg,73.95%)。ESI-MS m/z :493.29, [M+H]⁺。

[0940] 步骤5: 化合物114-5的合成

[0941] 将化合物114-4(1000.00mg,2.03mmol)、四丁基氟化铵(3.05mL,1.00mol/L,3.05mmol)加到四氢呋喃(10.00mL)中,在50℃反应1h。浓缩干,柱层析分离得化合物114-5(700.00mg,96.09%)。ESI-MS m/z :379.15, [M+H]⁺。

[0942] 步骤6: 化合物114-6的合成

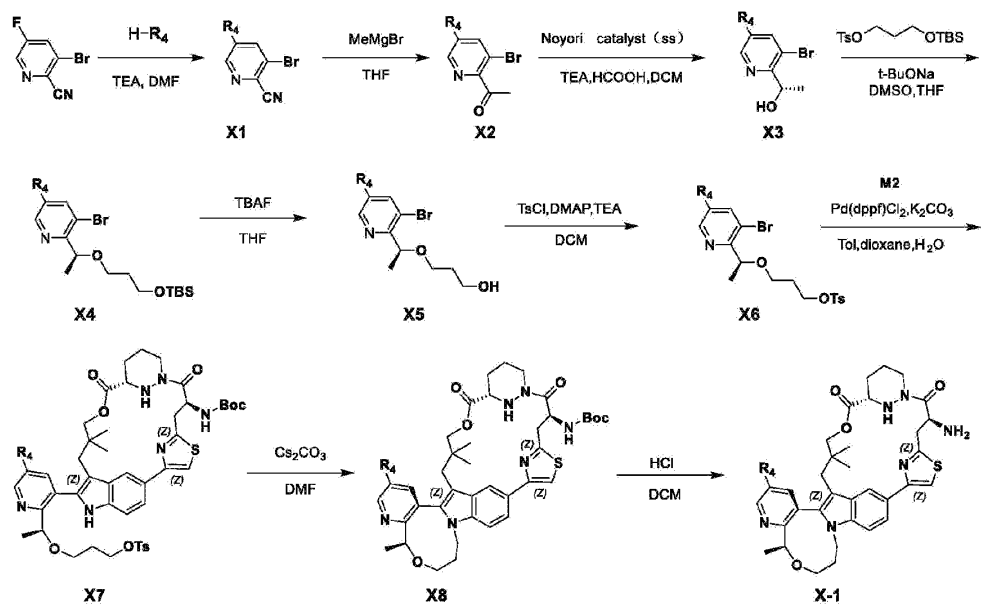
[0943] 将化合物114-5(700.00mg,1.85mmol)、DMAP(20.00mg,0.20mmol)、TEA(0.56mL,4.06mmol)加到DCM(8.00mL)中,在冰水浴下分批加入对甲苯磺酰氯(580.00mg,4.05mmol),在室温下反应2h。向反应液中加水50mL,用DCM萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物114-6(490.00mg,49.77%)。ESI-MS m/z :533.025, [M+H]⁺。

[0944] 步骤7: 化合物114-7的合成

[0945] 将化合物114-6(80.00mg,0.15mmol)、化合物M2(104.05mg,0.15mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(10.98mg,0.01mmol)、碳酸钾(41.46mg,0.30mmol)、水(0.50mL)、1,4-二氧六环(1.00mL)加到甲苯(3.00mL)中,在氮气氛围中,65℃反应2h。浓缩,柱层析分离得化合物114-7(80.00mg,52.28%)。ESI-MS m/z :1020.69, [M+H]⁺。

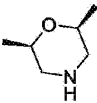
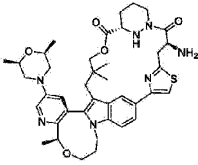
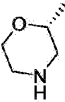
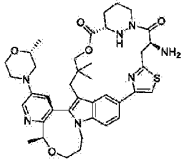
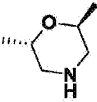
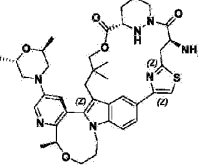
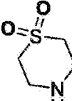
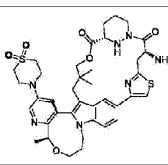
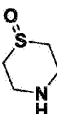
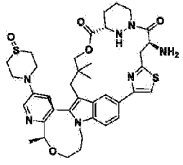
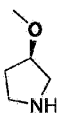
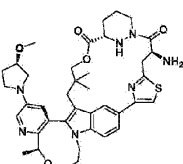
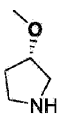
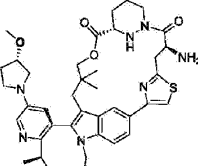
[0946] 步骤8: 化合物114-8的合成

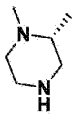
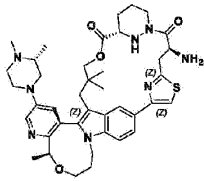
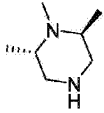
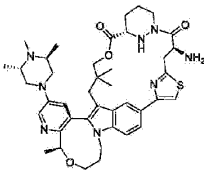
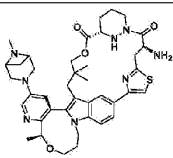
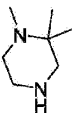
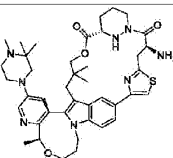
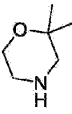
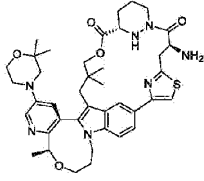
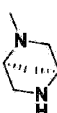
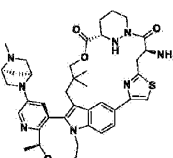
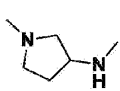
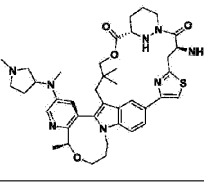
- [0947] 将化合物114-7(80.00mg,0.08mmol)、碳酸铯(51.09mg,0.16mmol)加到DMF(3.00mL)中,在85℃反应1h。向反应液中加水50mL,用EA萃取40mL*2,用饱和食盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析分离得化合物114-8(60mg, 90.25%)。ESI-MS m/z :848.48, $[M+H]^+$ 。
- [0948] 步骤9: 化合物114-9的合成
- [0949] 将化合物114-8(60.00mg,0.07mmol)溶到DCM(1.00mL)中,再加入盐酸(4M的二氧六环溶液)(2.00mL),在室温下反应1h。将反应液浓缩干,加入甲苯5mL稀释,再次浓缩干得化合物114-9粗品(50mg, 94.43%),直接用于下一步反应。ESI-MS m/z :748.45, $[M+H]^+$ 。
- [0950] 步骤10: 化合物114的合成
- [0951] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(10.95mg,0.08mmol)溶到乙腈(3.00mL)中,在冰水浴下依次加入DIEA(0.11mL,0.67mmol)、HATU(38.18mg,0.10mmol),在冰水浴下反应10min后,再加入化合物114-9(50.00mg,0.07mmol)的乙腈(3.00mL)和DIEA(0.11mL,0.67mmol)溶液,在室温反应1h。浓缩干,制备分离得化合物114(19.00mg, 32.68%)。ESI-MS m/z :866.51, $[M+H]^+$ 。
- [0952] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.90(dJ=9.0Hz,1H),8.49(ddJ=10.0,1.9Hz,2H),7.82(s,1H),7.72(ddJ=8.6,1.4Hz,1H),7.50(dJ=8.6Hz,1H),7.34(dJ=2.9Hz,1H),5.95(tdJ=56.6,5.1Hz,1H),5.56(tJ=9.4Hz,1H),5.13(dJ=12.2Hz,1H),4.23(ddJ=16.5,7.6Hz,2H),4.15(qJ=6.3Hz,1H),4.08 - 3.98(m,2H),3.71 - 3.56(m,3H),3.52 - 3.43(m,4H),3.38(dJ=14.5Hz,1H),3.21 - 3.10(m,2H),3.01(dJ=14.4Hz,1H),2.79-2.72(m,1H),2.41(dJ=14.4Hz,1H),2.31-2.26(m,1H),2.13 - 2.02(m,6H),1.81(s,3H),1.67-1.61(m,1H),1.55-1.49(m,1H),1.38(dJ=6.4Hz,3H),1.09-0.98(m,2H),0.95(s,3H),0.32(s,3H)。
- [0953] 下述中间体的合成步骤同实施例114, 3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈与H-R₄, 合成相应的中间体X-1, 具体合成步骤如下:

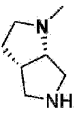
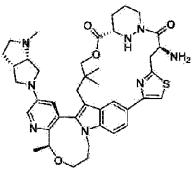
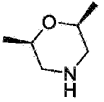
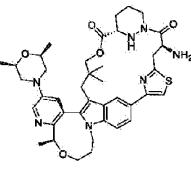


[0954] 所需起始原料(H-R₄)如下表:

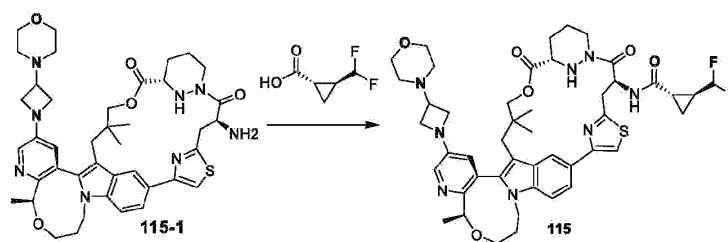
实施例编号	所需起始原料 (H-R ₄)	相应中间体 (X-1)
115		
123		
125		

128		
130		
131		
133		
134		
135		
136		

138		
142、172		
150		
152		
153		
155		
160		

163		
166		

[0955] 实施例115: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15, 10, 10-三甲基-12-(3-吗啉代氮杂啉-1-基)-5, 7-二氧化-18, 19, 61, 62, 63, 64, 65, 66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪基环萘-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

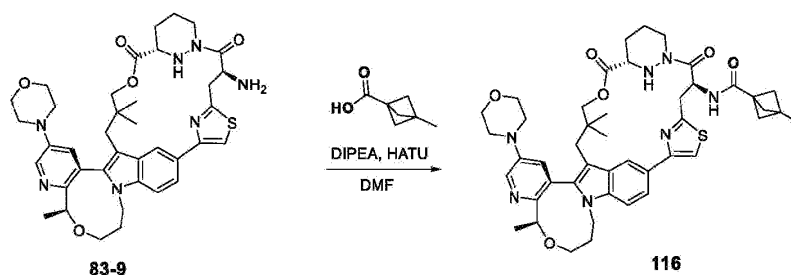


[0956] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(29mg,0.21mmol), HATU(108mg,0.28mmol), DIEA(0.14mL,0.85mmol), 室温搅拌30分钟。冰水浴冷却, 然后加入115-1(109mg,0.21mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接经Prep-HPLC酸性方法分离纯化, 冻干洗脱液, 最终得到目标化合物115(43mg)。ESI-MS m/z :887.61, $[M+H]^+$ 。

[0957] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.89(dJ=9.0Hz,1H),8.50(s,1H),8.01(dJ=2.7Hz,1H),7.82(s,1H),7.73(dd,J=8.6,1.4Hz,1H),7.50(dJ=8.5Hz,1H),6.86(dJ=2.7Hz,1H),5.56(t,J=9.4Hz,1H),5.12(dJ=12.2Hz,1H),4.28 - 4.21(m,5H),4.17(dJ=6.5Hz,4H),4.07 - 3.98(m,4H),3.68(dJ=11.1Hz,2H),3.58(dd,J=22.8,10.4Hz,3H),3.36(dJ=14.4Hz,1H),3.21 - 3.09(m,3H),3.02(dJ=14.2Hz,2H),2.77(dddJ=12.8,7.5,4.5Hz,1H),2.44 - 2.25(m,

4H), 2.14 - 2.06(m, 2H), 1.81(s, 3H), 1.69 - 1.61(m, 1H), 1.37(dJ = 6.4Hz, 3H), 1.18(ddJ = 26.7, 19.3Hz, 1H), 1.13 - 0.98(m, 2H), 0.96(s, 3H), 0.33(s, 3H).

[0958] 实施例116化合物3-甲基-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-吗啉基-5,7-二氧代-18,19,66,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺的合成

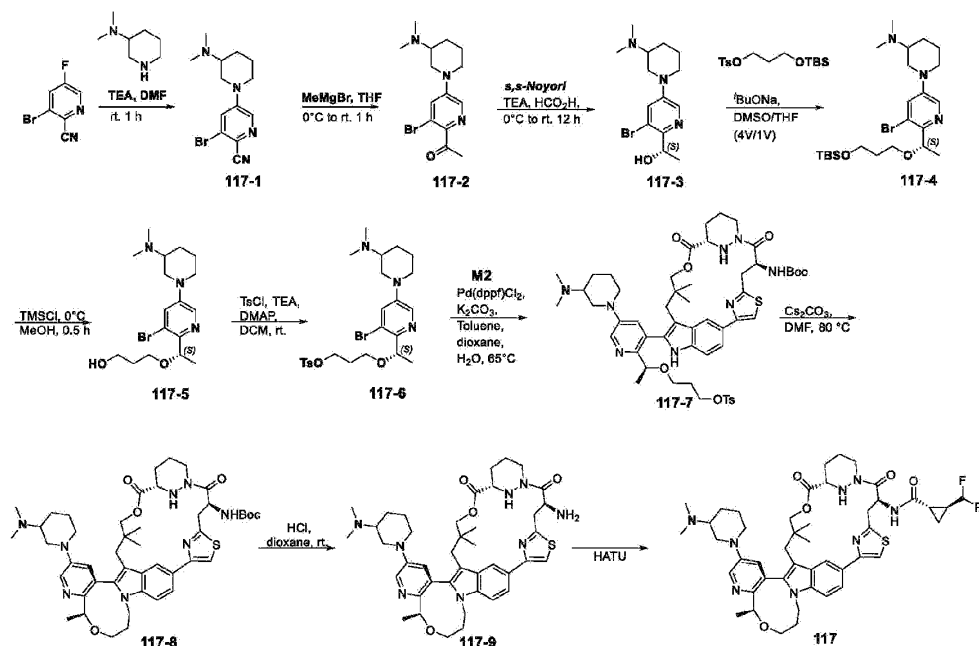


[0959] 步骤1: 化合物116的合成

[0960] 将化合物1-甲基双环[1.1.1]戊烷-3-羧酸(10.60mg, 0.08mmol)溶于DMF(1.00mL)中, 降温至0°C, 然后将DIPEA(0.10mL, 0.56mmol)、HATU(42.59mg, 0.11mmol)加入, 0°C反应5min, 然后将化合物83-9(40.00mg, 0.06mmol)加入, 0°C反应5min。LC-MS监测反应完成后, 用制备色谱分离(乙腈: 水(含0.05%二乙胺)=5:1)得到目标化合物116(21.5mg)。ESI-MS m/z: 821.39, 822.40[M+H]⁺

[0961] ¹H NMR(500MHz, Chloroform-d) δ 8.61(dJ = 1.6Hz, 1H), 8.44(dJ = 3.0Hz, 1H), 7.60(ddJ = 8.5, 1.6Hz, 1H), 7.36 - 7.27(m, 2H), 7.10(dJ = 3.0Hz, 1H), 6.36(dJ = 9.7Hz, 1H), 5.85(tJ = 9.0Hz, 1H), 4.60(dJ = 12.0Hz, 1H), 4.40 - 4.33(m, 1H), 4.27 - 4.20(m, 2H), 4.03(dJ = 12.2Hz, 2H), 3.93 - 3.91(m, 4H), 3.85(s, 2H), 3.82 - 3.76(m, 1H), 3.48(dJ = 14.9Hz, 1H), 3.36 - 3.30(m, 1H), 3.29 - 3.18(m, 5H), 3.15 - 3.09(m, 1H), 2.74 - 2.65(m, 1H), 2.44(dJ = 14.4Hz, 1H), 2.36 - 2.24(m, 2H), 1.97(s, 5H), 1.64 - 1.60(m, 5H), 1.54(dJ = 6.5Hz, 3H), 1.25(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.44(s, 3H).

[0962] 实施例117化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-18,19,61,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺



[0963] 步骤1：化合物117-1的合成

[0964] 将底物3-溴-5-氟吡啶(1.5g)加入到100mL单口瓶中，加入THF(20mL)，分别称入DIEA(2.67mL)和3-异丙基哌啶(0.96g)，室温反应0.5h。反应结束后，加入饱和NaCl(25mL)，EA萃取，通过柱层析进行纯化得到化合物117-1(2.07g)。ESI-MS m/z :309.2[M+H]⁺。

[0965] 步骤2：化合物117-2的合成

[0966] 将化合物117-1(2.07g)和无水THF(21mL)加入到100mL三口瓶中，N₂保护下降至-20℃，缓慢滴入MeMgBr(3M in THF,6.69mL)，升至室温反应2h。反应结束后，向反应液中加入HCl(1N，30mL)，EA萃取，收集有机相，水相继续使用EA(30mL)萃取两次，收集并合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩物经柱层析纯化得目标化合物117-2(1.58g)。ESI-MS m/z :326.4[M+H]⁺。

[0967] 步骤3：化合物117-3的合成

[0968] 将化合物117-2(1.58g)加入到25mL单口瓶中，加入TEA(15mL)和s,s-Noyori catalyst(0.31g)，N₂保护下降至0℃，缓慢滴入甲酸(1.11g)，室温反应12h。反应结束后，向反应液中加入乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)，萃取，收集有机相，水相继续使用乙酸乙酯(25mL)萃取两次，收集并合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓

缩物经柱层析纯化得到目标轴手性的化合物117-3(0.95g)。ESI-MS m/z :328.3[M+H]⁺。

[0969] 步骤4: 化合物117-4的合成

[0970] 反应瓶中分别称入化合物117-3(0.95g), 3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(2.87g)和DMSO/THF(10mL/2.5mL), N₂保护下降至10℃; 加叔丁醇钠(0.67g), 室温反应1.0h; 反应完全, 降至0℃, 加自来水(50mL)稀释, EA萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化得117-4(1.03g)。ESI-MS m/z :500.1[M+H]⁺。

[0971] 步骤5: 化合物117-5的合成

[0972] 将化合物117-4(1.03g)加入到50mL单口瓶中, 加入无水甲醇(20mL), N₂保护下降至0℃, 缓慢滴入TMSCl(0.2mL), 室温反应1.0h。反应结束后, 直接浓缩干得目标化合物117-5(0.84g)。ESI-MS m/z :385.3[M+H]⁺。

[0973] 步骤6: 化合物117-6的合成

[0974] 将化合物117-5(1.03g)加入到50mL单口瓶中, 加入无水DCM(15mL), 分别称入DIEA(1.08mL)和DMAP(0.8g), N₂保护下降至0℃, 加入TsCl(0.83g), 室温反应1.0h。反应结束后, 加入饱和NaCl(25mL), DCM萃取, 有机相浓缩干, 浓缩物经柱层析纯化得目标化合物117-6(0.61g)。ESI-MS m/z :540.5[M+H]⁺。

[0975] 步骤7: 化合物117-7的合成

[0976] 于分别100mL单口瓶中称入, 化合物117-6(94mg), M2(100mg), Pd(dppf)Cl₂(11mg), 碳酸钾(50mg), 加入甲苯(1.5mL)、1,4-二氧六环(0.5mL)和0.5mL水, N₂置换3次, 升温至65℃反应5h。反应结束后, 向反应液中加入EA和水各20mL, 萃取, 水相继续使用EA萃取2次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化得目标化合物117-7(61mg)。ESI-MS m/z :514.6[M+H]⁺。

[0977] 步骤8: 化合物117-8的合成

[0978] 将化合物117-7(61mg)加入到25mL单口瓶中, 称入Cs₂CO₃(58mg)和无水DMF(6mL), N₂保护于80℃反应1h。反应结束后, 加自来水(50mL)稀释, EA萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化得目标化合物117-8(30mg)。ESI-MS m/z :854.3[M+H]⁺。

[0979] 步骤9: 化合物117-9的合成

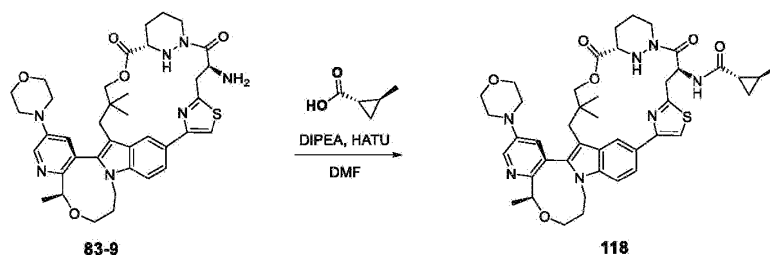
[0980] 化合物117-8(30mg)加入到25mL单口瓶中, 加入15mL盐酸(4M的二氧六环溶液), 室温反应1h。反应结束后, 减压浓缩干得到目标化合物117-9的盐酸盐(30mg)。ESI-MS m/z : 754.2[M+H]⁺。

[0981] 步骤10: 化合物117的合成

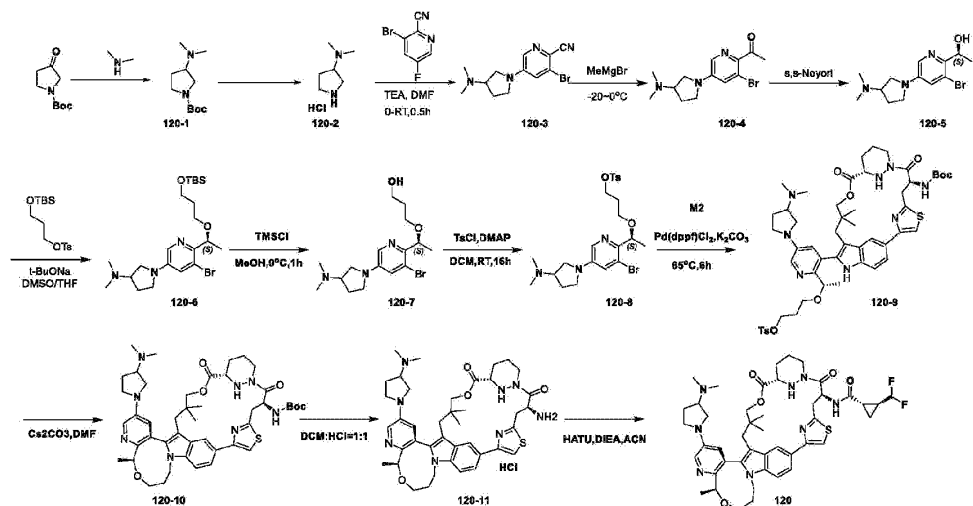
[0982] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(6.4mg)加入到10mL单口瓶中, 称入HATU(30mg), N,N-二异丙基乙胺(0.04mL)和无水乙腈(2mL), 室温下反应10min; 室温下滴入预先游离的117-9(30mg)乙腈溶液(4mL), 室温反应15min。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接经Prep-HPLC酸性方法分离纯化, 冻干洗脱液, 最终得到目标化合物117(12.9mg)。ESI-MS m/z : 873.4[M+H]⁺。

[0983] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.90(dJ=9.1Hz,1H),8.50(s,1H),8.40(ddJ=5.8,2.8Hz,1H),8.19(s,1H),7.81(s,1H),7.71(dJ=7.4Hz,1H),7.50(dJ=8.6Hz,1H),7.20(dJ=2.5Hz,1H),5.95(tdJ=56.6,5.0Hz,1H),5.56(tJ=9.2Hz,1H),5.12(dJ=12.0Hz,1H),4.23(tJ=11.8Hz,2H),4.13(dJ=4.8Hz,1H),4.03(dJ=9.7Hz,2H),3.95 - 3.79(m,2H),3.63(dtJ=18.2,10.7Hz,4H),3.14(ddJ=14.7,9.3Hz,2H),3.01(dJ=14.0Hz,1H),2.83 - 2.67(m,3H),2.44 - 2.28(m,3H),2.26(dJ=2.1Hz,6H),2.14 - 2.05(m,2H),1.92(s,1H),1.81(s,2H),1.65(d,dJ=9.4,4.5Hz,1H),1.58 - 1.46(m,2H),1.37(dJ=6.2Hz,3H),1.24(s,1H),1.08 - 0.99(m,2H),0.95(dJ=3.0Hz,3H),0.32(s,3H)。

[0984] 实施例118化合物(1S, 2S)-2-甲基-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-吗啉基-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



- [0985] 将化合物(1S,2S)-2-甲基环丙烷羧酸(8.41mg,0.08mmol)溶于DMF(1.00mL)中,降温至0°C,然后将DIPEA(0.10mL,0.56mmol)、HATU(42.59mg,0.11mmol)加入,0°C反应5min,然后将化合物83-9(40.00mg,0.06mmol)加入,0°C反应5min。LC-MS监测反应完成后,用制备色谱分离(乙腈:水(含0.05%二乙胺)=5:1)得到目标化合物118(22.3mg)。ESI-MS m/z :795.38,796.36[M+H]⁺
- [0986] ¹H NMR(500MHz,Chloroform-d) δ 8.59(dJ=1.7Hz,1H),8.42(dJ=2.9Hz,1H),7.58(ddJ=8.5,1.7Hz,1H),7.34-7.27(m,3H),7.08(dJ=3.0Hz,1H),6.44(dJ=9.6Hz,1H),5.90(tJ=9.0Hz,1H),4.60(dJ=12.2Hz,1H),4.35(tdJ=12.1,3.3Hz,1H),4.23(dqJ=17.7,6.1Hz,2H),4.05-3.96(m,2H),3.90(dJ=3.4Hz,2H),3.89(dJ=3.8Hz,2H),3.87-3.73(m,3H),3.45(dJ=14.9Hz,1H),3.36-3.27(m,1H),3.25(s,1H),3.24(s,3H),3.25-3.16(m,2H),3.12(ddJ=14.9,8.6Hz,1H),2.68(tdJ=12.8,3.0Hz,1H),2.41(dJ=14.4Hz,1H),2.28(dtJ=36.0,10.0Hz,2H),1.97(dJ=14.3Hz,2H),1.52(dJ=6.5Hz,3H),1.34(s,1H),1.26(s,2H),1.29-1.17(m,2H),1.10(dJ=6.0Hz,3H),0.97(s,3H),0.68-0.61(m,1H),0.41(s,3H)。
- [0987] 实施例120: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-18,19,61,62,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3':7,8][1,5]氧杂氮并[5, a]吲哚-2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



- [0988] 步骤1: 化合物120-1的合成

[0989] 向100mL的单口烧瓶中,依次加入1-叔丁氧羰基-3-吡咯烷酮(5g,26.99mmol), N-甲基甲胺(20.25ml,40.49mmol), 1,2-二氯乙烷(50.00mL), 0℃加入乙酸(0.15mL,2.70mmol), 保温搅拌10min, 分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(17.16g,80.98mmol), 加毕转室温搅拌16h。LC-MS监测反应完成后, 用1M NaOH水溶液调碱, 乙酸乙酯萃取反应液, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 最终得到目标化合物120-1(5.7g, 类白色固体粉末)。ESI-MS m/z : 215[M+H]⁺。

[0990] 步骤2: 化合物120-2的合成

[0991] 向100mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物120-1(5.7g,26.6mmol), 二氯甲烷(60.00mL), 盐酸(4M的二氧六环溶液)(96.00mL), 25℃反应3h。LC-MS监测反应完成后, 浓缩反应液至干, 二氯甲烷带蒸两次后得到粗品目标化合物120-2(3.99g, 类白色固体)。未经纯化直接用于下一步。ESI-MS m/z : 115[M+H]⁺。

[0992] 步骤3: 化合物120-3的合成

[0993] 向100mL的单口烧瓶中, 依次加入3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(2g,9.95mmol), N,N-二甲基甲酰胺(20.00mL), 0℃下滴加入化合物120-2(1.49g,9.95mmol), 三乙胺(4.15mL,29.85mmol), 滴毕转移至室温搅拌0.5h。LC-MS监测反应完成后, 用水和乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 最终得到目标产物120-3(1.3g, 类白色固体)。ESI-MS m/z : 295, 297[M+H]⁺。

[0994] 步骤4: 化合物120-4的合成

[0995] 向50mL的三口烧瓶中, 依次加入化合物120-3(1.3g,4.4mmol), THF(15mL), 抽换氮气三次, 降至-20℃, 滴加入甲基溴化镁(4.11mL,3.00mol/L,12.33mmol), 滴毕转移至0℃下继续搅拌反应2h。LC-MS监测反应完成后, 滴加1M稀盐酸调pH约为3~4; 室温搅拌15分钟, 用饱和碳酸氢钠水溶液调碱性, 乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 最终得到目标化合物120-4(0.98g, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z : 312, 314[M+H]⁺。

[0996] 步骤5: 化合物120-5的合成

[0997] 向500mL的单口烧瓶中,依次加入三乙胺(5.24mL,37.67mmol),0℃下加甲酸(0.3mL,7.85mmol),再加入(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钇(II)(0.02g,0.03mmol),40℃搅拌15min,降至室温,加入化合物120-4(0.98g,3.14mmol),室温(油温28℃)反应20h。LC-MS监测反应完成后,反应混合物加入到水溶液中,乙酸乙酯萃取,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物120-5(0.49g,红棕色黏液)。ESI-MS m/z:314, 316[M+H]⁺。

[0998] 步骤6: 化合物120-6的合成

[0999] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物120-5(490.00mg,1.56mmol),3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(1070mg,3.12mmol),溶于DMSO(5.00mL)中,冰水下加入叔丁醇钠(370mg,3.9mmol)的四氢呋喃(1.00mL)溶液,转室温搅拌0.5h。LC-MS监测反应完成后,反应混合物加入到水溶液中,二氯甲烷萃取,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物120-6(480mg,红棕色黏液)。ESI-MS m/z:486, 488[M+H]⁺。

[1000] 步骤7: 化合物120-7的合成

[1001] 向50mL的单口烧瓶中,加入化合物120-6(380mg,0.78mmol),四氢呋喃(5.00mL),TBAF(0.97mL,1M THF溶液),50℃搅拌1h。LC-MS监测反应完成后,加硅胶拌样后经硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物120-7(360mg,红棕色黏液)。ESI-MS m/z:372, 374[M+H]⁺。

[1002] 步骤8: 化合物120-8的合成

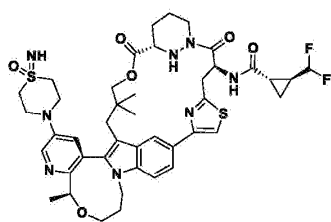
[1003] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物120-7(360mg,0.7mmol),4-二甲氨基吡啶(11.81mg,0.1mmol),二氯甲烷(3.00mL),三乙胺(0.34mL,2.42mmol),0℃氮气保护下加对甲苯磺酰氯(368.71mg,1.93mmol),滴毕转室温搅拌过夜。LC-MS监测反应完成后,反应混合物加入到水溶液中,二氯甲烷萃取,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,最终得到目标化合物120-8(210mg,红棕色黏液)。ESI-MS m/z:526, 528[M+H]⁺。

[1004] 步骤9: 化合物120-9的合成

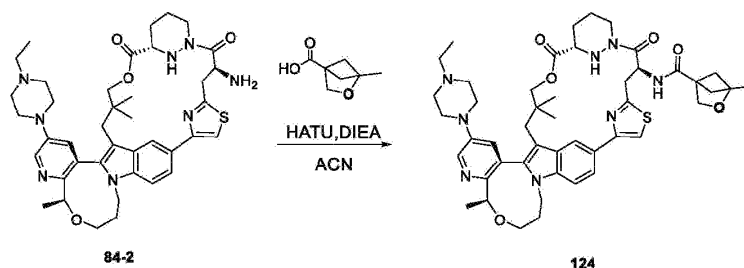
- [1005] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物120-8(120mg,0.23mmol), M2(158mg, 0.18mmol), 碳酸钾(78.75mg,0.57mmol), [PdCl₂(dppf)]CH₂Cl₂(18.62mg,0.02mmol), 甲苯(3.00mL), 1,4-二氧六环(1.00mL), 水(1.00mL), 抽换氮气三次, 60-65℃搅拌1.5h。LC-MS监测反应完成后, 乙酸乙酯稀释反应液, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 合并有机相, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 最终得到目标化合物120-9(122mg, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z: 507[M+2H]²⁺/2。
- [1006] 步骤10: 化合物120-10的合成
- [1007] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物120-9(122mg, 0.12mmol), DMF(3mL), Cs₂CO₃(78.46mg, 0.24mmol), 氮气保护, 油浴加热保温60~65℃反应2h。LC-MS监测反应完成后, 乙酸乙酯稀释反应液, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到化合物120-10粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 最终得到目标化合物120-10(69mg, 红棕色黏液)。ESI-MS m/z: 841[M+H]⁺。
- [1008] 步骤11: 化合物120-11的合成
- [1009] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入120-10(69mg, 0.08mmol), DCM(2.00mL), HCl(4M的二氧六环溶液)(2.00mL), 室温搅拌反应0.5h。LC-MS监测反应完成后, 浓缩反应液, 至干, 再加入DCM, 再次浓缩至干。得到化合物120-11粗品(微黄色固体粉末, 82mg, 盐酸盐), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z: 741[M+H]⁺。
- [1010] 步骤12: 化合物120的合成
- [1011] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入2-(二氟甲基)环丙烷-1-甲酸(72mg, 0.55mmol), HATU(301mg, 0.79mmol), 乙腈(3.00mL), N,N-二异丙基乙胺(0.17mL, 1.06mmol), 0℃搅拌15min, 加入120-11(82.00mg, 0.11mmol)的乙腈(3.00mL)(滴加DIEA至溶清), 0℃搅拌15min。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接经Prep-HPLC酸性方法分离纯化, 冻干洗脱液, 最终得到目标化合物120(7.6mg)ESI-MS m/z: 859.41[M+H]⁺。
- [1012] ¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 8.56(d, J=1.7Hz, 1H), 8.10(d, J=2.8Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.46-7.43(m, 1H), 6.99(t, J=2.8Hz, 1H), 5.90-5.67(m, 2H), 4.59(s, 1H), 4.43(d, J=12.8Hz, 1H), 4.30-4.26(m, 2H), 4.18-4.02(m, 2H), 3.95(s, 1H), 3.84-3.73(m, 2H), 3.76-3.66(m, 2H), 3.49-3.40(m, 1H), 3.24-3.16(m, 2H), 2.93-2.90(m, 7H),

2.83 - 2.74(m,1H),2.60 - 2.50(m,2H),2.40-2.33(m,1H),2.28-2.20(m,3H),2.09-2.04(m,1H),1.98 - 1.76(m,3H),1.65-1.57(m,1H),1.48(d,J=6.5Hz,3H),1.35 - 1.27(m,1H),1.21 - 1.09(m,3H),1.00(d,J=2.7Hz,3H),0.42(s,3H).

- [1013] 实施例123: (1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1²-(1-亚氨基-1-氧化-11⁶-硫代吗啡基)-1⁵, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧化-1⁸, 1⁹, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁵, 6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并[3', 2' : 7, 8][1, 5]噁唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



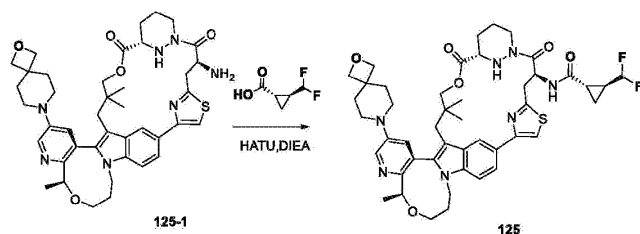
- [1014] ESI-MS m/z:879.5[M+H]⁺.
- [1015] ¹H NMR(500MHz,MeOD) δ 8.59(s,1H),8.44(d,J=2.8Hz,1H),7.59(d,J=7.6Hz,1H),7.32(d,J=8.6Hz,1H),7.29(s,1H),7.14(d,J=2.9Hz,1H),6.70(d,J=9.5Hz,1H),5.90(t,J=8.9Hz,1H),5.84(td,J=57.5,2.9Hz,1H),4.60(d,J=12.0Hz,1H),4.36(td,J=12.1,3.0Hz,1H),4.28 - 4.19(m,2H),4.05 - 3.98(m,2H),3.96 - 3.73(m,7H),3.47(d,J=14.8Hz,1H),3.32(t,d,J=12.1,2.9Hz,1H),3.24 - 3.11(m,6H),2.74 - 2.60(m,2H),2.39 - 2.20(m,3H),2.03 - 1.79(m,6H),1.52(mj,3H),1.15(dt,J=10.6,5.5Hz,1H),0.98(s,3H),0.88(t,J=6.8Hz,1H),0.41(s,3H).
- [1016] 实施例124: (1S, 4r)-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1²-(4-乙基哌嗪-1-基)-1⁵, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧化-1⁸, 1⁹, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁵, 6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-1(13, 15)-吡啶并[3', 2' : 7, 8][1, 5]噁唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环-4-基)-1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己烷-4-甲酰胺的合成



[1017] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入1-甲基-2-氧杂双环[2.1.1]己烷-4-甲酸(11.5 mg,0.08mmol),乙腈(2.00mL),0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(30.80mg,0.08mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.09mL,0.54 mmol),0℃搅拌10分钟。最后加入化合物84-2(40.00mg,0.05mmol),室温搅拌30分钟。LC-MS监测反应完成,反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物124 (15.4mg)。ESI-MS m/z :865.9[M+H]⁺。

[1018] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.59(s,1H),8.43(d,J=2.8Hz,1H),7.60 - 7.55(m,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),7.28(s,1H),7.09(d,J=2.8Hz,1H),6.45(d,J=9.6Hz,1H),5.90(t,J=9.0Hz,1H),4.57(d,J=11.9Hz,1H),4.36(td,J=12.0,3.0Hz,1H),4.26 - 4.17(m,2H),4.04 - 3.97(m,4H),3.85 - 3.75(m,3H),3.48(d,J=14.9Hz,1H),3.30(d,J=12.7Hz,5H),3.19(d,J=14.4Hz,1H),3.11(dd,J=15.0,8.6Hz,1H),2.74 - 2.62(m,4H),2.56 - 2.47(m,2H),2.42(d,J=14.4Hz,1H),2.36 - 2.19(m,2H),1.96(dtd,J=17.6,9.8,6.0Hz,6H),1.87 - 1.78(m, 1H),1.65 - 1.59(m,1H),1.51(d,J=6.4Hz,3H),1.49(s,3H),1.15(t,J=7.1Hz,3H),0.96(s,3H),0.88(t,J=6.8Hz,1H),0.40(s,3H)。

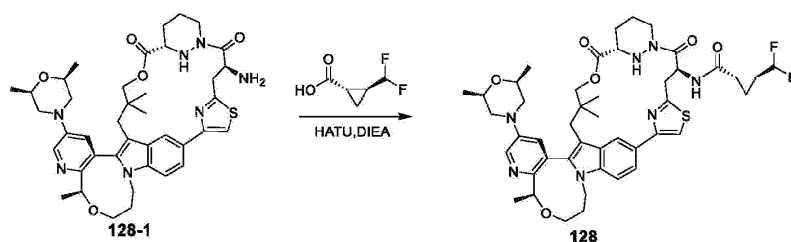
[1019] 实施例125: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧代-12-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-18,19,66,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3':7,8][1,5]氧杂氮并[5-a]吲哚-2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1020] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(23.83mg,0.18mmol), N,N-二甲基甲酰胺(1.50mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(66.58mg,0.18mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.15 mL,0.93mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入125-1(88.00mg,0.12mmol), 0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成,反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标产物125(46.6mg)。ESI-MS m/z :872.4[M+H]⁺。

[1021] ¹H NMR(500MHz,Chloroform-d) δ 8.58(d,J=1.4Hz,1H),8.42(dd,J=3.0,1.1Hz,1H),7.57(dt,J=8.6,1.3Hz,1H),7.32-7.28(m,2H),7.09(dd,J=2.9,1.0Hz,1H),6.72(d,J=9.5Hz,1H),5.97-5.70(m,2H),4.60(d,J=13.2Hz,1H),4.49(d,J=1.1Hz,4H),4.36(td,J=12.1,3.4Hz,1H),4.21(dq,J=12.3,6.1Hz,2H),4.06-3.96(m,2H),3.85-3.74(m,3H),3.47(d,J=15.0Hz,1H),3.31(td,J=12.4,3.2Hz,1H),3.23-3.12(m,6H),2.69(td,J=12.8,3.0Hz,1H),2.41(d,J=14.4Hz,1H),2.34-2.22(m,2H),2.03(t,J=5.6Hz,4H),1.98(d,J=13.9Hz,2H),1.83(dt,J=9.3,4.8Hz,2H),1.61(dd,J=12.8,3.9Hz,1H),1.51(d,J=6.4Hz,3H),1.36-1.28(m,2H),1.15(dt,J=10.2,5.5Hz,1H),0.97(s,3H),0.40(s,3H)。

[1022] 实施例128: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-((2S, 6R)-2, 6-二甲基吗啉代)-15, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧代-18, 19, 61, 62, 63, 64, 65, 66-八氢-15H, 17H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噁唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环萘-4-基)环丙烷-1-甲酰胺

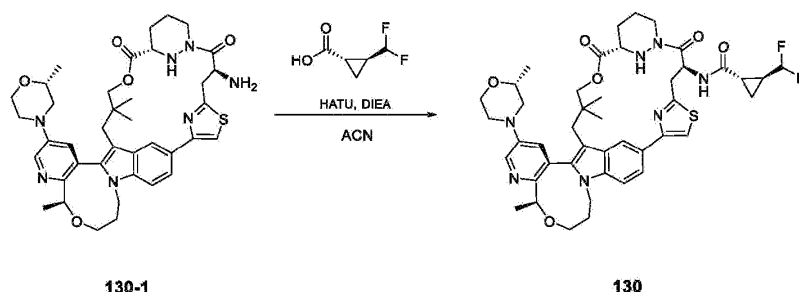


[1023] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(55.05mg,0.40mmol), 乙腈(5.00mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(184.53mg,0.49mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.27mL,1.62mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入化合物128-1(200.00mg,0.27mmol), 0℃搅拌10分

钟。LC-MS监测反应完成，反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物128(50.30mg)。ESI-MS m/z :860.4[M+H]⁺。

[1024] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.58(s,1H),8.41(d,J=2.7Hz,1H),7.58(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),7.32(d,J=8.6Hz,1H),7.29(s,1H),7.11(d,J=2.7Hz,1H),6.74(d,J=9.7Hz,1H),5.90(t,J=9.0Hz,1H), 5.83(td,J=57.6,7.0Hz,1H),4.59(d,J=12.8Hz,1H),4.35(td,J=12.1,3.1Hz,1H),4.26(q,J=6.5Hz,1H),4.21(dd,J=12.2,5.7Hz,1H),4.07 - 3.96(m,2H),3.83(s,4H),3.79 - 3.72(m,1H),3.52(d,J=11Hz,2H),3.46(d,J=15Hz,1H),3.31(td,J=12.2,2.8Hz,1H),3.22(d,J=14.4Hz,1H),3.15(dd,J=14.9,8.5Hz,1H),2.69(td,J=12.7,2.5Hz,1H),2.53(dd,J=21.8,10.5Hz,2H),2.41(d,J=14.3Hz,1H),2.36 - 2.29(m,1H),2.29 - 2.24(m,1H),2.02 - 1.92(m,3H),1.86 - 1.80(m,2H),1.61(qd,J=12.8,3.7Hz,1H),1.53(d,J=6.5Hz,3H),1.34 - 1.30(m,1H),1.28(t,J=6.3Hz,6H),1.18 - 1.13(m,1H),0.99(s,3H),0.42(s,3H)。

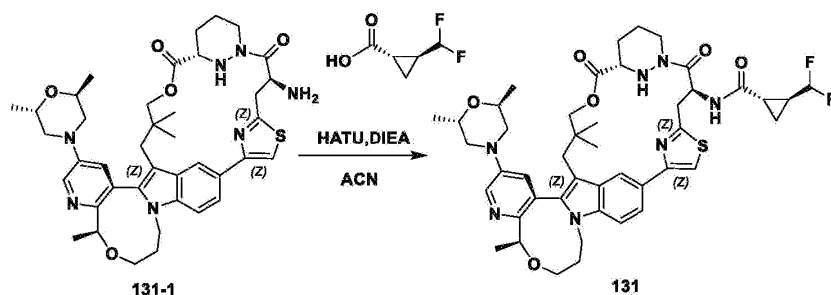
[1025] 实施例130：化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15, 10, 10-三甲基-12-((R)-2-甲基吗啉代)-5, 7-二氧化-18, 19, 61, 62, 63, 64, 65, 66-八氢-15H, 17H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环萘-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1026] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(29.53mg, 0.22mmol)，HATU(82.51mg,0.22mmol)，DIEA(0.09mL,0.54mmol)，乙腈(5.00mL)，室温搅拌15分钟。冰水浴冷却，然后加入130-1(79.00mg,0.11mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成后，反应液直接经Prep-HPLC碱性方法分离纯化，冻干洗脱液，最终得到目标化合物130(55.40mg)。ESI-MS m/z :846.21, [M+H]⁺。

[1027] ^1H NMR(500MHz,Chloroform- d) δ 8.58(dJ=1.7Hz,1H),8.41(dJ=2.9Hz,1H),7.58(m,1H),7.35-7.28(m,2H),7.06(dJ=3.0Hz,1H),6.63(dJ=9.5Hz,1H),5.90(tJ=8.9Hz,1H),5.84(dJ=3.0Hz,1H),4.60(dJ=13.0Hz,1H),4.36(m,1H),4.22(m,2H),4.02(qJ=12.3,11.8Hz,3H),3.87-3.74(m,5H),3.52(dJ=11.7Hz,1H),3.47(dJ=13.9Hz,2H),3.31(m,1H),3.20(dJ=14.4Hz,1H),3.14(m,1H),2.91(m,1H),2.73-2.66(m,1H),2.64-2.56(m,1H),2.42(dJ=14.3Hz,1H),2.35-2.22(m,2H),1.98(dJ=15.6Hz,3H),1.82(m,2H),1.52(dJ=6.4Hz,3H),1.28-1.24(m,7H),1.16(qJ=6.4Hz,1H),0.98(s,3H),0.41(s,3H).

[1028] 实施例131：化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-((2S, 6S)-2, 6-二甲基吗啉代)-15, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧代-18, 19, 61, 62, 63, 64, 65, 66-八氢-15H, 17H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环萘-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

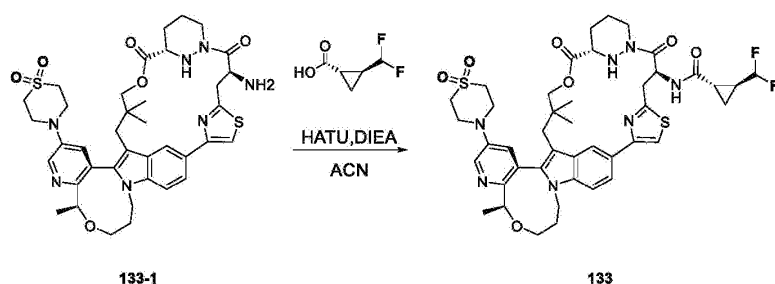


[1029] 把化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(30.28mg,0.22mmol)溶到乙腈(2.00mL)中，在冰水浴下依次加入DIEA(0.25mL,1.48mmol)、HATU(84.60mg,0.22mmol)，在冰水浴下反应10min后，再加入化合物131-1(110.00mg,0.15mmol)的乙腈(2.00mL)和DIEA(0.25mL,1.48mmol)溶液，在室温反应1h。浓缩干，送制备分离得化合物131(47.30mg, 36.22%)ESI-MS m/z :860.65, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1030] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.91(dJ=9.0Hz,1H),8.50(s,1H),8.39(dJ=2.7Hz,1H),7.82(s,1H),7.74 - 7.68(m,1H),7.50(dJ=8.6Hz,1H),7.24(dJ=2.7Hz,1H),5.95(tdJ=56.6,5.0Hz,1H),5.56(tJ=9.3Hz,1H),5.13(dJ=12.2Hz,1H),4.24(tJ=10.2Hz,2H),4.16(q, J=6.1Hz,1H),4.12 - 3.97(m,4H),3.68(dJ=10.9Hz,1H),3.59(dJ=10.5Hz,2H),3.38(dJ=14.5Hz,1H),3.31(ddJ=11.9,2.9Hz,2H),3.14(ddJ=14.4,9.2Hz,2H),3.06 - 2.94(m,3

H), 2.76(dt, J=12.6, 8.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.36(m, 1H), 2.29(s, 1H), 2.15 - 2.05(m, 4H), 1.79(d, J=22.6 Hz, 3H), 1.65(dd, J=9.3, 4.3 Hz, 1H), 1.58 - 1.47(m, 1H), 1.38(d, J=6.3 Hz, 3H), 1.19(d, J=6.4 Hz, 6H), 0.96(s, 3H), 0.34(s, 3H).

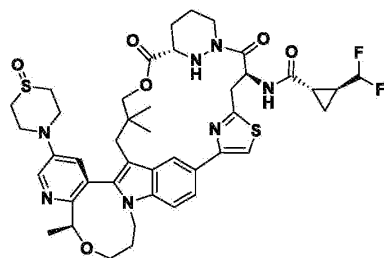
[1031] 实施例133: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1²-(1, 1-二氧代硫代吗啡基)-1⁵, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧代-1⁸, 1⁹, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁵, 6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环萘-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



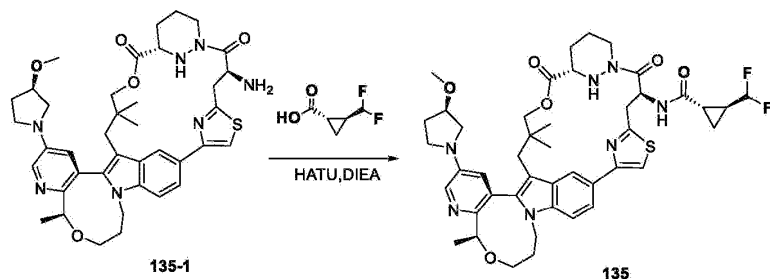
[1032] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入(1S, 2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(11.79mg, 0.09mmol), 乙腈(2.00mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(32.93mg, 0.09mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.09mL, 0.58mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入化合物133-1(44.00mg, 0.06mmol), 室温搅拌30分钟。LC-MS监测反应完成, 反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物133(38.10mg)。ESI-MS m/z: 880.5[M+H]⁺。

[1033] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.58(s, 1H), 8.44(d, J=2.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.56(m, 1H), 7.32(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.14(d, J=2.9 Hz, 1H), 6.69(d, J=9.5 Hz, 1H), 5.90(t, J=8.9 Hz, 1H), 5.84(td, J=57.5, 2.9 Hz, 1H), 4.60(d, J=11.8 Hz, 1H), 4.35(td, J=12.0, 3.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.20(m, 2H), 4.02(d, J=12.3 Hz, 2H), 3.96 - 3.88(m, 4H), 3.86 - 3.73(m, 3H), 3.46(d, J=14.9 Hz, 1H), 3.32(td, J=12.4, 2.9 Hz, 1H), 3.22(d, J=14.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.10(m, 5H), 2.69(td, J=12.9, 2.5 Hz, 1H), 2.37 - 2.30(m, 2H), 2.23(dd, J=19.1, 11.3 Hz, 1H), 2.00(dd, J=14.6, 10.2 Hz, 6H), 1.52(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.18 - 1.12(m, 1H), 0.97(s, 3H), 0.88(t, J=6.6 Hz, 1H), 0.40(s, 3H).

- [1034] 实施例134: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1⁵, 10, 10-三甲基-1²-(1-氧化硫代吗啡基)-5, 7-二氧代-1⁸, 1⁹, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁵, 6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]吲哚-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环萘-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

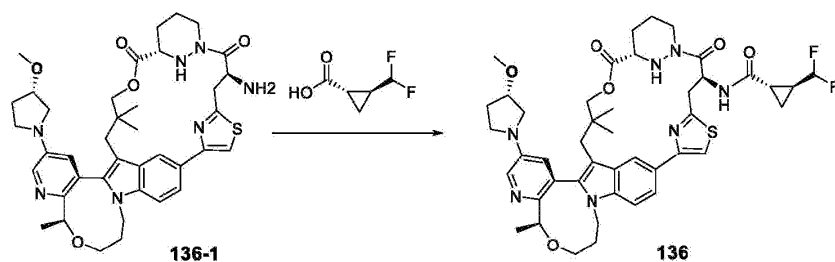


- [1035] 具体合成步骤同实施例133。ESI-MS m/z : 864.66[M+H]⁺。
- [1036] ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.59(s, 1H), 8.47(d, J =2.9Hz, 1H), 7.59(d, J =8.5Hz, 1H), 7.31(t, J =7.2Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.16(d, J =2.9Hz, 1H), 6.66(d, J =9.5Hz, 1H), 5.90(t, J =8.9Hz, 1H), 5.84(td, J =57.5, 3.0Hz, 1H), 4.60(d, J =11.0Hz, 1H), 4.36(td, J =12.1, 2.9Hz, 1H), 4.28 - 4.20(m, 2H), 4.10 - 3.97(m, 4H), 3.86 - 3.75(m, 3H), 3.73 - 3.60(m, 2H), 3.47(d, J =15.0Hz, 1H), 3.32(t, J =10.9Hz, 1H), 3.21(d, J =14.4Hz, 1H), 3.14(dd, J =15.0, 8.6Hz, 1H), 2.95 - 2.82(m, 4H), 2.69(t, J =11.5Hz, 1H), 2.38(d, J =14.5Hz, 1H), 2.26 - 2.20(m, 3H), 2.04 - 1.94(m, 5H), 1.86 - 1.78(m, 2H), 1.52(d, J =6.4Hz, 3H), 0.98(s, 3H), 0.41(s, 3H).
- [1037] 实施例135: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 6³S, 4S, Z)-12-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)-15, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧代-18, 19, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁵, 6⁶-八氢-15H, 17H-8-氧基-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]吲哚-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环癸烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



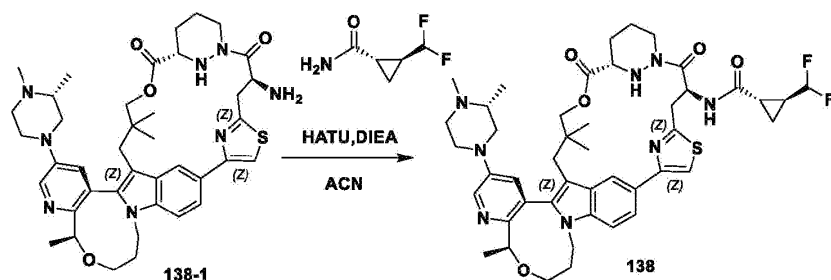
[1038] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(21.60mg,0.18mmol), N,N-二甲基甲酰胺(1.50mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(60.34mg,0.16mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.14mL,0.85mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入135-1(77.00mg,0.11mmol), 0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成,反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标产物135(31.7mg)。ESI-MS m/z :846.4[M+H]⁺。

[1039] 实施例136: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)-15, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧化-18, 19, 61, 62, 63, 64, 65, 66-八氢-15H, 17H-8-氧基-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]呋喃-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环癸烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1040] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(29mg,0.21mmol), HATU(108mg,0.28mmol), DIEA(0.14mL,0.85mmol), 室温搅拌30分钟。冰水浴冷却,然后加入136-1(155mg,0.21mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成后,反应液直接经Prep-HPLC分离纯化,冻干洗脱液,最终得到目标化合物136(70.6mg), ESI-MS m/z :846.55, [M+H]⁺。

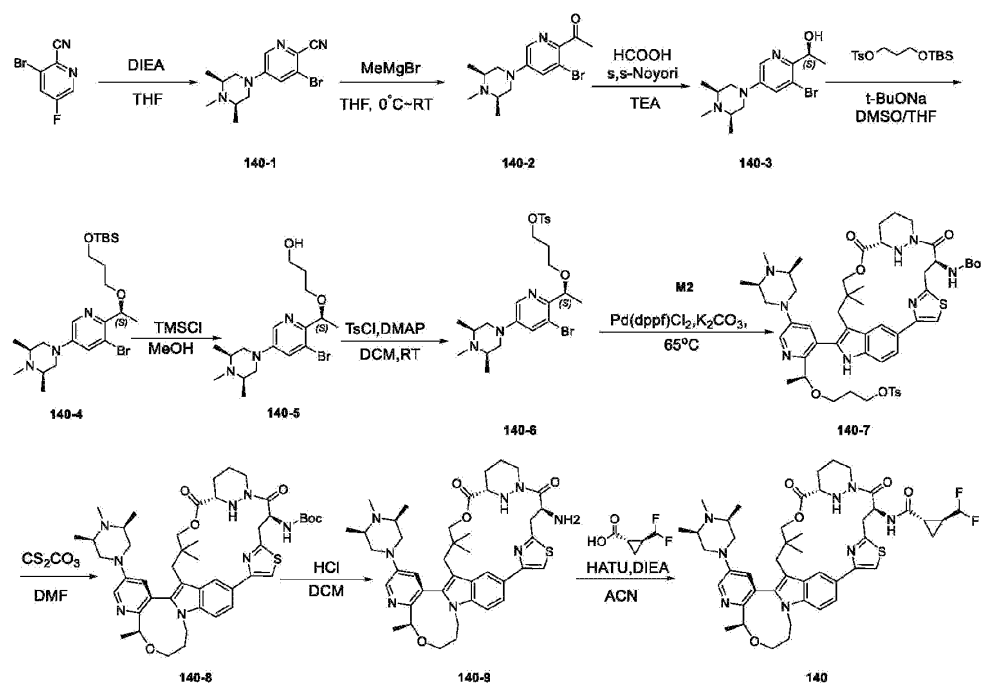
[1041] 实施例138: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-((R)-3, 4-二甲基哌嗪-1-基)-15, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧化-18, 19, 61, 62, 63, 64, 65, 66-八氢-15H, 17H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]呋喃-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环癸烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1042] 把化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(22.05mg,0.16mmol)溶到乙腈(4.00mL)中,在冰水浴下依次加入DIEA(0.22mL,1.36mmol)、HATU(77.00mg,0.20mmol),在冰水浴下反应10min后,再加入化合物138-1(100.00mg,0.14mmol)的乙腈(4.00mL)和DIEA(0.22mL,1.36mmol)溶液,在室温反应1h。浓缩干,送制备分离得化合物138(24.00mg, 20.47%)ESI-MS m/z :859.52, $[M+H]^+$ 。

[1043] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.90(dJ=8.9Hz,1H),8.50(s,1H),8.41(s,1H),7.81(s,1H),7.71(dJ=8.4Hz,1H),7.49(dJ=8.5Hz,1H),7.21(s,1H),5.95(tdJ=56.7,4.8Hz,1H),5.56(tJ=9.1Hz,1H),5.12(dJ=12.1Hz,1H),4.24(dJ=11.9Hz,2H),4.15(dJ=6.2Hz,1H),4.03(dJ=10.3Hz,2H),3.72-3.65(m,3H),3.59(dJ=10.8Hz,2H),3.40-3.34(m,2H),3.19-3.10(m,2H),3.01(dJ=14.3Hz,1H),2.83(ddJ=20.6,11.3Hz,4H),2.47-2.36(m,3H),2.33-2.17(m,6H),2.10(s,3H),2.00(dJ=8.5Hz,1H),1.81(s,3H),1.65(s,1H),1.49(dJ=29.7Hz,2H),1.37(dJ=6.0Hz,3H),0.96(s,3H),0.33(s,3H)。

[1044] 实施例140: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1⁵, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧代-1²-(3S, 5R)-3, 4, 5-三甲基哌嗪-1-基)-1⁸, 1⁹, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁵, 6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪基-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1045] 步骤1：化合物140-1的合成

[1046] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(2.00g,9.95mmol)，四氢呋喃(20.00mL)，1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪(1.40g,10.95mmol)，加入N,N-二异丙基乙胺(2.47mL,14.93mmol)，室温搅拌2小时。LC-MS监测反应完成，体系呈悬浮液，过滤，滤饼用少量EA冲洗。滤饼干燥得到目标化合物140-1(3.08g)。ESI-MS m/z :309.0[M+H]⁺。

[1047] 步骤2：化合物140-2的合成

[1048] 向100mL的三口烧瓶中，依次加入化合物140-1(2.13g,6.89mmol)，四氢呋喃(20.00mL)，氮气保护下降至0°C，再滴加入甲基溴化镁(6.89mL,3.00mol/L,20.67mmol)。室温搅拌30分钟。LC-MS监测反应完成，饱和NH₄Cl溶液淬灭，加入稀盐酸调至pH=4，搅拌10分钟。再用饱和NaHCO₃溶液调至pH=8，用乙酸乙酯萃取两次，有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物140-2(1.33g)。ESI-MS m/z :326.1[M+H]⁺。

[1049] 步骤3：化合物140-3的合成

- [1050] 向50mL的三口烧瓶中,加入三乙胺(8.5mL,61.15mmol),氮气保护下降至0℃滴加入甲酸(0.77mL,20.38mmol),再加入(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钨(II)(0.26g,0.41mmol)。反应升至40℃搅拌15分钟。降至室温最后加入140-2(1.33g,4.08mmol)和二氯甲烷(2.00mL),室温搅拌24小时。LC-MS监测反应完成,二氯甲烷萃取两次,有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物140-3(0.94g)。ESI-MS m/z :328.1[M+H]⁺。
- [1051] 步骤4: 化合物140-4的合成
- [1052] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物140-3(0.94g,2.86mmol),二甲基亚砜(10.00mL),四氢呋喃(2.50mL),3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸酯(2.96g,8.59mmol)。10℃下分批加入叔丁醇钠(0.83g,8.59mmol),室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中淬灭。乙酸乙酯萃取两次,饱和食盐水洗涤三次,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物140-4(1.24g)。ESI-MS m/z :500.4[M+H]⁺。
- [1053] 步骤5: 化合物140-5的合成
- [1054] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物140-4(1.24g,2.48mmol),甲醇(10.00mL)。0℃下滴加入三甲基氯硅烷(0.63mL,4.95mmol),然后让反应在室温下搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,浓缩物140-5(1.23g)无需纯化直接用于下一步。ESI-MS m/z :386.3[M+H]⁺。
- [1055] 步骤6: 化合物140-6的合成
- [1056] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物140-5(1.23g,3.18mmol),二氯甲烷(10.00mL),4-二甲氨基吡啶(77.77mg,0.64mmol),然后分批加入对甲苯磺酰氯(1.21g,6.37mmol)和三乙胺(2.21mL,15.92mmol),室温搅拌2小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物140-6(1.33g)。ESI-MS m/z :540.1[M+H]⁺。
- [1057] 步骤7: 化合物140-7的合成
- [1058] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物140-6(81.83mg,0.15mmol),M2(100.00mg,0.14mmol),甲苯(1.20mL),1,4-二氧六环(0.40mL),水(0.40mL),碳酸钾(59.7

9mg,0.43mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(10.54mg,0.01mmol)。氮气置换三次,氮气保护下反应升至65℃搅拌3小时。LC-MS监测反应完成,乙酸乙酯萃取两次,饱和食盐水洗涤,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物140-7(50.00mg)。ESI-MS m/z :514.61/2[M+2H]⁺。

[1059] 步骤8: 化合物140-8的合成

[1060] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物140-7(50.00mg,0.05mmol), N,N-二甲基甲酰胺(4.00mL), 碳酸铯(47.60mg,0.15mmol), 反应升至70℃搅拌2小时。LC-MS监测反应完成,乙酸乙酯稀释反应液,依次用水,盐水洗涤三次,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物140-8(41.00mg)。ESI-MS m/z :855.6[M+H]⁺。

[1061] 步骤9: 化合物140-9的合成

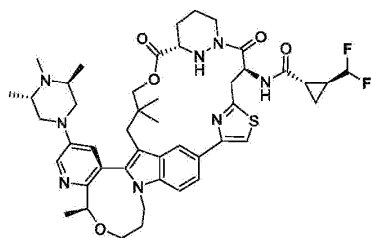
[1062] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物140-8(41.00mg,0.05mmol), 二氯甲烷(2.00mL), 盐酸(4M的二氧六环溶液)(2.00mL), 室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,粗产品直接用于下一步,得粗品化合物140-9(50.00mg)。ESI-MS m/z :755.0[M+H]⁺。

[1063] 步骤10: 化合物140的合成

[1064] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(13.51mg,0.1mmol), 乙腈(1.00mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(37.76mg,0.11mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.11mL,0.66mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入化合物140-9(50.00mg,0.07mmol), 室温搅拌30分钟。LC-MS监测反应完成,反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物140(5.2mg)。ESI-MS m/z :873.5[M+H]⁺。

[1065] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.59(s,1H),8.41(d,J=2.8Hz,1H),7.58(d,J=7.1Hz,1H),7.31(d,J=8.5Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=2.8Hz,1H),6.63(d,J=9.6Hz,1H),5.90(t,J=8.9Hz,1H),5.85(td,J=57.5,2.9Hz,2H),5.35(d,J=1.8Hz,1H),4.60(d,J=12.2Hz,1H),4.40-4.32(m,1H),4.27-4.17(m,2H),4.04-3.97(m,2H),3.85-3.74(m,3H),3.58-3.50(m,2H),3.47(d,J=14.9Hz,1H),3.35-3.27(m,1H),3.20(d,J=14.2Hz,1H),3.14(dd,J=15.0,8.5Hz,1H),2.74-2.59(m,3H),2.30(ddd,J=35.6,23.4,11.1Hz,8H),2.04-1.77(m,6H),1.51(d,J=6.5Hz,3H),1.31(s,5H),0.98(s,3H),0.88(t,J=6.9Hz,2H),0.41(s,3H)。

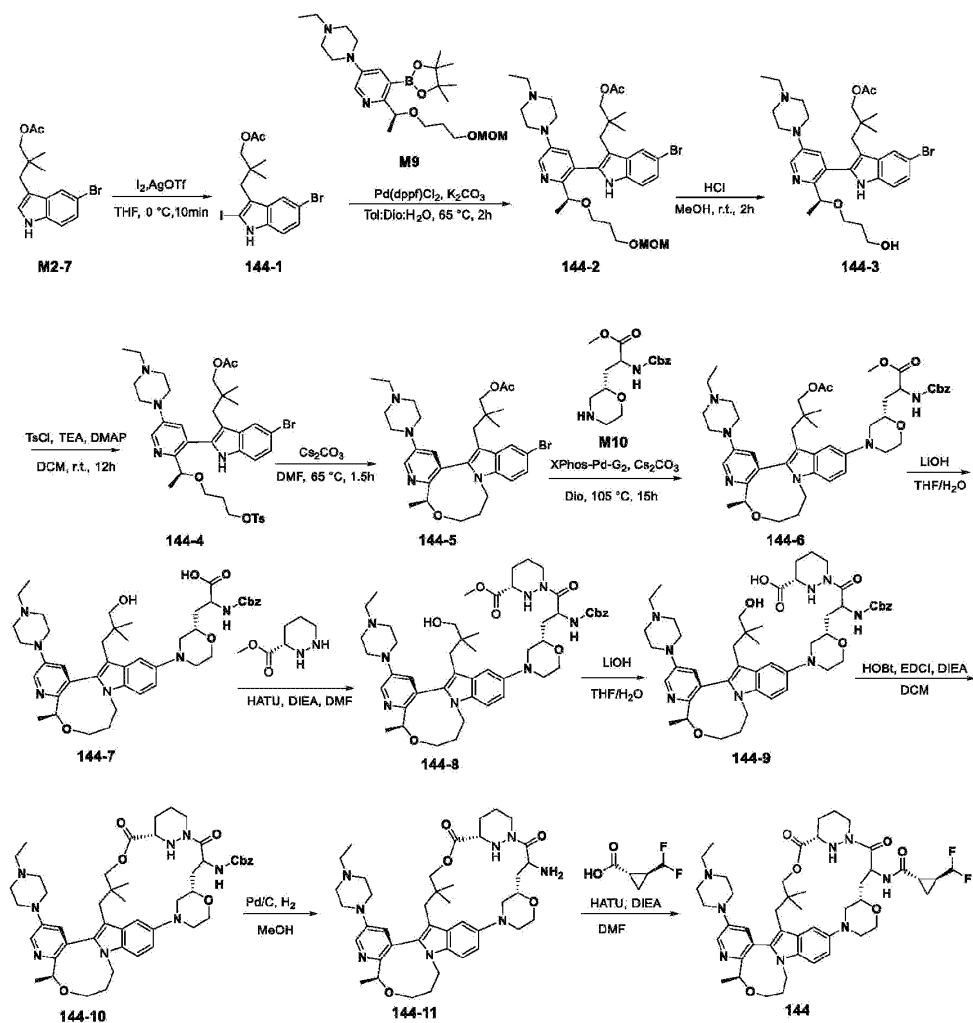
[1066] 实施例142: (1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1⁵, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧化-1²-((3S, 5S)-3, 4, 5-三甲基哌嗪-1-基)-1⁸, 1⁹, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁵, 6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噁唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪基-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1067] 合成步骤同实施例140。ESI-MS m/z : 873.9[M+H]⁺。

[1068] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.58(d, J=1.3Hz, 1H), 8.40(d, J=2.9Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.31(d, J=8.5Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.04(d, J=2.9Hz, 1H), 6.62(d, J=9.5Hz, 1H), 5.90(t, J=8.9Hz, 1H), 5.84(td, J=57.6, 3.0Hz, 1H), 4.60(d, J=12.0Hz, 1H), 4.36(td, J=12.1, 3.2Hz, 1H), 4.26 - 4.17(m, 2H), 4.04 - 3.97(m, 2H), 3.86 - 3.74(m, 3H), 3.47(d, J=14.9Hz, 1H), 3.31(td, J=12.2, 3.1Hz, 2H), 3.20(d, J=14.3Hz, 1H), 3.13(dd, J=15.0, 8.5Hz, 1H), 3.02(s, 3H), 2.69(td, J=12.9, 2.8Hz, 1H), 2.47 - 2.19(m, 7H), 2.04 - 1.86(m, 4H), 1.85 - 1.79(m, 2H), 1.51(d, J=6.5Hz, 3H), 1.35 - 1.30(m, 4H), 1.18 - 1.11(m, 5H), 0.98(s, 3H), 0.42(s, 3H).

[1069] 实施例144: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((5S, 18S, 26S)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5,30,30-三甲基-21,27-二氧化-5,8,9,15,16,18,20,24,26,27,29,30,31-十六氢-7H, 23H-22,26-吡嗪基-11,13-乙烯基-14,18-甲吡喃[3'':2':7'] [1,8'] [1,6':1,5]吡咯并[3,4-g][1,12]二氧并[4,18]二氮杂环多菌素-20的合成



[1070] 步骤1: 化合物144-1的合成

[1071] 将化合物M2-7(3.90g,12.03mmol)溶于THF(50.00mL)中,降温至0℃,然后将AgOTf(3.71g,14.43mmol)加入,再将I₂(3.05g,12.03mmol)的THF(5.00mL)溶液加入,0℃反应10min。LC-MS显示反应完全,向反应体系中加入饱和亚硫酸钠溶液淬灭,EA稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,得目标化合物144-1(3.5g)。ESI-MS m/z:448.95,449.89[M+H]⁺。

[1072] 步骤2: 化合物144-2的合成

- [1073] 将化合物144-1(3.50g,7.78mmol)、M9(7.21g,15.55mmol)、 $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.64g,0.78mmol)、 K_2CO_3 (3.22g,23.33mmol)溶于甲苯(60.00mL)、1,4-dioxane(20.00mL)和 H_2O (20.00mL)中,氮气保护,65℃反应5h。LC-MS显示反应完全,EA稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,得目标化合物144-2(4.2g)。ESI-MS m/z :658.27,659.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- [1074] 步骤3: 化合物144-3的合成
- [1075] 将化合物144-2(4.20g,6.37mmol)溶于DCM(20.00mL)中,然后将HCl(4M/dioxane)(20.00mL)加入,室温反应30min。LC-MS显示反应完全,减压浓缩,加入碳酸钠氢和DCM萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,得目标化合物144-3(1.4g)。ESI-MS m/z :614.25,615.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- [1076] 步骤4: 化合物144-4的合成
- [1077] 将化合物144-3(1.40g,2.27mmol)溶于DCM(20.00mL)中,氮气保护,降温至0℃,然后将TEA(0.95mL,6.82mmol)、DMAP(0.03g,0.23mmol)加入,再将TosCl(1.30g,6.82mmol)加入,室温反应过夜。LC-MS显示反应完全,加入饱和碳酸氢钠淬灭,DCM稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,得目标化合物144-4(1.25g)。ESI-MS m/z :768.26,769.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- [1078] 步骤5: 化合物144-5的合成
- [1079] 将化合物144-4(1.25g,1.62mmol)溶于DMF(10.00mL)中,然后将 Cs_2CO_3 (1.59g,4.87mmol)加入,65℃反应1h。LC-MS显示反应完全,EA稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,得目标化合物144-5(0.67g)。ESI-MS m/z :596.24,597.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- [1080] 步骤6: 化合物144-6的合成
- [1081] 将化合物144-5(668.00mg,1.12mmol)、M10(720.66mg,2.24mmol)、XpHosPdG2(87.96mg,0.11mmol)、 Cs_2CO_3 (1092.60mg,3.35mmol)溶于1,4-dioxane(10.00mL)中,氮气保护,105℃反应5h。LC-MS显示反应完全,EA稀释反应液,依次用水,盐水洗涤,分液,浓缩有机相得到粗品,硅胶柱层析分离纯化,得目标化合物144-6(1.01g)。ESI-MS m/z :838.46,839.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1082] 步骤7: 化合物144-7的合成

[1083] 将化合物144-6(1.01g, 1.20mmol)溶于THF(12.00mL)、H₂O(4.00mL)中, 然后将一水合氢氧化锂(0.15g, 3.61mmol)加入, 室温反应过夜。LC-MS显示反应完全, 用1M得盐酸将pH调节至6左右, 加入EA和水萃取, 再用DCM/MeOH=10:1的混合溶液和水萃取2遍, 合并有机相, 浓缩有机相得到粗品目标化合物144-7(0.84g), 直接用于下一步反应。ESI-MS m/z: 782.44, 783.41[M+H]⁺。

[1084] 步骤8: 化合物144-8的合成

[1085] 将化合物144-7(800.00mg, 1.02mmol)溶于DMF(5.00mL)中, 然后将化合物(S)-叔丁基六氢吡嗪-3-羧酸酯(176.78mg, 1.23mmol)、HATU(466.24mg, 1.23mmol)、DIPEA(0.89mL, 5.11mmol)加入, 室温反应2h。LC-MS显示反应完全, EA稀释反应液, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 得目标化合物144-8(0.84g)。ESI-MS m/z: 908.52, 909.49[M+H]⁺。

[1086] 步骤9: 化合物144-9的合成

[1087] 将化合物144-8(630.00mg, 0.69mmol)溶于THF(6.00mL)中, 然后将一水合氢氧化锂(72.70mg, 1.73mmol)的H₂O(2.00mL)溶液加入, 室温反应30min。LC-MS显示反应完全, EA稀释反应液, 依次用饱和氯化铵、水和盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 得目标化合物144-9(447mg)。ESI-MS m/z: 894.50, 895.52[M+H]⁺。

[1088] 步骤10: 化合物144-10的合成

[1089] 将化合物144-9(447.00mg, 0.50mmol)溶于DCM(50.00mL)中, 然后将HOBt(202.44mg, 1.50mmol)、EDCI(478.68mg, 2.50mmol)、DIPEA(0.52mL, 3.00mmol)加入, 室温反应过夜。LC-MS显示反应完全, DCM稀释反应液, 依次用水, 盐水洗涤, 分液, 浓缩有机相得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 得目标化合物144-10(190mg)。ESI-MS m/z: 876.49, 877.50[M+H]⁺。

[1090] 步骤11: 化合物144-11的合成

[1091] 将化合物144-10(110.00mg, 0.13mmol)溶于MeOH(3.00mL)中, 然后将Pd/C(13.45mg, 1.25mmol)加入, 氢气置换5次, 40℃反应1h。LC-MS显示反应完全, 过

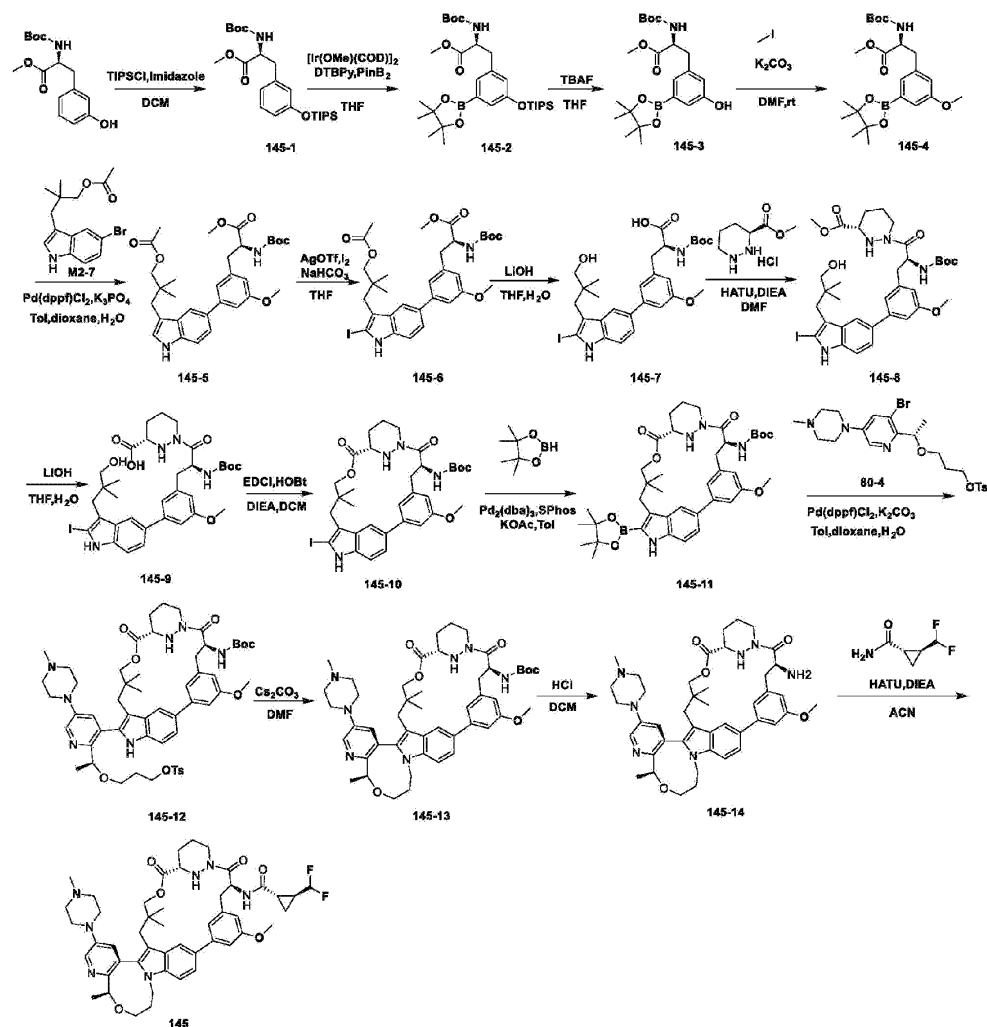
滤，浓缩，EA溶解，依次用水，盐水洗涤，分液，浓缩有机相得到粗品目标化合物144-11(93mg)，直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 742.45, 743.44 $[M+H]^+$ 。

[1092] 步骤12: 化合物144的合成

[1093] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(5.50mg, 0.04mmol)溶于DMF(1.00mL)中，降温至0℃，然后将DIPEA(0.05mL, 0.27mmol)、HATU(20.46mg, 0.05mmol)加入，0℃反应5min，再将化合物144-11(20.00mg, 0.03mmol)加入，0℃反应5min。LC-MS显示反应完全，用制备色谱分离得到目标化合物144(3.1mg)。ESI-MS m/z : 860.48, 861.49 $[M+H]^+$ 。

[1094] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.38(dJ=2.9Hz, 1H), 8.34(dJ=7.6Hz, 1H), 7.37(dJ=9.1, 4.0Hz, 1H), 7.17(dJ=2.9Hz, 1H), 7.10(dJ=2.2Hz, 1H), 7.06(ddJ=8.8, 2.1Hz, 1H), 5.87(tdJ=56.7, 5.2Hz, 1H), 5.51(qJ=7.0Hz, 1H), 5.05(dJ=12.2Hz, 1H), 4.32(dJ=12.1Hz, 1H), 4.12(dqJ=13.1, 6.7Hz, 1H), 3.96(dJ=14.5Hz, 2H), 3.85(tJ=10.0Hz, 2H), 3.71-3.61(m, 1H), 3.59-3.50(m, 4H), 3.24(qJ=4.7Hz, 5H), 3.17(dJ=11.5Hz, 1H), 3.11(dJ=11.9Hz, 1H), 2.91(dJ=14.3Hz, 1H), 2.86-2.77(m, 1H), 2.69(tJ=12.3Hz, 1H), 2.64(p, J=1.9Hz, 1H), 2.57(tJ=10.5Hz, 5H), 2.43(s, 1H), 2.37-2.35(m, 2H), 2.20(dJ=13.4Hz, 1H), 2.13(dJ=11.9Hz, 1H), 1.97(dtJ=7.8, 4.6Hz, 1H), 1.90-1.81(m, 3H), 1.75(s, 1H), 1.67(dJ=12.5Hz, 1H), 1.61(dJ=11.6Hz, 1H), 1.55-1.50(m, 1H), 1.37(dJ=6.3Hz, 3H), 1.24(s, 1H), 1.03(dJ=7.2Hz, 3H), 0.92(dJ=6.6Hz, 5H), 0.28(s, 2H).

[1095] 实施例145: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S)-25-甲氧基-15,10, 10-三甲基-12-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧基-18,19, 61,62, 63,64, 65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2': 7,8][1,5]噁唑并[5,6-a]吡啶-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯并环癸烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1096] 步骤1：化合物145-1的合成

[1097] 将化合物(S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-羟基苯基)丙酸甲酯(4.00g,13.54mmol)、咪唑(1.84g,27.09mmol)、三异丙基氯硅烷(3.48mL,16.25mmol)依次加到DCM(10.00mL)中，在室温下反应2h。向反应液中加入水50mL，用DCM萃取40mL*2，用饱和食盐水洗涤40mL*2，用无水硫酸钠干燥，浓缩干，柱层析(PE:EA=95%:5%)分离得到化合物145-1(6.10g,99.71%)。ESI-MS m/z :352.33[M+H]⁺。

[1098] 步骤2：化合物145-2的合成

[1099] 将化合物145-1(6.10g,13.51mmol)、联硼酸频那醇酯(6.86g,27.01mmol)、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(1.70g,4.05mmol)、甲氧基(环辛二烯)合铱二聚体(0.90g,1.

35mmol)依次加到THF(60.00mL)中, 置换氮气, 在80℃反应10h。把反应液浓缩干, 柱层析分离(PE:EA=97%:3%)得化合物145-2(5.00g, 64.09%)。ESI-MS m/z: 477.62[M+H]⁺。

[1100] 步骤3: 化合物145-3的合成

[1101] 将化合物145-2(5.00g, 8.66mmol)、四丁基氟化铵(10.39mL, 1.00mol/L, 10.39mmol)加到THF(50.00mL)中, 在室温下反应10min。向反应液中加入50mL乙酸乙酯稀释, 用饱和食盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 柱层析分离(PE:EA=70%:30%)得化合物145-3(3.00g, 82.27%)。ESI-MS m/z: 322.32[M+H]⁺。

[1102] 步骤4: 化合物145-4的合成

[1103] 将化合物145-3(2900.00mg, 6.88mmol)、碳酸钾(1902.76mg, 13.77mmol)加到DMF(30.00mL)中, 在冰水浴下滴加碘甲烷(0.64mL, 10.33mmol), 在室温反应2h。向反应液中加水50mL, 用EA萃取40mL*2, 用饱和食盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 柱层析分离(PE:EA=90%:10%)得化合物145-4(2500.00mg, 83.43%)。ESI-MS m/z: 336.27[M+H]⁺。

[1104] 步骤5: 化合物145-5的合成

[1105] 将化合物145-4(2300.00mg, 5.28mmol)、中间体M2-7(1712.98mg, 5.28mmol)、PdCl₂(dppf)(385.82mg, 0.53mmol)、磷酸钾(2804.14mg, 13.21mmol)、水(2.00mL)、1,4-二氧六环(5.00mL)加到甲苯(20.00mL)中, 置换氮气, 在70℃反应10h。向反应液中加水50mL, 用EA萃取40mL*2, 用饱和食盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 柱层析分离(PE:EA=70%:30%)得化合物145-5(2000.00mg, 68.49%)。ESI-MS m/z: 453.50[M+H]⁺。

[1106] 步骤6: 化合物145-6的合成

[1107] 将化合物145-5(2000.00mg, 3.62mmol)、碳酸氢钠(364.83mg, 4.34mmol)加到THF(2.00mL)中, 在冰水浴下依次滴加入三氟甲烷磺酸银(1115.81mg, 4.34mmol)的THF(2mL)溶液、碘(826.66mg, 3.26mmol)的THF(2mL)溶液, 保持冰水浴反应10min。把反应液滴加到50mL饱和亚硫酸钠水溶液中, 用EA萃取40mL*2, 用饱和食盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩干得化合物145-6(2350.00mg, 95.70%)。ESI-MS m/z: 579.20[M+H]⁺。

[1108] 步骤7: 化合物145-7的合成

[1109] 将化合物145-6(2.35g, 3.46mmol)、一水合氢氧化锂(0.87g, 20.78mmol)加到四氢呋喃(20.00mL)和水(20.00mL)中, 在室温下反应16h。向反应液中加水50mL, 用EA萃取40mL*2, 用饱和食盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩干得化合物145-7(1.60g, 74.22%)。ESI-MS m/z : 523.21[M+H]⁺。

[1110] 步骤8: 化合物145-8的合成

[1111] 将化合物145-7(1.60g, 2.57mmol)、化合物(S)-叔丁基六氢哒嗪-3-羧酸酯的盐酸盐(0.44g, 3.08mmol)、N,N-二异丙基乙胺(2.55mL, 15.42mmol)加到DMF(16.00mL)中, 在冰水浴下加入HATU(1.47g, 3.86mmol), 在冰水浴下反应1h。向反应液中加水50mL, 用EA萃取40mL*2, 用饱和食盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩干得化合物145-8(1.92g, 99.78%)。ESI-MS m/z : 649.27[M+H]⁺。

[1112] 步骤9: 化合物145-9的合成

[1113] 将化合物145-8(1.92g, 2.56mmol)加到THF(20.00mL)和水(10.00mL)中, 在冰水浴下加入一水合氢氧化锂(0.65g, 15.39mmol), 在室温下反应2h。向反应液中加水50mL, 用EA萃取40mL*2, 用饱和食盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩干得化合物145-9(1.80g, 95.54%)。ESI-MS m/z : 635.40, [M+H]⁺。

[1114] 步骤10: 化合物145-10的合成

[1115] 将化合物145-9(1.80g, 2.45mmol)、DIEA(4.86mL, 29.40mmol)加到DCM(60.00mL)中, 冰水浴下依次加入EDCI(2.82g, 14.70mmol)、HOBt(3.31g, 24.50mmol), 在室温反应16h。向反应液中加水50mL, 用EA萃取40mL*2, 用饱和食盐水洗涤40mL*2, 用无水硫酸钠干燥, 柱层析(PE:EA=70%:30%)分离得化合物145-10(1.10g, 62.65%)。ESI-MS m/z : 617.20[M+H]⁺。

[1116] 步骤11: 化合物145-11的合成

[1117] 将化合物145-10(1.10g, 1.53mmol)、Pd₂(dba)₃(0.17g, 0.18mmol)、SpHos(0.19g, 0.46mmol)、乙酸钾(0.53g, 5.37mmol)加到甲苯(10.00mL)中, 置换氮气, 在冰水浴下加入频哪醇硼烷(1.57g, 12.28mmol), 再在60℃反应4h。把反应液浓缩干, 柱层析(PE:EA=70%:30%)分离得化合物145-11(0.44g, 40.00%)。ESI-MS m/z : 617.47[M+H]⁺。

[1118] 步骤12: 化合物145-12的合成

[1119] 将中间体80-4(251.67mg,0.49mmol)、化合物145-11(440.00mg,0.61mmol)、PdC
l₂(dppf)(44.93mg,0.06mmol)、碳酸钾(254.54mg,1.84mmol)加到甲苯(5.00mL)、1,4
-二氧六环(2.00mL)、水(0.50mL)中,置换氮气,在65℃反应2h。把反应液浓缩
干,柱层析(DCM:MeOH=95%:5%)分离得化合物145-12(400.00mg, 63.74%)。
ESI-MS m/z:483.94[M+H]⁺。

[1120] 步骤13: 化合物145-13的合成

[1121] 将化合物145-12(400.00mg,0.39mmol)、碳酸铯(382.48mg,1.17mmol)加到DMF(5.
00mL)中,在65℃反应1h。向反应液中加水50mL,用EA萃取40mL*2,用饱和食
盐水洗涤40mL*2,用无水硫酸钠干燥,柱层析(DCM:MeOH=95%:5%)分离得
化合物145-13(320.00mg, 96.20%)。ESI-MS m/z:850.98[M+H]⁺。

[1122] 步骤14: 化合物145-14的合成

[1123] 将化合物145-13(320.00mg,0.38mmol)、HCl(4M in dioxane)(1.88mL,4.00mol/L,7.
53mmol)加到二氯甲烷(1.00mL)中,在室温下反应1h。把反应液浓缩干得化合物1
45-14(280.00mg, 99.19%)。ESI-MS m/z:750.54[M+H]⁺。

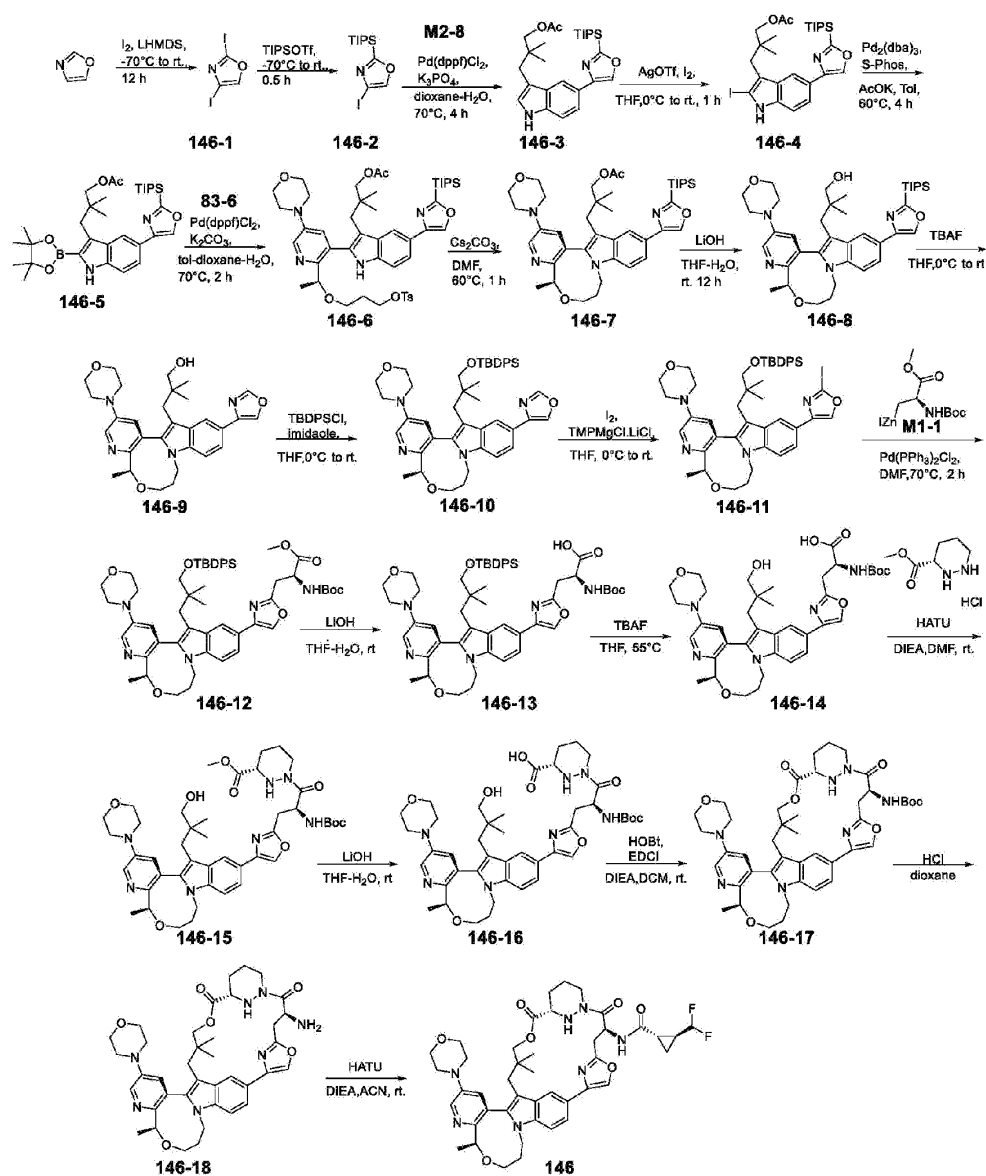
[1124] 步骤15: 化合物145的合成

[1125] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(60.99mg,0.45mmol)、DIEA(0.62mL,
3.73mmol)加到乙腈(3.00mL)中,在冰水浴下加入HATU(212.97mg,0.56mmol),保
温反应10min后加入化合物145-14(280.00mg,0.37mmol)的DIEA(0.62mL,3.73mmol)
和乙腈(3.00mL)溶液,在室温下反应20min。浓缩干,送制备分离得化合物145(13
3.00mg, 40.61%)。ESI-MS m/z:868.62[M+H]⁺。

[1126] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.78(dJ=8.6Hz,1H),8.41(dJ=2.9Hz,1H),7.94(s,1H),
7.64(ddJ=8.8,1.5Hz,1H),7.53(dJ=8.6Hz,1H),7.25(s,1H),7.20(dJ=2.8Hz,1H),7.14(s,
1H),6.76(s,1H),5.93(tdJ=56.7,5.1Hz,1H),5.44(tdJ=9.1,2.2Hz,1H),5.11(dJ=12.3Hz,
1H),4.27(dJ=11.0Hz,1H),4.16(qJ=6.3Hz,1H),4.05 - 3.99(m,3H),3.79(s,3H),3.63(dd
dJ=19.9,16.9,7.5Hz,3H),3.30 - 3.21(m,4H),3.15(ddJ=12.4,9.7Hz,1H),3.04(dJ=14.
5Hz,1H),2.89 - 2.69(m,3H),2.48 - 2.42(m,5H),2.27(tJ=13.0Hz,1H),2.22(s,3H),2.10(d
dJ=8.7,4.5Hz,1H),2.05(dJ=10.0Hz,1H),1.86 - 1.76(m,2H),1.71 - 1.58(m,2H),1.54

(dJ=9.1Hz,1H),1.39(dJ=6.4Hz,3H),0.99(dtJ=9.5,4.6Hz,1H),0.93(s,4H),0.35(s,3H).

[1127] 实施例146: 化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-三甲基-1²-吗啉-5,7-二氧化-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-八氢-1⁵H,1⁷H-8-氧代-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]噁唑并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噁唑-6(1,3)-哒嗪环萘-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1128] 步骤1: 化合物146-1的合成

- [1129] 将化合物噁唑(2.1g)加入到100mL三口瓶中,加入无水THF(13mL)及DMPU(10.4 mL), N_2 保护降至 $-78^{\circ}C$,缓慢滴入LHMDS(67mL, 1mol/L的THF溶液),保持 $<-75^{\circ}C$ 反应1.0h。分批加入碘(15.4g),保持 $<-75^{\circ}C$ 反应30min后转室温反应8.0h。反应结束后,加饱和硫代硫酸钠水溶液(20mL)稀释, Et_2O 萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,经柱层析纯化(PE:EA=9:1)得146-1(6.54g,67.3%产率),ESI-MS m/z :321.1[M+H] $^{+}$ 。
- [1130] 步骤2: 化合物146-2的合成
- [1131] 将上述化合物146-1(6.5g)加入到500mL三口瓶中,加入无水THF(150mL), N_2 保护降至 $-78^{\circ}C$,缓慢滴入正丁基锂(10mL, 2.5mol/L),保持低于 $-75^{\circ}C$ 反应10 min。滴加三异丙基硅基三氟甲磺酸酯(5.8mL), 15min后转室温反应0.5h。反应结束后,加饱和氯化钠水溶液(20mL)稀释,DCM萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,经柱层析纯化(PE:DCM=4:1)得146-2(3.29g,46.0%产率),ESI-MS m/z :351.3[M+H] $^{+}$ 。
- [1132] 步骤3: 化合物146-3的合成
- [1133] 于100mL单口瓶中称入,化合物M2-8(4.17g), 146-2(3.29g), Pd(dppf)Cl $_2$ DCM (1.37g), 磷酸钾(5.96g),加入1,4-二氧六环(50mL)和水(10mL), N_2 置换3次,升温至 $70^{\circ}C$ 反应4h。反应结束后,向反应液中加入EA和水,萃取,水相继续使用EA萃取2次,收集并合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,浓缩物经柱层析纯化(PE:EA=4:1)得目标化合物146-3(3.98g,90.7%产率)。ESI-MS m/z :468.7[M+H] $^{+}$ 。
- [1134] 步骤4: 化合物146-4的合成
- [1135] 将中间体146-3(3.58g)和无水THF(100mL)加入到250mL三口瓶中, N_2 保护降至 $0^{\circ}C$,加三氟甲磺酸银(2.55g)后缓慢滴入碘(2.13g溶解在THF,40mL),升至室温反应30min。反应结束后,向反应液中加入饱和硫代硫酸钠(40mL),EA萃取,收集有机相,水相继续使用EA(25mL)萃取两次,收集并合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩物经柱层析纯化(PE:EA=4:1)得目标化合物146-4(3.42g,75.4%产率)。ESI-MS m/z :594.6[M+H] $^{+}$ 。
- [1136] 步骤5: 化合物146-5的合成

- [1137] 于100mL单口瓶中称入，化合物146-4(3.42g)，Pd₂(dba)₃(1.05g)，乙酸钾(1.70g)，加入甲苯(30mL)，N₂置换3次，降至0℃，滴加频那醇硼烷(10mL)，升温至60℃反应2h。反应结束后，向反应液中加入EA和水，萃取，水相继续使用EA萃取2次，收集并合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化(PE:EA=4:1)得目标化合物146-5(2.07g,60.5%产率)。ESI-MS m/z:594.7[M+H]⁺。
- [1138] 步骤6：化合物146-6的合成
- [1139] 于100mL单口瓶中称入，化合物146-5(2.07g)，83-6(2.09g)，Pd(dppf)Cl₂ DCM (0.2g)，碳酸钾(1.44g)，加入甲苯(36mL)-1,4-二氧六环(12mL)和水(12mL)，N₂置换3次，升温至70℃反应2h。反应结束后，向反应液中加入EA和水，萃取，水相继续使用EA萃取2次，收集并合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化(DCM:MeOH=12:1)得目标化合物146-6(2.0g,64.8%产率)。ESI-MS m/z:887.3[M+H]⁺。
- [1140] 步骤7：化合物146-7的合成
- [1141] 将中间体146-6(2.0g)加入到250mL单口瓶中，称入C_s₂CO₃(2.2g)和无水DMF(75mL)，N₂保护于50℃反应1h。反应结束后，加自来水(50mL)稀释，EA萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩得目标化合物146-7(1.7g,100%产率)。ESI-MS m/z:715.1[M+H]⁺。
- [1142] 步骤8：化合物146-8的合成
- [1143] 将中间体146-7(1.05g)加入到100mL单口瓶中，称入氢氧化锂(0.36g)和THF(24mL)及自来水(12mL)，于40℃反应12h。反应结束后，加自来水(50mL)稀释，EA萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩得目标化合物146-8(1.1g,110%产率)。ESI-MS m/z:673.1[M+H]⁺。
- [1144] 步骤9：化合物146-9的合成
- [1145] 将中间体146-8(1.1g)加入到50mL单口瓶中，加入无水THF(15mL)，N₂保护下降至0℃，缓慢滴入四丁基氟化铵(3.21mL，1mol/L的THF溶液)，室温反应1.0h。反应结束后，分别加碳酸钙(1.53g)、DOWEX(R)50WX4 HYDROGEN FORM树脂(2g)和甲醇(15mL)，室温搅拌1h，过滤，滤液浓缩干，经柱层析纯化(10% NH₃ i

n MeOH/DCM)得目标化合物146-9(0.73g,87.7%产率)。ESI-MS m/z :516.7[M+H]⁺。

[1146] 步骤10: 化合物146-10的合成

[1147] 将中间体146-9(0.73g)加入到100mL单口瓶中,加入无水THF(15mL),N₂保护下降至0℃,分别加咪唑(0.72g)和叔丁基二苯基氯硅烷(2.27mL),室温反应2.0h。反应结束后,加自来水(20mL)稀释,EA萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,经柱层析纯化(PE:EA=1:1)得目标化合物146-10(0.87g,81.7%产率)。ESI-MS m/z :755.2[M+H]⁺。

[1148] 步骤11: 化合物146-11的合成

[1149] 将中间体146-10(0.83g)加入到250mL三口瓶中,加入无水THF(50mL),N₂保护降至0℃,缓慢滴入TMP MgCl₂·LiCl(4.2mL, 1mol/L的THF溶液),室温反应1.0h。降至0℃,滴入碘(0.42g溶解在10mLTHF中),室温反应1.0h。反应结束后,加饱和氯化铵水溶液(20mL)稀释,EA萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,经柱层析纯化(PE:EA=1:1)得目标化合物146-11(0.52g,53.6%产率)。ESI-MS m/z :881.1[M+H]⁺。

[1150] 步骤12: 化合物146-12的合成

[1151] 于分别100mL单口瓶中称入,化合物146-11(0.47g),双三苯基膦二氯化铯(75mg)和无水DMF(10mL),N₂置换3次,最后加M1-1(4.85mL,0.33mol/L的DMF溶液),升温至70℃反应2.5h。反应结束后,降至室温,向反应液中加入EA和水,萃取,水相继续使用EA萃取2次,收集并合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,浓缩物经柱层析纯化(PE:EA=2:3)得目标化合物146-12(0.54g,106%产率)。ESI-MS m/z :956.5[M+H]⁺。

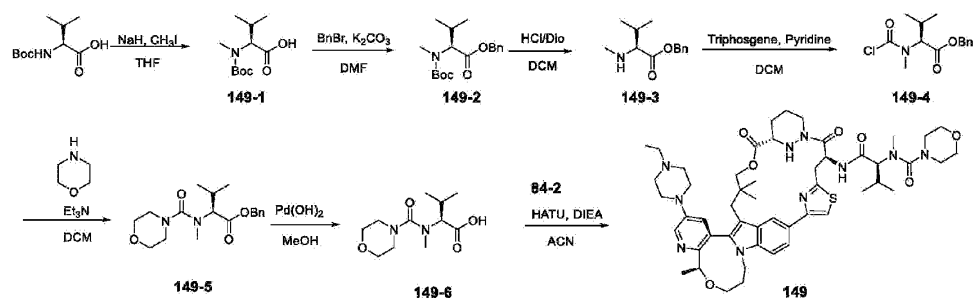
[1152] 步骤13: 化合物146-13的合成

[1153] 将中间体146-12(542mg)加入到50mL单口瓶中,称入氢氧化锂(58mg)和THF(8mL)及自来水(4mL),于室温反应1h。反应结束后,加自来水(50mL)稀释,EA萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩得目标化合物146-13(520mg,100%产率)。ESI-MS m/z :942.3[M+H]⁺。

[1154] 步骤14: 化合物146-14的合成

- [1155] 将中间体146-13(0.52g)加入到25mL单口瓶中,加入无水THF(15mL),N₂保护下降至0℃,缓慢滴入四丁基氟化铵(2mL, 1mol/L的THF溶液),升至55℃反应10.0h。反应结束后,分别加碳酸钙(1.3g)、DOWEX(R)50WX4 HYDROGEN FORM树脂(1.5g)和甲醇(10mL),室温搅拌1h,过滤,滤液浓缩干,经柱层析纯化(DCM/MeOH=6:1)得目标化合物146-14(0.29g,71.4%产率)。ESI-MS m/z:703.8[M+H]⁺。
- [1156] 步骤15: 化合物146-15的合成
- [1157] 将中间体146-14(285mg)和(S)-叔丁基六氢哒嗪-3-羧酸酯(70mg)加入到25mL单口瓶中,称入N,N-二异丙基乙胺(0.4mL)和无水DMF(5mL);降至0℃加HATU(231mg),室温反应1h。反应结束后,加自来水(50mL)稀释,EA萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩得目标化合物146-15(496mg,147%产率)。ESI-MS m/z:830.3[M+H]⁺。
- [1158] 步骤16: 化合物146-16的合成
- [1159] 将中间体146-15(496mg)加入到50mL单口瓶中,称入氢氧化锂(90mg)和THF(5mL)及自来水(2.5mL),于室温反应1h。反应结束后,加饱和氯化铵水溶液(50mL)调至酸性,EA萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩得目标化合物146-16(363mg,74.4%产率)。ESI-MS m/z:816.0[M+H]⁺。
- [1160] 步骤17: 化合物146-17的合成
- [1161] 将中间体146-16(363mg)加入到100mL单口瓶中,称入N,N-二异丙基乙胺(0.5mL)和无水DCM(40mL),氮气保护降至0℃加HOBt(300mg)和EDCI(256mg),室温反应18h。反应结束后,加饱和食盐水(50mL)稀释,DCM/MeOH(10:1)萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,经柱层析纯化(DCM/MeOH=9:1)得目标化合物146-17(0.24g,57.4%产率)。ESI-MS m/z:798.1[M+H]⁺。
- [1162] 步骤18: 化合物146-18的合成
- [1163] 将中间体146-17(240mg)加入到50mL单口瓶中,称入氯化氢的二氧六环溶液(30mL),于室温反应1h。反应结束后,直接减压浓缩得目标化合物的盐酸盐146-18(252mg,120%产率)。ESI-MS m/z:697.8[M+H]⁺。
- [1164] 步骤19: 化合物146的合成

- [1165] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(32mg)加入到25mL单口瓶中,称入HATU(68mg),N,N-二异丙基乙胺(0.2mL)和无水乙腈(25mL),室温下反应10min;室温下滴入预先游离的146-18(252mg)乙腈溶液(20mL),室温反应15min。反应结束后,直接浓缩,浓缩物经制备TLC纯化(二氯甲烷/7M的氨甲醇=15:1)得到目标化合物146(26.7mg,26.9%产率)。ESI-MS m/z :816.6[M+H]⁺。
- [1166] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.90(d,J=18.6Hz,1H),8.36(s,1H),7.80(d,J=12.5Hz,1H),7.43 - 7.36(m,2H),7.30(d,J=8.5Hz,1H),6.87(d,J=7.8Hz,1H),5.83(dd,J=10.8,3.1Hz,2H),4.62(d,J=12.4Hz,1H),4.49(d,J=11.2Hz,1H),4.31 - 4.21(m,7H),4.05(dd,J=14.6,4.7Hz,2H),3.91(s,6H),3.78(d,J=11.0Hz,2H),3.70(d,J=11.3Hz,2H),3.36(s,5H),3.30 - 3.19(m,3H),2.99(dd,J=15.5,5.0Hz,1H),2.67(t,J=11.6Hz,1H),2.03 - 1.96(m,3H),1.90 - 1.82(m,3H),1.80 - 1.76(m,1H),1.63(d,J=6.5Hz,4H),1.58(dd,J=12.7,3.8Hz,1H),1.36(dd,J=9.5,4.8Hz,1H),1.31(d,J=6.6Hz,9H),1.25(s,2H),1.16 - 1.10(m,1H),1.05 - 0.99(m,4H),0.96 - 0.86(m,1H)。
- [1167] 实施例149: 化合物N-甲基-N-((2S)-3-甲基-1-氧代-1-(((15S, 63S, 4S, Z)-15, 10, 10-三甲基-12-(4-乙基哌嗪-1-基)-5, 7-二氧化-18, 19, 61, 62, 63, 64, 65, 66-八氢-15H, 17H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并【3', 2': 7, 8】【1, 5】噻唑并【5, 6-a】吲哚-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪基环萘-4-基)氨基)丁-2-基)吗啉-4-甲酰胺的合成



- [1168] 步骤1: 化合物149-1的合成
- [1169] 向250mL的三口烧瓶中,依次加入(叔丁氧基羰基)-L-缬氨酸(5.00g,23.01mmol),碘甲烷(32.67g,230.14mmol),THF(100.00mL),氮气保护条件下,冰水浴冷却,缓慢加入NaH(9.2g, 60%含量, 230.14mmol),冰水浴保温反应1h,室温反

应20h。LC-MS监测反应完成后，将反应液中缓慢加入到150mL冰水中淬灭反应，然后EA60 mL*3萃取，合并有机相饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓干得到化合物149-1粗品，硅胶柱层析分离纯化(PE ~ PE/EA=90/10)，最终得到目标产物149-1(5.30g，淡黄色固体)。ESI-MS m/z:232.34[M+H]⁺。

[1170] 步骤2：化合物149-2的合成

[1171] 向250mL的三口烧瓶中，依次加入149-1(5.30g,22.92mmol)，苄溴(4.70g,27.50mmol)，碳酸钾(4.75g,34.37mmol)，DMF(50.00mL)，氮气保护条件下，室温反应2h。LC-MS监测反应完成后，直接将反应液中缓慢加入到60mL冰水中淬灭反应，然后EA50 mL*3萃取，合并有机相饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓干得到化合物149-2粗品，硅胶柱层析分离纯化(PE ~ PE/EA=90/10)，最终得到目标产物149-2(6.80g，淡黄色液体)。ESI-MS m/z:352.43[M+H]⁺。

[1172] 步骤3：化合物149-3的合成

[1173] 向100mL的单口烧瓶中，依次加入149-2(6.80g,19.35mmol)，DCM(15.00mL)，HCl(4M in dioxane)(24.19mL)，氮气保护条件下，室温反应2h。LC-MS监测反应完成后，直接将反应液中缓慢加入到60mL冰水中淬灭反应，然后加入饱和碳酸氢钠调节pH至8~9，然后EA50 mL*3萃取，合并有机相饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓干得到化合物149-3粗品，硅胶柱层析分离纯化(PE ~ PE/EA=50/50)，最终得到目标产物149-3(4.30g，淡黄色液体)。ESI-MS m/z:252.31[M+H]⁺。

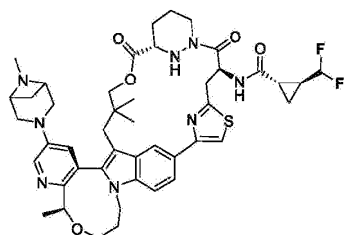
[1174] 步骤4：化合物149-4的合成

[1175] 向100mL的三口烧瓶中，依次加入149-3(1.00g,4.52mmol)，DCM(10.00mL)，氮气保护条件下，冰水浴冷却，缓慢加入三光气(0.47g,1.58mmol)，吡啶(1.07g,13.56mmol)，DCM(10.00mL)的混合溶液，回温至室温反应3h。LC-MS监测反应完成后，向反应液中缓慢加入到30mLEA淬灭反应。然后继续室温搅拌0.5h，有固体析出，直接过滤，然后EA5 mL*3洗涤，合并有机相得到目标产物149-4(1.25g，淡黄色液体)。ESI-MS m/z:284.71[M+H]⁺。

[1176] 步骤5：化合物149-5的合成

- [1177] 向100mL的单口烧瓶中,依次将加入149-4(6.80g,19.35mmol), DCM(15.00mL), 三乙胺(1.56g, 15.42mmol), 氮气保护, 冰水浴条件下, 缓慢加入吗啉(0.42g, 4.85mmol), 然后回温至室温反应1h。LC-MS监测反应完成后, 直接将反应液中缓慢加入到60mL冰水中淬灭反应, 然后EA50 mL*3萃取, 合并有机相饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓干得到化合物149-5粗品, 硅胶柱层析分离纯化(PE ~ PE/EA=50/50), 最终得到目标产物149-5(1.20g, 淡黄色液体)。ESI-MS m/z :335.12[M+H]⁺。
- [1178] 步骤6: 化合物149-6的合成
- [1179] 向100mL的单口烧瓶中, 依次将加入149-5(1.20g,3.59mmol), Pd(OH)₂(0.50g,3.59mmol), MeOH(25.00mL), 氢气条件下, 缓慢加入吗啉(0.42g,4.85mmol), 室温反应4h。LC-MS监测反应完成后, 将反应液中直接加硅藻土过滤, 然后MeOH10 mL*3洗涤, 有机相浓干得到化合物149-6粗品, 硅胶柱层析分离纯化(DCM ~ DCM/MeOH=85/15), 最终得到目标产物149-6(0.50g, 淡黄色液体)。ESI-MS m/z :245.33[M+H]⁺。
- [1180] 步骤7: 化合物149的合成
- [1181] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入149-6(52.77mg,0.22mmol), HATU(82.13mg,0.22mmol), DIEA(0.09mL,0.54mmol), 室温搅拌15分钟。冰水浴冷却, 然后加入84-2(80.00mg,0.11mmol)的乙腈溶液。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接经Prep-HPLC碱性方法分离纯化, 冻干洗脱液, 最终得到目标化合物149(45.00mg)。ESI-MS m/z :968.08, [M+H]⁺。
- [1182] ¹H NMR(500MHz,Chloroform-d) δ 8.60(s,1H),8.43(d,J=2.9Hz,1H),8.00(s,1H),7.56(d,J=8.5Hz,1H),7.31(d,J=8.5Hz,1H),7.09(d,J=2.9Hz,1H),5.76(t,J=8.9Hz,1H),4.60(d,J=13.0Hz,1H),4.37-4.30(m,1H),4.28-4.17(m,2H),4.02-3.90(m,5H),3.85-3.68(m,5H),3.46-3.25(m,10H),3.23-3.11(m,2H),2.91(s,3H),2.73-2.64(m,2H),2.41(d,J=14.4Hz,1H),2.33(d,J=13.2Hz,2H),2.25(d,J=13.0Hz,1H),1.96(d,J=12.4Hz,2H),1.82-1.77(m,1H),1.73-1.57(m,5H),1.51(d,J=6.4Hz,3H),1.25-1.23(m,3H),0.98(d,J=6.3Hz,6H),0.89(d,J=6.7Hz,3H),0.40(s,3H)。

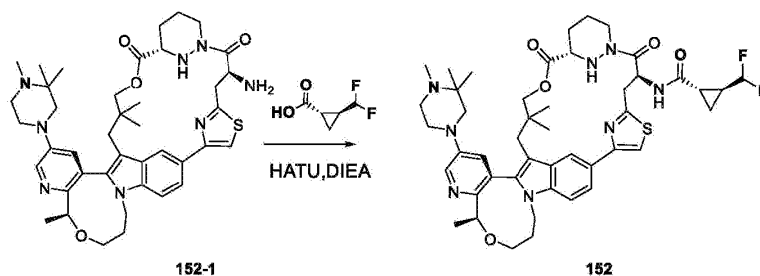
[1183] 实施例150: (1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1⁵, 10, 10-三甲基-1²-(6-甲基-3, 6-二氮杂双环【3.1.1】庚烷-3-基)-5, 7-二氧代-1⁸, 1⁹, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁵, 6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环-4-基)环氯丙烷-1-甲酰胺的合成



[1184] ESI-MS m/z : 851.7[M+H]⁺。

[1185] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.59(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.57(d, J =8.5Hz, 1H), 7.32(d, J =8.5Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(d, J =9.4Hz, 1H), 5.90(t, J =8.8Hz, 1H), 5.83(t, J =5.76Hz, 1H), 4.59(d, J =12.6Hz, 1H), 4.36(t, J =10.9Hz, 1H), 4.28 - 4.17(m, 2H), 4.05 - 3.98(m, 2H), 3.86 - 3.69(m, 5H), 3.59(t, J =11.5Hz, 2H), 3.47(d, J =14.9Hz, 1H), 3.41 - 3.29(m, 3H), 3.22 - 3.11(m, 2H), 2.66(dd, J =26.6, 13.9Hz, 2H), 2.49(d, J =14.2Hz, 1H), 2.35 - 2.17(m, 4H), 1.98(d, J =12.6Hz, 2H), 1.86 - 1.79(m, 2H), 1.71(d, J =8.0Hz, 2H), 1.61(d, J =12.6Hz, 2H), 1.53(d, J =6.1Hz, 3H), 1.33-1.25(m, 2H), 0.98(s, 3H), 0.44(s, 3H)。

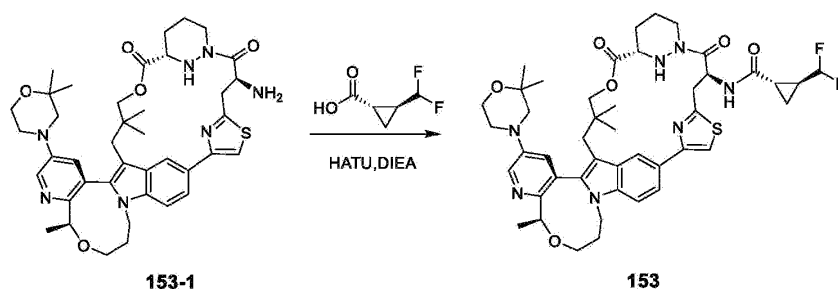
[1186] 实施例152: (1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 6³S, 4S, Z)-15, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧代-12-(3, 3, 4-三甲基哌嗪-1-基)-18, 19, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁵, 6⁶-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1187] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(43.27mg,0.32mmol), N,N-二甲基甲酰胺(3.00mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(120.88mg,0.32mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.28mL,1.70mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入152-1(160.00mg,0.21mmol), 0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成,反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标产物152(103.4mg)。ESI-MS m/z :873.4[M+H]⁺。

[1188] ¹H NMR(500MHz,Chloroform-d) δ 8.52(d,J=1.6Hz,1H),8.32(d,J=2.9Hz,1H),7.50(dd,J=8.5,1.7Hz,1H),7.26-7.20(m,2H),6.97(d,J=2.9Hz,1H),6.64(d,J=9.5Hz,1H),5.95-5.61(m,2H),4.53(d,J=12.4Hz,1H),4.29(td,J=12.1,3.4Hz,1H),4.14(dq,J=15.3,6.1Hz,2H),3.98-3.89(m,2H),3.79-3.68(m,3H),3.40(d,J=14.9Hz,1H),3.24(dq,J=13.2,4.7,4.0Hz,3H),3.15-3.04(m,2H),2.96(s,2H),2.64(ddd,J=25.8,11.9,4.3Hz,3H),2.35(d,J=14.4Hz,1H),2.28-2.16(m,5H),1.94-1.81(m,3H),1.76(dt,J=9.0,4.6Hz,2H),1.54(qd,J=12.9,4.0Hz,1H),1.44(d,J=6.5Hz,3H),1.25(dt,J=9.5,4.9Hz,1H),1.06(d,J=4.3Hz,7H),0.91(s,3H),0.35(s,3H)。

[1189] 实施例153: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(2, 2-二甲基吗啉代)-15, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧代-18, 19, 61, 62, 63, 64, 65, 66-八氢-15H, 17H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]呋喃-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环癸烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

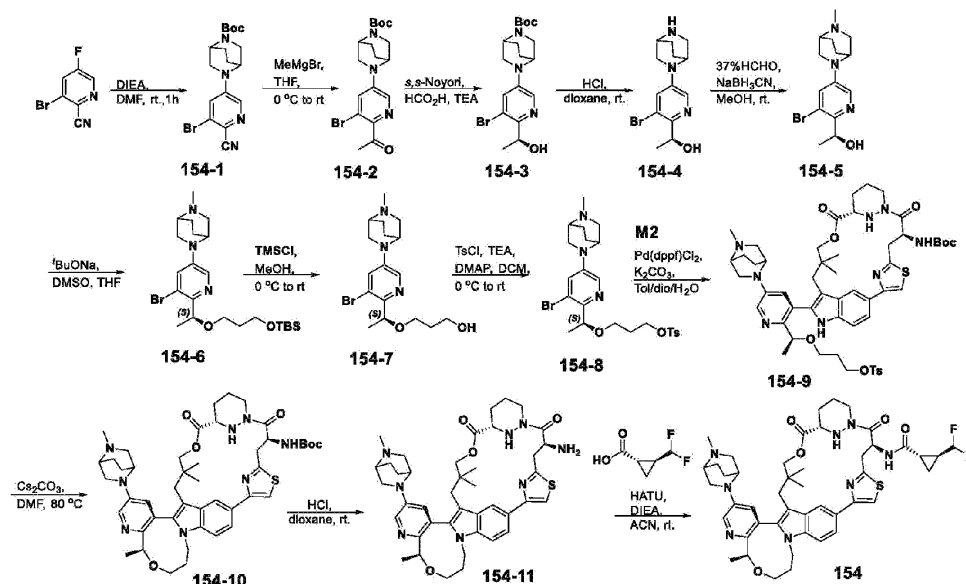


[1190] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(38.41mg,0.28mmol), 乙腈(5.00mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(122.66mg,0.32mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.13mL,0.81mmo

l), 0℃搅拌10分钟。最后加入化合物153-1(150.00mg,0.20mmol), 0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成, 反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物153(63.00mg)。ESI-MS m/z :860.4[M+H]⁺。

[1191] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.57(s,1H),8.39(d,J=2.8Hz,1H),7.57(dd,J=8.5,1.1Hz,1H),7.31(d,J=8.1Hz,1H),7.29(s,1H),7.03(d,J=2.7Hz,1H),6.69(d,J=9.7Hz,1H),5.90(t,J=8.9Hz,1H),5.83(td,J=57.6,2.9Hz,1H),4.62-4.56(m,1H),4.35(td,J=12.1,3.3Hz,1H),4.24(q,J=6.4Hz,1H),4.21(dd,J=12.3,5.7Hz,1H),4.05-3.96(m,2H),3.94-3.89(m,2H),3.83(s,3H),3.47(d,J=15Hz,1H),3.31(td,J=12.4,2.9Hz,1H),3.23-3.11(m,4H),3.04(td,J=17.0,12.1Hz,2H),2.68(td,J=12.8,2.5Hz,1H),2.42(d,J=15.6Hz,1H),2.36-2.20(m,2H),2.02-1.94(m,2H),1.85-1.80(m,2H),1.63-1.56(m,2H),1.52(d,J=6.4Hz,3H),1.34(s,6H),1.32-1.29(m,1H),1.18-1.12(m,1H),0.98(s,3H),0.42(s,3H)。

[1192] 实施例154: (1S,2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-三甲基-1²-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基)-5,7-二氧化-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-八氢-1⁵H,1⁷H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]噻唑并[5,6-a]呋喃-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪环萘-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1193] 步骤1: 化合物154-1的合成

- [1194] 将化合物3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(1.82g)加入到250mL单口瓶中,加入无水DMF(20mL),分别称入TEA(10mL)和2,5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(2.02g),室温反应0.5h。反应结束后,加自来水(200mL)析出固体,搅拌0.5h,抽滤得固体,干燥得白色目标化合物154-1(3.45g,96%产率)。ESI-MS m/z :393.6[M+H]⁺。
- [1195] 步骤2: 化合物154-2的合成
- [1196] 将中间体154-1(3.45g)和无水THF(100mL)加入到250mL三口瓶中, N₂保护下降至0℃, 缓慢滴入MeMgBr(3M in THF,11mL), 升至室温反应2h。反应结束后, 向反应液中加入HCl(1N, 30mL), EA萃取, 收集有机相, 水相继续使用EA(30mL)萃取两次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩物经柱层析纯化(PE:EA=1:1)得目标化合物154-2(1.46g,41%产率)。ESI-MS m/z :410.4[M+H]⁺。
- [1197] 步骤3: 化合物154-3的合成
- [1198] 将中间体154-2(1.46g)加入到25mL单口瓶中, 加入TEA(6mL)和*s,s*-Noyori catalyst(0.11g), N₂保护下降至0℃, 缓慢滴入甲酸(0.82g), 室温反应12h。反应结束后, 向反应液中加入乙酸乙酯(50mL)和水(50mL), 萃取, 收集有机相, 水相继续使用乙酸乙酯(25mL)萃取两次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化(PE:EA=1:1)得到目标化合物154-3(1.34g,91.2%产率)。ESI-MS m/z :412.4[M+H]⁺。
- [1199] 步骤4: 化合物154-4的合成
- [1200] 化合物154-3(1.34g)加入到25mL单口瓶中, 加入10mL盐酸(4N in Dioxane), 室温反应1h。反应结束后, 减压浓缩干得到目标化合物154-4的盐酸盐(1.63g, 14.4%产率)。ESI-MS m/z :312.3[M+H]⁺。
- [1201] 步骤5: 化合物154-5的合成
- [1202] 将中间体154-4(1.63g)加入到100mL单口瓶中, 加入乙酸(3滴)和甲醇(15mL), 室温反应10min后, 分别加入37% 甲醛水溶液(1.27g)和NaBH₃CN(0.98g), 室温反应20min。反应结束后, 向反应液中加入二氯甲烷(20mL)和水(10mL), 萃取, 收集有机相, 水相继续使用二氯甲烷(25mL)萃取两次, 收集并合并有机相, 无水硫酸

钠干燥，减压浓缩，浓缩物经柱层析纯化(二氯甲烷:7M氨甲醇溶液=10:1)得到目标轴手性的化合物154-5(0.98g,58%产率)。ESI-MS m/z :326.5[M+H]⁺。

[1203] 步骤6: 化合物154-6的合成

[1204] 反应瓶中分别称入154-5(1.3g)，3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(2.23g)和DMSO/THF(10mL/2.5mL)，N₂保护下降至10℃；加^tBuONa(1.16g)，室温反应0.5h；反应完全，降至10℃，加自来水(50mL)稀释，EA萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化得154-6(1.93g,粗品)。ESI-MS m/z :499.1[M+H]⁺。

[1205] 步骤7: 化合物154-7的合成

[1206] 将中间体154-6(1.93g)加入到50mL单口瓶中，加入无水甲醇(20mL)，N₂保护下降至0℃，缓慢滴入TMSCl(0.98mL)，室温反应0.5h。反应结束后，直接浓缩干得目标化合物154-7(1.78g,粗品)。ESI-MS m/z :384.5[M+H]⁺。

[1207] 步骤8: 化合物154-8的合成

[1208] 将中间体154-7(1.78g)加入到50mL单口瓶中，加入无水DCM(20mL)，分别称入TEA(6mL)和DMAP(30mg)，N₂保护下降至0℃，加入TsCl(2.64g)，室温反应2.0h。反应结束后，加入饱和NaCl(25mL)，DCM萃取，有机相浓缩干，浓缩物经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=6:1)得目标化合物154-8(1.24g,50%产率)。ESI-MS m/z :539.1[M+H]⁺。

[1209] 步骤9: 化合物154-9的合成

[1210] 于分别100mL单口瓶中称入，化合物154-8(291mg)，M2(100mg)，Pd(dppf)Cl₂(20mg)，碳酸钾(60mg)，加入甲苯(6mL)、1,4-二氧六环(2mL)和2mL水，N₂置换3次，升温至70℃反应3h。反应结束后，向反应液中加入EA和水各20mL，萃取，水相继续使用DCM萃取2次，收集并合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得目标化合物154-9(114.9mg,77.8%产率)。ESI-MS m/z :1025.4[M+H]⁺。

[1211] 步骤10: 化合物154-10的合成

[1212] 将中间体154-9(114.9mg)加入到25mL单口瓶中，称入Cs₂CO₃(110mg)和无水DMF(10mL)，N₂保护于80℃反应1h。反应结束后，加自来水(50mL)稀释，EA萃取，

有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析纯化(二氯甲烷:7M氨甲醇溶液=10:1)得目标化合物154-10(85.9mg,89.7%产率)。ESI-MS m/z :853.3[M+H]⁺。

[1213] 步骤11: 化合物154-11的合成

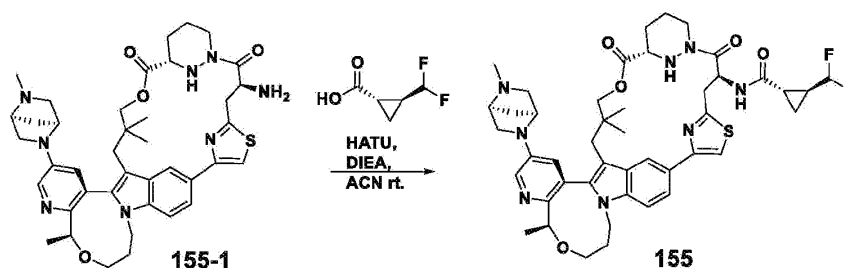
[1214] 化合物154-10(85.9mg)加入到25mL单口瓶中，加入10mL盐酸(4N in Dioxane)，室温反应1h。反应结束后，减压浓缩干得到目标化合物154-11的盐酸盐(83mg, 109%产率)。ESI-MS m/z :753.2[M+H]⁺。

[1215] 步骤12: 化合物154的合成

[1216] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(27mg)加入到25mL单口瓶中，称入HATU(55mg)，N,N-二异丙基乙胺(0.16mL)和无水乙腈(10mL)，室温下反应10min；室温下滴入预先游离的154-11(83mg)乙腈溶液(10mL)，室温反应30min。反应结束后，直接浓缩，浓缩物经制备纯化(60%乙腈/水)得到目标化合物154(41.3mg,48.5%产率)。ESI-MS m/z :871.6[M+H]⁺。

[1217] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.58(d,J=1.3Hz,1H),8.20(dd,J=2.7,1.4Hz,1H),7.57(d,J=8.6,1.4Hz,1H),7.33 - 7.27(m,2H),6.83 - 6.73(m,2H),6.00 - 5.67(m,2H),4.60(d,J=11.8Hz,1H),4.36(td,J=12.1,3.0Hz,1H),4.21(dt,J=12.4,6.0Hz,2H),4.01(dd,J=22.6,8.2Hz,2H),3.96 - 3.87(m,2H),3.86 - 3.76(m,3H),3.47(d,J=14.8Hz,1H),3.30(dd,J=24.6,14.7Hz,3H),3.22 - 3.09(m,4H),2.69(td,J=13.1,2.9Hz,1H),2.63(d,J=2.9Hz,3H),2.44(dd,J=14.4,5.0Hz,1H),2.29(dd,J=31.8,15.1Hz,3H),2.12 - 2.01(m,1H),1.93(dt,J=12.4,11.8Hz,4H),1.83(td,J=8.9,4.5Hz,2H),1.77(d,J=11.8Hz,1H),1.66 - 1.56(m,1H),1.51(d,J=6.4Hz,3H),1.37 - 1.24(m,3H),1.19 - 1.11(m,1H)。

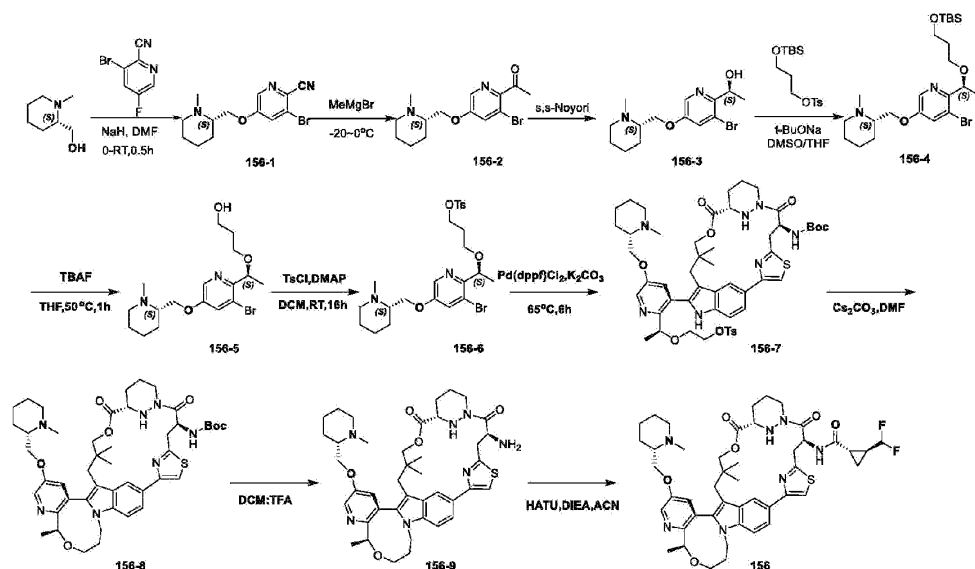
[1218] 实施例155: 化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-三甲基-1²-(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-5,7-二氧代-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-八氢-1⁵H,1⁷H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]噁唑并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪环萘-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1219] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(130mg)加入到25mL单口瓶中，称入HATU(273mg)，N,N-二异丙基乙胺(0.8mL)和无水乙腈(10mL)，室温下反应10min；室温下滴入预先游离的155-1(354mg)乙腈溶液(10mL)，室温反应45min。反应结束后，直接浓缩，浓缩物经制备纯化(60%乙腈/水)得到目标化合物155(49.8mg, 11.9%产率)。ESI-MS m/z : 857.8[M+H]⁺。

[1220] ^1H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.58(s,1H),7.61(d,J=8.1Hz,1H),7.47(d,J=8.0Hz,2H),
7.30(s,2H),7.02(d,J=8.0Hz,2H),6.84(d,J=9.5Hz,1H),5.97 - 5.67(m,2H),4.59(d,J=10.
9Hz,2H),4.27(d,J=55.8Hz,9H),4.01(d,J=10.8Hz,3H),3.73(d,J=59.8Hz,5H),3.48(dJ
=14.9Hz,1H),3.36 - 3.11(m,3H),2.97(s,4H),2.69(t,J=11.5Hz,1H),2.44(s,1H),2.35 - 2.
24(m,6H),1.89(ddd,J=33.0,12.6,8.8Hz,5H),1.61(s,4H),1.40 - 1.22(m,3H),1.15(s,1H),0.
99(s,3H).

[1221] 实施例156: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(((S)-1-甲基哌啶-2-基)甲氧基)-5,7-二氧化代-18,19,66,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-咕嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1222] 步骤1：化合物156-1的合成

[1223] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入(S)-(1-(1-甲基哌啶-2-基)乙醇(1.29g, 9.95mmol)，N,N-二甲基甲酰胺(20.00mL)，钠氢(0.8g, 19.9mmol)，保温搅拌15分钟。0°C下滴加入3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(2.00g, 9.95mmol)，室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，反应液倒入水中，析出固体，过滤，滤饼用水冲洗。滤饼干燥得到目标化合物156-1(2.00g)。ESI-MS m/z : 310[M+H]⁺。

[1224] 步骤2：化合物156-2的合成

[1225] 向100mL的三口烧瓶中，依次加入化合物156-1(2.00g, 6.68mmol)，四氢呋喃(20.00mL)，氮气保护下降至-20°C再滴加入甲基溴化镁(6.24mL, 3.00mol/L, 18.72mmol)。滴毕，转0°C搅拌2小时。LC-MS监测反应完成，饱和NH₄Cl溶液淬灭，加入稀盐酸调至pH=4，搅拌10分钟。再用饱和NaHCO₃溶液调至pH=8，用乙酸乙酯萃取两次，有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物156-2(1.22g)。ESI-MS m/z : 327[M+H]⁺。

[1226] 步骤3：化合物156-3的合成

[1227] 向100mL的三口烧瓶中，依次加入156-2(1.22g, 4.08mmol)，三乙胺(14.17mL, 10.19mmol)，(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钆(II)(0.03g, 0.04mmol)，氮气保护下降至0°C滴加入甲酸(0.39mL, 10.19mmol)。室温搅拌2

4小时。LC-MS监测反应完成，二氯甲烷萃取两次，有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物156-3(1.06g)。ESI-MS m/z : 329[M+H]⁺。

[1228] 步骤4: 化合物156-4的合成

[1229] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入化合物156-3(0.58g, 1.76mmol)，二甲基亚砜(10.00mL)，四氢呋喃(2.00mL)，3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(1.82g, 5.29mmol)。0℃下分批加入叔丁醇钠(0.42g, 4.4mmol)，转室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中淬灭。乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤三次，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物156-4(0.6g)。ESI-MS m/z : 501[M+H]⁺。

[1230] 步骤5: 化合物156-5的合成

[1231] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入化合物156-4(0.66mg, 1.32mmol)，四氢呋喃(7.00mL)。0℃下滴加入四丁基氟化铵(1.97mL, 1.00mol/L, 1.97mmol)，反应升至50℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物156-5(0.27g)。ESI-MS m/z : 387[M+H]⁺。

[1232] 步骤6: 化合物156-6的合成

[1233] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入化合物156-5(267mg, 0.69mmol)，二氯甲烷(10.00mL)，4-二甲氨基吡啶(8.42mg, 0.07mmol)，然后分批加入对甲苯磺酰氯(262.82mg, 1.38mmol)和三乙胺(0.24mL, 1.72mmol)，室温搅拌4小时。LC-MS监测反应完成，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物156-6(216mg)。ESI-MS m/z : 541[M+H]⁺。

[1234] 步骤7: 化合物156-7的合成

[1235] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物156-6(160mg, 0.30mmol)，M3(205mg, 0.30mmol)，甲苯(3.00mL)，1,4-二氧六环(1.00mL)，水(1.00mL)，碳酸钾(102.11mg, 0.74mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(24.17mg, 0.03mmol)。氮气置换三次，氮气保护下反应升至65℃搅拌3小时。LC-MS监测反应完成，乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物156-7(160.00mg)。ESI-MS m/z : 5081/2[M+2H]⁺。

[1236] 步骤8: 化合物156-8的合成

[1237] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物156-7(160.00mg, 0.16mmol), N,N-二甲基甲酰胺(5.00mL), 碳酸铯(102mg, 0.32mmol), 反应升至65℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成, 乙酸乙酯稀释反应液, 依次用水, 盐水洗涤三次, 减压浓缩, 经柱层析纯化得到目标化合物156-8(120.00mg)。ESI-MS m/z : 856[M+H]⁺。

[1238] 步骤9: 化合物156-9的合成

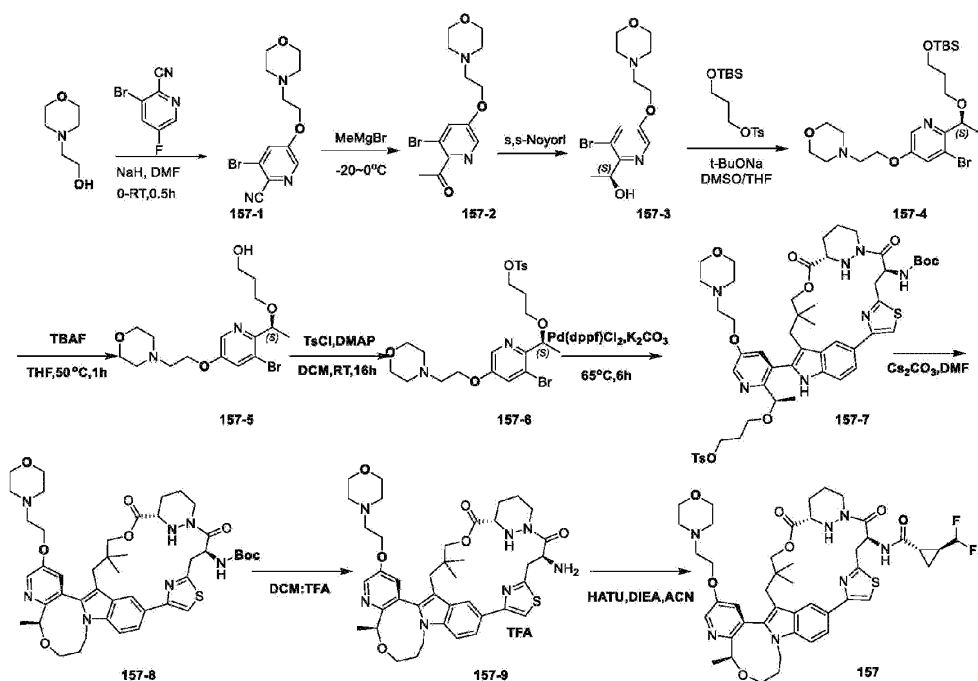
[1239] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物156-8(120.00mg, 0.14mmol), 二氯甲烷(2.00mL), 盐酸(4M的二氧六环溶液)(2.00mL), 室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成, 减压浓缩, 粗产品直接用于下一步, 得粗品化合物156-9(121.00mg)。ESI-MS m/z : 756[M+H]⁺。

[1240] 步骤10: 化合物156的合成

[1241] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(20.00mg, 0.17mmol), 乙腈(2.00mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(110.19mg, 0.29mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.12mL, 0.70mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入化合物156-9(126.00mg, 0.14mmol), 0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成, 反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物156(40.5mg)。ESI-MS m/z : 874[M+H]⁺。

[1242] ¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 8.57(s, 1H), 8.40(d, J=2.8Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.6, 1.3Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.45(d, J=8.6Hz, 1H), 7.36(d, J=2.8Hz, 1H), 5.93(d, J=4.0Hz, 0.24H), 5.81(d, J=4.1Hz, 0.5H), 5.69(t, J=7.2Hz, 1.26H), 4.43(d, J=11.3Hz, 1H), 4.36 - 4.27(m, 2H), 4.22 - 4.12(m, 3H), 4.06(dd, J=14.6, 4.5Hz, 1H), 3.79 - 3.66(m, 3H), 3.45(d, J=14.8Hz, 1H), 2.92(d, J=11.7Hz, 1H), 2.81 - 2.74(m, 1H), 2.49(d, J=14.4Hz, 1H), 2.37(s, 5H), 2.25 - 2.17(m, 2H), 2.10 - 2.05(m, 1H), 1.98 - 1.74(m, 7H), 1.71 - 1.54(m, 5H), 1.48(d, J=6.5Hz, 3H), 1.44 - 1.24(m, 3H), 1.22 - 1.08(m, 2H), 1.00(s, 3H), 0.40(s, 3H)。

[1243] 实施例157: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(2-吗啉乙氧基)-5,7-二氧代-18,19,61,62,63,64,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1244] 步骤1：化合物157-1的合成

[1245] 向50mL的单口烧瓶中，依次加入2-吗啉乙醇-1-醇(2.35g,17.91mmol)，N,N-二甲基甲酰胺(20.00mL)，钠氢(1.19g,29.85mmol)，保温搅拌15分钟。0℃下滴加入3-溴-5-氟-吡啶-2-甲腈(3.00g,14.93mmol)，室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，反应液倒入水中，析出固体，过滤，滤饼用水冲洗。滤饼干燥得到目标化合物157-1(3.06g)。ESI-MS m/z :312[M+H]⁺。

[1246] 步骤2：化合物157-2的合成

[1247] 向100mL的三口烧瓶中，依次加入化合物157-1(3.06g,10.16mmol)，四氢呋喃(31.00mL)，氮气保护下降至-20℃再滴加入甲基溴化镁(9.48mL,3.00mol/L,28.45mmol)。滴毕，转0℃搅拌2小时。LC-MS监测反应完成，饱和NH₄Cl溶液淬灭，加入稀盐酸调至pH=4，搅拌10分钟。再用饱和NaHCO₃溶液调至pH=8，用乙酸乙酯萃取两次，有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物157-2(3.06g)。ESI-MS m/z :329[M+H]⁺。

[1248] 步骤3：化合物157-3的合成

- [1249] 向100mL的三口烧瓶中,依次加入157-2(2.16g,6.56mmol),三乙胺(22.8mL,164.04mmol), (S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钆(II)(0.04g,0.07mmol), 氮气保护下降至0℃滴加入甲酸(0.63mL,16.4mmol)。室温搅拌24小时。LC-MS监测反应完成,二氯甲烷萃取两次,有机层用饱和食盐水洗涤再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物157-3(1.76g)。ESI-MS m/z :331[M+H]⁺。
- [1250] 步骤4: 化合物157-4的合成
- [1251] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物157-3(0.8g,2.42mmol),二甲基亚砜(10.00mL),四氢呋喃(2.00mL),3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基-4-甲基苯磺酸盐(2.50g,7.25mmol)。0℃下分批加入叔丁醇钠(0.58g,6.04mmol),转室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中淬灭。乙酸乙酯萃取两次,饱和食盐水洗涤三次,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物157-4(1.03g)。ESI-MS m/z :503[M+H]⁺。
- [1252] 步骤5: 化合物157-5的合成
- [1253] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物157-4(1.03g,1.32mmol),四氢呋喃(10.00mL)。0℃下滴加入四丁基氟化铵(3.07mL,1.00mol/L,3.07mmol),反应升至50℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物157-5(0.56g)。ESI-MS m/z :389[M+H]⁺。
- [1254] 步骤6: 化合物157-6的合成
- [1255] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物157-5(560mg,1.44mmol),二氯甲烷(6.00mL),4-二甲氨基吡啶(17.58mg,0.14mmol),然后分批加入对甲苯磺酰氯(548.49mg,2.88mmol)和三乙胺(0.50mL,3.60mmol),室温搅拌4小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物157-6(690mg)。ESI-MS m/z :543[M+H]⁺。
- [1256] 步骤7: 化合物157-7的合成
- [1257] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物157-6(400mg,0.74mmol),M3(510mg,0.74mmol),甲苯(6.00mL),1,4-二氧六环(2.00mL),水(2.00mL),碳酸钾(254.31mg,1.84mmol),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物(60.1mg,0.07m

mol)。氮气置换三次，氮气保护下反应升至65℃搅拌3小时。LC-MS监测反应完成，乙酸乙酯萃取两次，饱和食盐水洗涤，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物157-7(428.00mg)。ESI-MS m/z : 516 $1/2[M+2H]^+$ 。

[1258] 步骤8: 化合物157-8的合成

[1259] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物157-7(420.00mg, 0.41mmol)，N,N-二甲基甲酰胺(5.00mL)，碳酸铯(265mg, 0.82mmol)，反应升至65℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，乙酸乙酯稀释反应液，依次用水，盐水洗涤三次，减压浓缩，经柱层析纯化得到目标化合物157-8(325.00mg)。ESI-MS m/z : 858 $[M+H]^+$ 。

[1260] 步骤9: 化合物157-9的合成

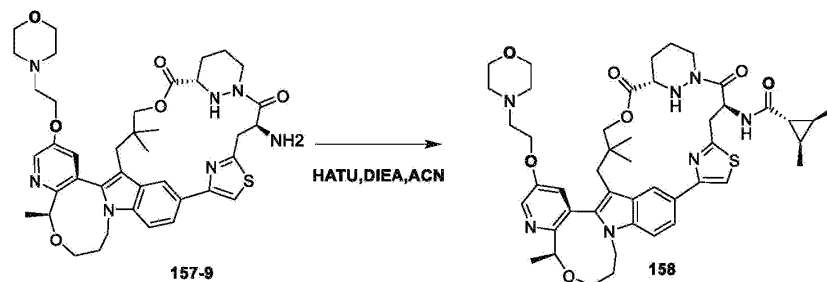
[1261] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入化合物157-8(160.00mg, 0.19mmol)，二氯甲烷(2.00mL)，盐酸(4M的二氧六环溶液)(2.00mL)，室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成，减压浓缩，粗产品直接用于下一步，得粗品化合物157-9(162.00mg)。ESI-MS m/z : 758 $[M+H]^+$ 。

[1262] 步骤10: 化合物157的合成

[1263] 向10mL的单口烧瓶中，依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(30.36mg, 0.22mmol)，乙腈(3.00mL)，0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(141.45mg, 0.37mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.15mL, 0.93mmol)，0℃搅拌10分钟。最后加入化合物157-9(162.00mg, 0.19mmol)，0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成，反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物157(55.70mg)。ESI-MS m/z : 876 $[M+H]^+$ 。

[1264] ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 8.59(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.57(s, 1H), 7.47(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.37(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.95(d, $J=4.0\text{Hz}$, 0.26H), 5.84(d, $J=4.1\text{Hz}$, 0.5H), 5.71(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1.24H), 4.45(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.36 - 4.25(m, 4H), 4.17(dd, $J=11.9, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.08(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 3.82 - 3.67(m, 7H), 3.51 - 3.47(m, 1H), 3.37(s, 5H), 2.89 - 2.75(m, 3H), 2.62(s, 4H), 2.52(d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 2.40(t, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 2.25(t, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 2.14 - 2.07(m, 1H), 2.01 - 1.75(m, 4H), 1.67 - 1.58(m, 1H), 1.50(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.24 - 1.10(m, 2H), 1.03(s, 3H), 0.42(s, 3H)。

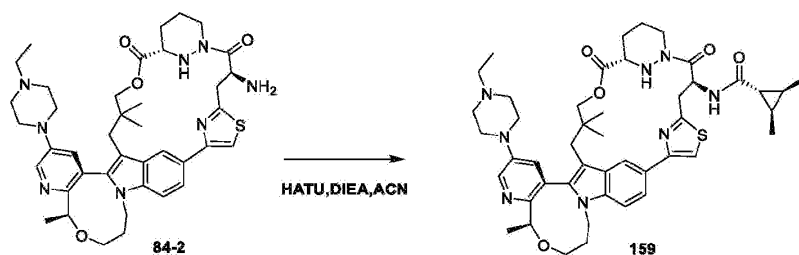
- [1265] 实施例158: 化合物((1R, 2R, 3S)-2,3-二甲基-N-((15S, 63S, 4S, Z)-15,10,10-三甲基-12-(2-吗啉乙氧基)-5,7-二氧化-18,19,61,62,63,63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]呋啉-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-吡嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



- [1266] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1R, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸(25.15mg,0.22mmol),乙腈(3.00mL),0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(141.45mg,0.37mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.15mL,0.93mmol),0℃搅拌10分钟。最后加入化合物157-9(160.00mg,0.19mmol),0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成,反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物158(58.10mg)。ESI-MS m/z :854[M+H]⁺。

- [1267] ¹H NMR(500MHz,MeOD) δ 8.56(s,1H),8.39(d,J=2.9Hz,1H),7.67(dd,J=8.6,1.5Hz,1H),7.53(s,1H),7.43(t,J=6.4Hz,1H),7.34(d,J=2.9Hz,1H),5.65(d,J=8.9Hz,1H),4.78(d,J=10.7Hz,1H),4.42(d,J=11.2Hz,1H),4.32-4.28(m,4H),4.17 - 4.00(m,2H),3.79 - 3.67(m,7H),3.45-3.40(m,1H),3.27-3.16(m,3H),2.85 - 2.71(m,3H),2.58(s,4H),2.52 - 2.41(m,1H),2.36(t,J=13.2Hz,1H),2.24-2.17(m,1H),1.97 - 1.75(m,3H),1.64 - 1.55(m,1H),1.47(d,J=8.9Hz,3H),1.41 - 1.26(m,3H),1.18 - 1.09(m,7H),1.00(s,3H),0.39(s,3H)。

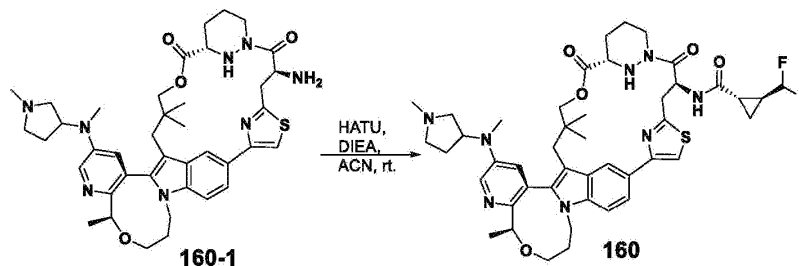
- [1268] 实施例159: 化合物(1R, 2R, 3S)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-乙基哌嗪-1-基)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧化-18,19,61,62, 63,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶嗪并[5,6-a]呋啉-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-吡嗪并环十一烷-4-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1269] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入(1R, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸(12.35mg,0.11mmol),乙腈(3.00mL),0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(68.59mg,0.18mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.07mL,0.45mmol),0℃搅拌10分钟。最后加入化合物84-2(70.00mg,0.09mmol),0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成,反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物159(32.40mg)。ESI-MS m/z :837[M+H]⁺。

[1270] ¹H NMR(500MHz,MeOD) δ 8.55(dJ=1.1Hz,1H),8.36(dJ=2.9Hz,1H),7.67(ddJ=8.6,1.4Hz,1H),7.54(s,1H),7.44(dJ=8.6Hz,1H),7.28(dJ=2.9Hz,1H),5.66(dJ=8.5Hz,1H),4.42-4.44(m,1H),4.30-4.28(m,2H),4.14(ddJ=12.3,5.4Hz,1H),4.06(ddJ=14.5,4.3Hz,1H),3.81-3.67(m,3H),3.43(dJ=15HZ, 1H),3.38-3.34(m,4H),3.26-3.23(m,2H),3.19(dJ=14.5Hz,1H),2.79-2.73(m,1H),2.70-2.63(m,4H),2.58-2.46(m,3H),2.40-2.35(m,1H),2.27-2.15(m,1H),1.97-1.88(m,2H),1.84-1.78(m,1H),1.66-1.55(m,1H),1.47(dJ=6.5Hz,3H),1.42-1.36(m,3H),1.18-1.12(m,9H),1.00(s,3H),0.41(s,3H)。

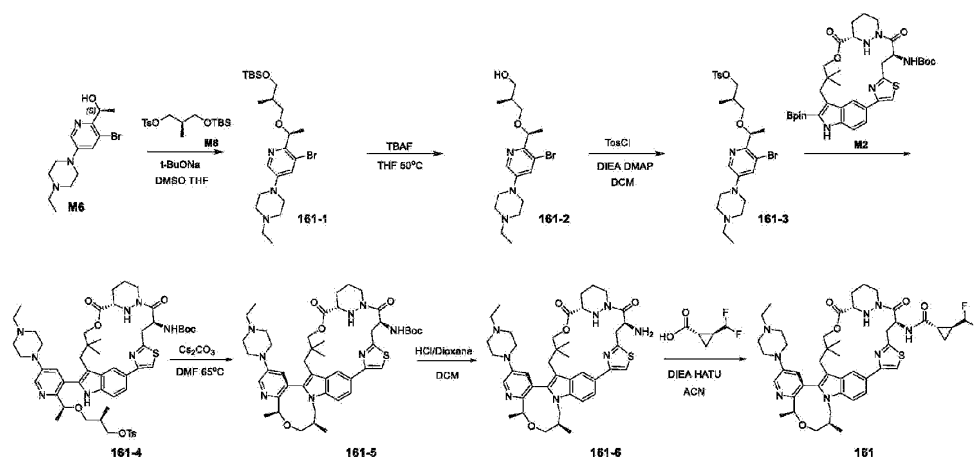
[1271] 实施例160: (1S,2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-三甲基-1²-(甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)-5,7-二氧代-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-八氢-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]噻唑并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪环萘-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1272] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(42mg)加入到25mL单口瓶中,称入HATU(88mg),N,N-二异丙基乙胺(0.26mL)和无水乙腈(5mL),室温下反应10min;室温下滴入预先游离的160-1(115mg)乙腈溶液(5mL),室温反应20min。反应结束后,直接浓缩,浓缩物经制备纯化(60%乙腈/水)得到目标化合物160(59.0mg,44.1%产率)。ESI-MS m/z :859.6[M+H]⁺。

[1273] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.57(dJ=13.8Hz,1H),8.35(s,1H),7.77(dJ=8.2Hz,1H),7.58(dJ=7.4Hz,1H),7.36-7.31(m,1H),7.29(dJ=10.8Hz,1H),7.01(s,1H),6.76(dJ=9.4Hz,1H),5.99-5.65(m,2H),4.86-4.71(m,2H),4.59(dJ=12.3Hz,1H),4.36(tdJ=12.1,3.1Hz,1H),4.22(dtJ=12.8,6.0Hz,2H),4.01(ddJ=18.8,8.4Hz,3H),3.86-3.71(m,4H),3.52-3.37(m,2H),3.32(tJ=10.8Hz,2H),3.25-3.09(m,3H),2.95(s,4H),2.89(dJ=9.5Hz,6H),2.69(tJ=11.5Hz,1H),2.48-2.21(m,7H),2.05-1.94(m,3H),1.89-1.81(m,4H),1.61(dJ=12.5Hz,2H),1.51(dJ=6.4Hz,3H),1.39(dJ=6.4Hz,1H),1.30(ddJ=18.9,14.5Hz,3H),1.15(dtJ=10.8,5.5Hz,1H),0.98(s,3H)。

[1274] 实施例161: 化合物(1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((15S, 18R, 63S, 4S, Z)-12-(4-乙基哌嗪-1-基)-15,18,10,10-四甲基-5,7-二氧代-18,19,61,62,64,65,66-八氢-15H, 17H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]呋啉-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1275] 步骤1: 化合物161-1的合成

- [1276] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入中间体M6(0.3g,0.95mmol),二甲基亚砜(5.00 mL),四氢呋喃(1.00mL),M8(1.03g,2.86mmol)。0℃下分批加入叔丁醇钠(0.23g,2.39mmol),转室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中淬灭。乙酸乙酯萃取两次,饱和食盐水洗涤三次,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物161-1(0.16g)。ESI-MS m/z :500[M+H]⁺。
- [1277] 步骤2: 化合物161-2的合成
- [1278] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物161-1(154mg,0.31mmol),四氢呋喃(3.00mL)。0℃下滴加入四丁基氟化铵(0.46mL,1.00mol/L,0.46mmol),反应升至50℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物161-2(119mg)。ESI-MS m/z :386[M+H]⁺。
- [1279] 步骤3: 化合物161-3的合成
- [1280] 向50mL的单口烧瓶中,依次加入化合物161-2(119mg,0.31mmol),二氯甲烷(3.00mL),4-二甲氨基吡啶(3.76mg,0.03mmol),然后分批加入对甲苯磺酰氯(117.44 mg,0.62mmol)和三乙胺(0.11mL,0.77mmol),室温搅拌4小时。LC-MS监测反应完成,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物161-3(150mg)。ESI-MS m/z :540[M+H]⁺。
- [1281] 步骤4: 化合物161-4的合成
- [1282] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物161-3(150mg,0.28mmol),M2(192.49mg,0.28mmol),甲苯(3.00mL),1,4-二氧六环(1.00mL),水(1.00mL),碳酸钾(95.89 mg,0.69mmol),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钪二氯甲烷络合物(22.7mg,0.03 mmol)。氮气置换三次,氮气保护下反应升至65℃搅拌3小时。LC-MS监测反应完成,乙酸乙酯萃取两次,饱和食盐水洗涤,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物161-4(256.00mg)。ESI-MS m/z :514 1/2[M+2H]⁺。
- [1283] 步骤5: 化合物161-5的合成
- [1284] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入化合物161-4(260.00mg,0.25mmol),N,N-二甲基甲酰胺(5.00mL),碳酸铯(165mg,0.51mmol),反应升至65℃搅拌1小时。LC-MS监测反应完成,乙酸乙酯稀释反应液,依次用水,盐水洗涤三次,减压浓缩,经柱层析纯化得到目标化合物161-5(200.00mg)。ESI-MS m/z :855[M+H]⁺。

[1285] 步骤6: 化合物161-6的合成

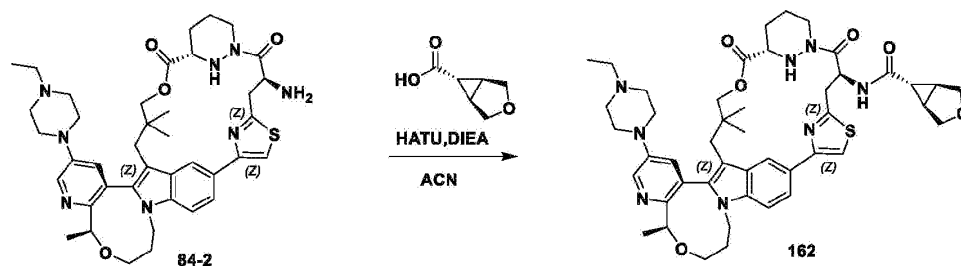
[1286] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入化合物161-5(200.00mg, 0.23mmol), 二氯甲烷(2.00mL), 盐酸(4M的二氧化六环溶液)(2.00mL), 室温搅拌1小时。LC-MS监测反应完成, 减压浓缩, 粗产品直接用于下一步, 得粗品化合物161-6(172.00mg)。ESI-MS m/z : 755[M+H]⁺。

[1287] 步骤7: 化合物161的合成

[1288] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入(1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙烷羧酸(37.21mg, 0.27mmol), 乙腈(3.00mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(173.45mg, 0.46mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.19mL, 1.14mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入化合物161-6(172.00mg, 0.23mmol), 0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成, 反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物161(68.00mg)。ESI-MS m/z : 873[M+H]⁺。

[1289] ¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 8.55(s, 1H), 8.35(d, J=2.7Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.6, 1.1Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.42(d, J=8.6Hz, 1H), 7.26(d, J=2.7Hz, 1H), 5.92(d, J=4.0Hz, 0.2H), 5.81(d, J=4.0Hz, 0.5H), 5.69(t, J=7.8Hz, 1.3H), 4.83(d, J=12.3Hz, 1H), 4.42(d, J=11.2Hz, 1H), 4.33 - 4.20(m, 2H), 3.93(d, J=12.1Hz, 1H), 3.86(dd, J=14.3, 5.0Hz, 1H), 3.75(q, J=10.0Hz, 2H), 3.44(d, J=14.8Hz, 1H), 3.38 - 3.35(m, 6H), 3.26(q, J=10.0Hz, 1H), 3.19(d, J=14.5Hz, 1H), 2.82 - 2.72(m, 1H), 2.66(s, 4H), 2.58 - 2.45(m, 4H), 2.23(d, J=10.2Hz, 1H), 2.11 - 2.05(m, 1H), 1.99 - 1.90(m, 1H), 1.87 - 1.73(m, 2H), 1.60(dt, J=12.6, 9.1Hz, 1H), 1.45(d, J=15.0Hz, 3H), 1.22 - 1.08(m, 6H), 0.99(s, 3H), 0.96(d, J=6.8Hz, 3H), 0.40(s, 3H)。

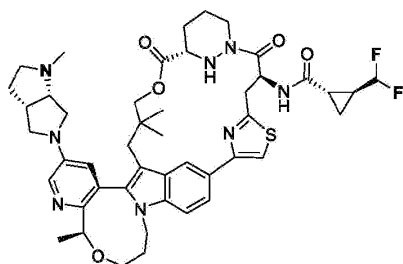
[1290] 实施例162: 化合物(3R, 4R, 5S)-N-((15S, 63S, 4S, Z)-12-(4-乙基哌嗪-1-基)-15, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧化代-18, 19, 61, 62, 63, 64, 65, 66-八氢-15H, 17H-8-氧代-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噁唑并[5, 6-a]吲哚-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环-4-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺的合成



[1291] 把化合物(1R,5S,6R)-3-氧杂环[3.1.0]己-6-羧酸(9.02mg,0.07mmol)溶到乙腈(2.00mL)中,在冰水浴下依次加入DIEA(0.10mL,0.59mmol)、HATU(33.50mg,0.09mmol),在冰水浴下反应10min后,再加入化合物84-2(50.00mg,0.06mmol)的乙腈(2.00mL)和DIEA(0.10mL,0.59mmol)溶液,在室温反应1h。浓缩干,送制备分离得化合物162(21.00mg, 41.13%)ESI-MS m/z :851.58, $[M+H]^+$ 。

[1292] ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 8.61(dJ=8.9Hz,1H),8.49(s,1H),8.41(dJ=2.8Hz,1H),7.81(s,1H),7.71(ddJ=8.6,1.4Hz,1H),7.49(dJ=8.6Hz,1H),7.21(dJ=2.5Hz,1H),5.51(t, J=9.3Hz,1H),5.09(dJ=12.2Hz,1H),4.28 - 4.19(m,2H),4.15(qJ=6.3Hz,1H),4.03(dd, J=11.9,4.7Hz,2H),3.84(ddJ=11.1,8.6Hz,2H),3.70 - 3.55(m,5H),3.37(s,1H),3.26(s,4H),3.19 - 3.09(m,2H),3.00(dJ=14.5Hz,1H),2.80 - 2.70(m,1H),2.47 - 2.24(m,5H),2.11(dJ=10.1Hz,1H),1.98(dddJ=11.1,10.1,5.2Hz,2H),1.92 - 1.88(m,1H),1.80(s,3H),1.66(tJ=3.1Hz,1H),1.57 - 1.45(m,1H),1.37(dJ=6.4Hz,3H),1.23(s,2H),1.03(tJ=7.1Hz,3H),0.95(s,3H),0.32(s,3H)。

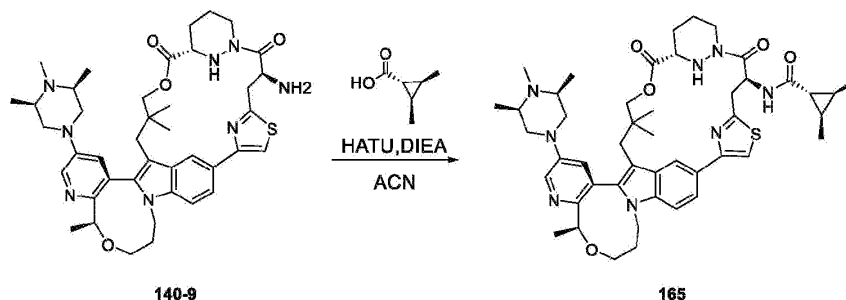
[1293] 实施例163: (1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1⁵, 10, 10-三甲基-1²-(3aS, 6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3, 4-b]吡咯-5(1H)-基)-5, 7-二氧代-1⁸, 1⁹, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁵, 6⁶-八氢-1⁵H, 17^H-8-氧杂-1(13, 15)-吡啶并[3', 2' : 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪环癸烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1294] ESI-MS m/z : 871.5[M+H]⁺。

[1295] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.58(s, 1H), 8.16(t, J =3.0Hz, 1H), 7.56(dd, J =8.6, 1.5Hz, 1H), 7.30(d, J =8.5Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 6.78(dd, J =12.3, 2.7Hz, 1H), 6.68(d, J =9.5Hz, 1H), 5.89(t, J =8.9Hz, 1H), 5.84(td, J =57.6, 3.0Hz, 1H), 4.59(d, J =11.4Hz, 1H), 4.35(td, J =12.2, 3.3Hz, 1H), 4.19(ddd, J =17.8, 9.3, 4.3Hz, 2H), 4.02(d, J =12.2Hz, 1H), 3.98(dd, J =14.4, 4.8Hz, 1H), 3.82(s, 2H), 3.80 - 3.72(m, 1H), 3.60 - 3.52(m, 1H), 3.49 - 3.24(m, 5H), 3.22 - 3.11(m, 3H), 3.03(dd, J =21.2, 13.9Hz, 2H), 2.69(dd, J =12.8, 10.2Hz, 1H), 2.51 - 2.40(m, 4H), 2.29 - 2.18(m, 3H), 1.97(dd, J =32.6, 16.2Hz, 3H), 1.86 - 1.79(m, 3H), 1.50(d, J =6.5Hz, 3H), 1.44(t, J =7.2Hz, 1H), 1.35 - 1.29(m, 3H), 1.17 - 1.12(m, 1H), 0.98(s, 3H), 0.88(t, J =6.9Hz, 1H), 0.42(d, J =2.1Hz, 3H).

[1296] 实施例165: 化合物(1r, 2R, 3S)-2, 3-二甲基-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1⁵, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧化-1²-((3S, 5R)-3, 4, 5-三甲基哌嗪-1-基)-1⁸, 1⁹, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁵, 6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]噻唑并[5, 6-a]呋喃-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪基-4-基)环丙基-1-甲酰胺的合成

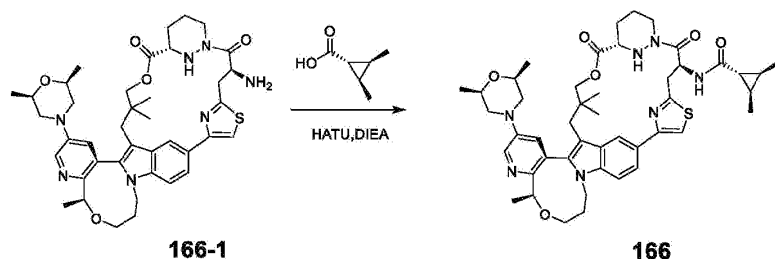


[1297] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入REL-(1R,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸 (18.15mg, 0.16mmol), 乙腈(2.00mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮

杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(60.46mg,0.16mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.17mL,1.06mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入化合物140-9(80.00mg,0.11mmol), 室温搅拌30分钟。LC-MS监测反应完成, 反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物165(33.5mg)。ESI-MS m/z :851.7[M+H]⁺。

[1298] ¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.58(s,1H),8.40(d,J=2.9Hz,1H),7.57(dd,J=8.6,1.4Hz,1H),7.30(d,J=8.5Hz,1H),7.28(s,1H),7.06(d,J=2.9Hz,1H),6.38(d,J=9.6Hz,1H),5.88(t,J=8.9Hz,1H),4.59(d,J=12.9Hz,1H),4.34(td,J=12.1,3.2Hz,1H),4.26 - 4.16(m,2H),4.04 - 3.96(m,2H),3.85 - 3.74(m,3H),3.52(t,J=10.4Hz,2H),3.44(d,J=14.8Hz,1H),3.31(td,J=12.4,2.9Hz,1H),3.20(d,J=14.4Hz,1H),3.11(dd,J=15.0,8.6Hz,1H),2.71 - 2.61 (m,3H),2.47 - 2.37(m,3H),2.33(s,3H),2.23(dd,J=17.3,9.9Hz,2H),2.04 - 1.91(m,3H),1.87 - 1.76(m,1H),1.51(d,J=6.4Hz,3H),1.46 - 1.39(m,1H),1.21 - 1.13(m,10H),1.09(d,J=6.2Hz,3H),0.97(s,3H),0.90(t,J=4.3Hz,1H),0.40(s,3H)。

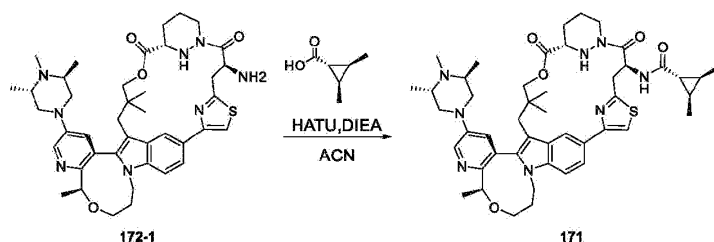
[1299] 实施例166: 化合物(1r,2R,3S)-N-((15S,63S,4S,Z)-12-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-15,10,10-三甲基-5,7-二氧化-18,19,61,62,63,64,65,66-八氢-15H,17H-8-氧代-1(13,15)-吡啶并[3',2': 7,8][1,5]噻唑并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪环萘烷-4-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1300] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入(1r,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸(32.31mg,0.28mmol), 乙腈(5.00mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(143.50mg,0.38mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.12mL,0.75mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入化合物166-1(140.00mg,0.19mmol), 0℃搅拌10分钟。LC-MS监测反应完成, 反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物166(60.9mg)。ESI-MS m/z :838.4[M+H]⁺。

[1301] ^1H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.52(d,J=1.4Hz,1H),8.33(d,J=2.9Hz,1H),7.51(dd,J=8.5,1.6Hz,1H),7.25(d,J=8.7Hz,1H),7.21(s,1H),7.01 - 6.98(m,1H),6.30(d,J=9.7Hz,1H),5.81(t,J=9.0Hz,1H),4.57 - 4.48(m,1H),4.27(td,J=12.0,3.3Hz,1H),4.20 - 4.09(m,2H),3.98 - 3.89(m,2H),3.78-3.67(m,5H),3.43(dd,J=10.2,1.9Hz,2H),3.38(d,J=15.0Hz,1H),3.24(td,J=12.4,3.5Hz,1H),3.15(d,J=14.4Hz,1H),3.01(dd,J=15.1,8.5Hz,1H),2.60(td,J=12.9,2.9Hz,1H),2.43(dd,J=22.0,10.5Hz,2H),2.34(d,J=14.4Hz,1H),2.30 - 2.20(m,1H),2.19 - 2.12(m,1H),1.95 - 1.87(m,2H),1.81 - 1.70(m,1H),1.55 - 1.48(m,1H),1.45(d,J=6.5Hz,3H),1.43 - 1.33(m,2H),1.19 - 1.18(m,7H),1.09(d,J=6.2Hz,3H),1.02(d,J=6.2Hz,3H),0.91(s,3H),0.34(s,3H).

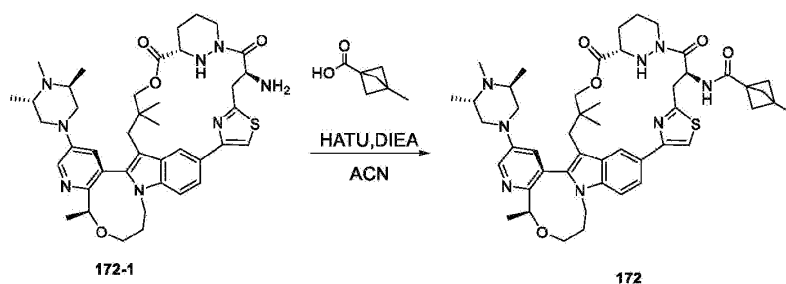
[1302] 实施例171: (1r,2R,3S)-2,3-二甲基-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1⁵,10,10-三甲基-5,7-二氧代-1²-(3S, 5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]氧杂氮并[5,6-a]吲哚-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-噻嗪并环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1303] 向10mL的单口烧瓶中,依次加入3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(21.62mg,0.19mmol),乙腈(3.00mL),0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(78.56mg,0.21mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.28mL,1.72mmol),0℃搅拌10分钟。最后加入化合物172-1(100.00mg,0.13mmol),室温搅拌30分钟。LC-MS监测反应完成,反应液直接经制备型薄层色谱纯化,得到目标化合物171(90.0mg)。ESI-MS m/z:426.4[M+2H]⁺/2。 ^1H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.57(d,J=1.3Hz,1H),8.39(d,J=2.9Hz,1H),7.58(dd,J=8.6,1.5Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),7.28(s,1H),7.05(d,J=2.9Hz,1H),6.41(d,J=9.6Hz,1H),5.89(t,J=8.9Hz,1H),4.59(m,1H),4.33(td,J=12.1,3.3Hz,1H),4.26 - 4.17(m,2H),4.00(d,J=12.2Hz,2H),3.85 - 3.73(m,3H),3.73 - 3.66(m,1H),3.44(d,J=14.8Hz,1H),3.38(m,2H),3.34 - 3.27(m,1H),3.21(d,J=14.5H

z), 3.14 - 3.07(m, 3H), 2.68(td, J = 12.9, 2.8 Hz, 1H), 2.52(s, 3H), 2.41(d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.21(m, 2H), 2.00 - 1.91(m, 2H), 1.87 - 1.74(m, 3H), 1.55 - 1.64(m, 2H), 1.51(d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.34 - 1.29(m, 1H), 1.21(d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.16(d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10(d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.98(s, 3H), 0.42(s, 3H).

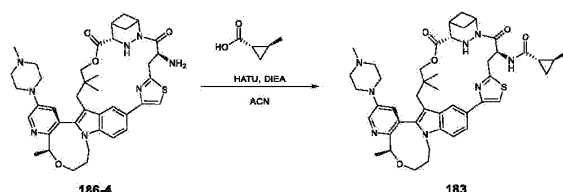
- [1304] 实施例172: 化合物3-甲基-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1⁵, 10, 10-三甲基-5, 7-二氧代-1²-(3S, 5S)-3, 4, 5-三甲基哌嗪-1-基)-1⁸, 1⁹, 6¹, 6², 6³, 6⁴, 6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-1(13, 15)-吡啶并[3', 2': 7, 8][1, 5]恶嗪并[5, 6-a]吡啶-2(4, 2)-噻唑-6(1, 3)-哒嗪并环十一烷-4-基)双环[1.1.1]戊-1-甲酰胺的合成



- [1305] 向10mL的单口烧瓶中, 依次加入3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(6.77mg, 0.05mmol), 乙腈(1.00mL), 0℃下加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(20.42mg, 0.05mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.06mL, 0.36mmol), 0℃搅拌10分钟。最后加入化合物172-1(27.00mg, 0.04mmol), 室温搅拌30分钟。LC-MS监测反应完成, 反应液直接经pre-HPLC纯化得到目标化合物172(12.0mg)。ESI-MS m/z: 863.1[M+H]⁺。

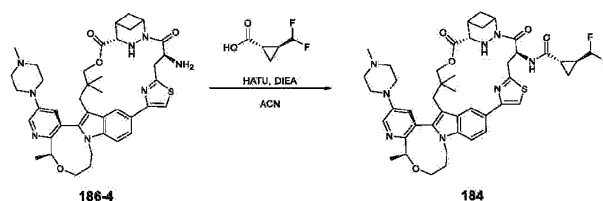
- [1306] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.59(s, 1H), 8.40(d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.54(m, 1H), 7.31(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.04(d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.34(d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.83(t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.57(d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.34(td, J = 12.0, 4.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.15(m, 2H), 4.05 - 3.95(m, 2H), 3.87 - 3.74(m, 3H), 3.46(d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.35 - 3.26(m, 2H), 3.20(d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.10(dd, J = 15.0, 8.5 Hz, 1H), 3.01(s, 4H), 2.72 - 2.63(m, 1H), 2.46 - 2.19(m, 6H), 2.03 - 1.90(m, 4H), 1.96(s, 6H), 1.51(d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.37 - 1.27(m, 7H), 1.22(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.42(s, 3H).

- [1307] 实施例183: (1S, 2S)-2-甲基-N-((1⁵S, 6⁴S, 4S, Z)-1⁵,10,10-三甲基-1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧杂-1⁸,1⁹-二氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-6²,6³-二氮杂-1(1³,1⁵)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶唑并[5,6-a]吡啶-2)-噻唑-6(2)-二环[3.1.1]庚烷环丙烷-1-甲酰胺的合成



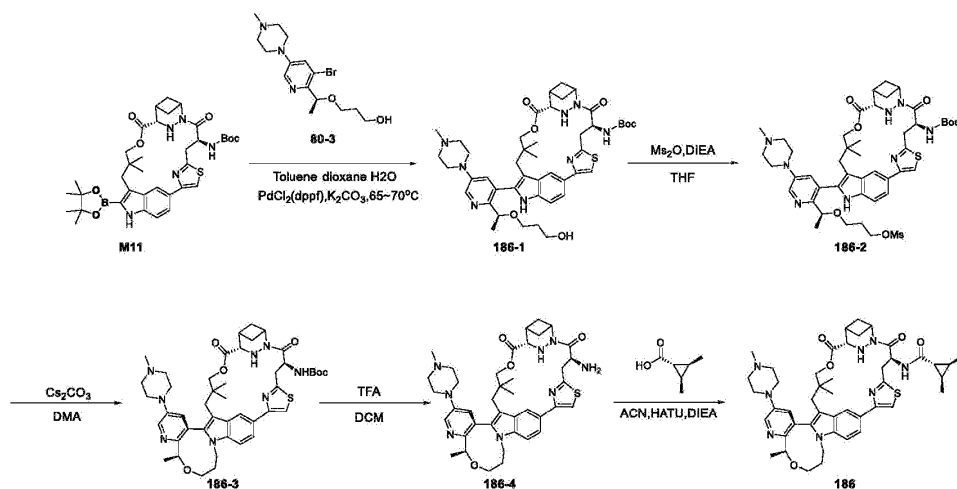
- [1308] 将化合物(1S,2S)-2-甲基环丙烷羧酸(3.52mg,0.04mmol)溶于ACN(1.00mL)中,降温至0℃,然后将DIPEA(0.03mL,0.16mmol)、HATU(20.61mg,0.05mmol)加入,0℃下反应15min,然后将化合物186-4(20.00mg,0.03mmol)加入,然后0℃反应0.5 h。LC-MS监测反应完成后,用制备色谱分离得到目标化合物183(13.8mg)。ESI-MS m/z : 821.38[M+H]⁺。 ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.55(d,J=9.0Hz,1H),8.41(dd,J=7.5,2.3Hz,2H),7.81(s,1H),7.71(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.49(d,J=8.6Hz,1H),7.21(d,J=3.0Hz,1H),5.92(d,J=11.1Hz,1H),5.33(t,J=8.2Hz,1H),4.74(d,J=11.1Hz,1H),4.50(q,J=5.0Hz,1H),4.14(t,J=6.5Hz,1H),4.03(dd,J=12.8,5.2Hz,2H),3.68-3.52(m,3H),3.26(s,5H),3.15(d,J=8.4Hz,2H),3.00(d,J=14.4Hz,1H),2.66(d,J=5.9Hz,1H),2.43(d,J=20.1Hz,7H),2.22(s,3H),2.16(t,J=9.9Hz,1H),1.64(t,J=9.4Hz,1H),1.50(s,1H),1.37(d,J=6.4Hz,3H),1.11(s,3H),1.08(d,J=1.8Hz,4H),0.93(s,3H),0.30(s,3H)。

- [1309] 实施例184: (1S, 2S)-2-(二氟甲基)-N-((1⁵S, 6⁴S, 4S, Z)-1⁵,10,10-三甲基-1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧杂-1⁸,1⁹-二氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-6²,6³-二氮杂-1(1³,1⁵)-吡啶并[3', 2': 7,8][1,5]恶唑并[5,6-a]吡啶-2)-噻唑-6(2)-二环[3.1]庚烷卤代丙烷-1-甲酰胺的合成



[1310] 将化合物(1S,2S)-2-(二氟甲基)甲基环丙烷羧酸(7.19mg,0.05mmol)溶于ACN(4.0 mL)中,降温至0℃,然后将DIPEA(0.04mL,0.24mmol)、HATU(30.87mg,0.08mmol)加入,0℃下反应15min,然后将化合物186-4(30.00mg,0.04mmol)加入,0℃反应0.5h。LC-MS监测反应完成后,反应液直接加入到30mL水淬灭反应,然后DCM(20mL*3)萃取,饱和氯化钠20mL*2洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓干得到目标产物粗品,粗品经柱层析(DCM: MeOH=97: 3~90: 10)分离得到目标化合物184(27.3mg)。ESI-MS m/z :853.45, $[M+H]^+$ 。 1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.90(d,J=9.0Hz,1H),8.48-8.39(m,2H),7.82(s,1H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),7.50(d,J=8.5Hz,1H),7.21(d,J=2.9Hz,1H),5.98-5.94(m,1H),5.84(d,J=5.0Hz,1H),5.36(t,J=8.3Hz,1H),4.74(d,J=11.1Hz,1H),4.53-4.46(m,1H),4.15(d,J=6.5Hz,1H),4.03(dd,J=13.0,5.3Hz,2H),3.69-3.54(m,4H),3.25(s,5H),3.14(t,J=7.7Hz,2H),3.00(d,J=14.4Hz,1H),2.66(d,J=5.9Hz,1H),2.45(t,J=5.3Hz,5H),2.38-2.31(m,2H),2.22(s,3H),2.16(t,J=9.5Hz,1H),2.09(q,J=5.9,5.4Hz,1H),1.81-1.75(m,3H),1.65(t,J=9.6Hz,2H),1.37(d,J=6.4Hz,3H),1.09(dt,J=16.3,5.7Hz,4H),0.93(s,3H).

[1311] 实施例186: (1r, 2R, 3S)-2,3-二甲基-N-((1⁵S,6⁴S,4S,Z)-1⁵,10,10-三甲基-1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧化-1⁸,1⁹-二氢-1⁵H,1⁷H-8-氧杂-6²,6³-二氮杂-1(13,15)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]恶唑并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(2,4)-双环[3.1.1]庚烷十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



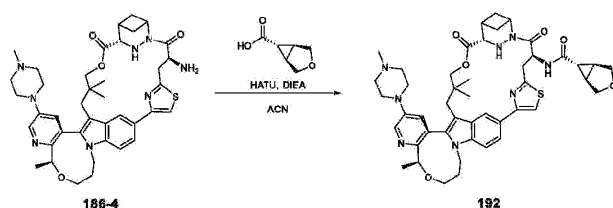
[1312] 步骤1: 化合物186-1的合成

- [1313] 将化合物80-3(42.67mg, 0.12mmol)、M11(80.00mg, 0.11mmol)、PdCl₂(dppf)(8.34mg, 0.01mmol)、K₂CO₃(47.02mg, 0.34mmol)加入到甲苯(4.50mL)、1,4-二氧六环(1.00mL)和水(1.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 70℃反应3h。反应结束后向反应液中加入30mL水淬灭反应, 然后DCM 30mL萃取三次, 饱和氯化钠30mL洗涤两次, 合并有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到目标化合物186-1(95.00mg, 白色固体)。ESI-MS m/z:858.22[M+H]⁺。
- [1314] 步骤2: 化合物186-2的合成
- [1315] 向100mL三口烧瓶中, 依次加入186-1(95.00mg, 0.11mmol), N,N-二异丙基乙胺(0.05mL, 0.33mmol), THF(3.00mL), 氮气保护, 冰水浴条件下, 缓慢加入甲烷磺酸酐(25.08mg, 0.14mmol), 然后回温至室温反应3h。LC-MS监测反应完成后, 直接将反应液中缓慢加入到20.00mL淬灭反应, 然后DCM 50mL*3萃取, 合并有机相饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩干得到化合物186-2(100.00mg, 淡黄色固体)。ESI-MS m/z:936.21[M+H]⁺。
- [1316] 步骤3: 化合物186-3的合成
- [1317] 将化合物186-2(100.00mg, 0.11mmol)、Cs₂CO₃(104.49mg, 0.32mmol)加入到DMA(10.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 65℃反应2h。反应结束后向反应液中加入50mL水淬灭反应, 然后DCM 40mL萃取三次, 饱和氯化钠30mL洗涤四次, 合并有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到目标化合物186-3(65.00mg, 淡黄色固体)。ESI-MS m/z:840.22[M+H]⁺。
- [1318] 步骤4: 化合物186-4的合成
- [1319] 将化合物186-3(65.00mg, 0.08mmol)加入到DCM(3.00mL)中, 然后N₂保护条件下, 冰水浴条件下, 缓慢加入三氟乙酸(1.50mL), 回温至室温反应1h。反应结束后反应液浓缩得到粗品, 反应液加入饱和碳酸氢钠调节pH至8~9, 然后DCM 15mL*3萃取, 饱和氯化钠洗涤, 有机相合并无水硫酸钠干燥, 过滤浓干得到目标产物186-4(50.00mg, 淡黄色固体)。ESI-MS m/z:739.25[M+H]⁺。
- [1320] 步骤5: 化合物186的合成
- [1321] 将化合物REL-(1R,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(10.00mg,0.09mmol)溶于乙腈(1.00mL)中, 降温至0℃, 然后将DIPEA(0.07mL,0.41mmol)、HATU(51.48m

g, 0.14mmol)加入, 0℃下反应15min, 然后将化合物186-4(50.00mg, 0.07mmol)加入, 0℃反应0.5h。LC-MS监测反应完成后, 用制备色谱分离得到目标化合物186(26.90mg)。ESI-MS m/z : 835.38[M+H]⁺。

[1322] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.45-8.38(m, 3H), 7.81(s, 1H), 7.71(dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 7.49(d, J=8.6Hz, 1H), 7.21(d, J=2.9Hz, 1H), 5.90(d, J=11.1Hz, 1H), 5.36-5.28(m, 1H), 4.73(d, J=11.1Hz, 1H), 4.50-4.47(m, 1H), 4.15(q, J=6.4Hz, 1H), 4.05-4.01(m, 2H), 3.68-3.53(m, 3H), 3.29-3.23(m, 5H), 3.16-3.12(m, 2H), 3.00(d, J=14.5Hz, 1H), 2.67-2.63(m, 1H), 2.47-2.43(m, 8H), 2.36-2.31(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.15(t, J=9.8Hz, 1H), 1.82-1.76(m, 1H), 1.63(t, J=9.4Hz, 1H), 1.37(d, J=6.4Hz, 3H), 1.11-1.06(m, 7H), 0.93(s, 3H), 0.31(s, 3H)。

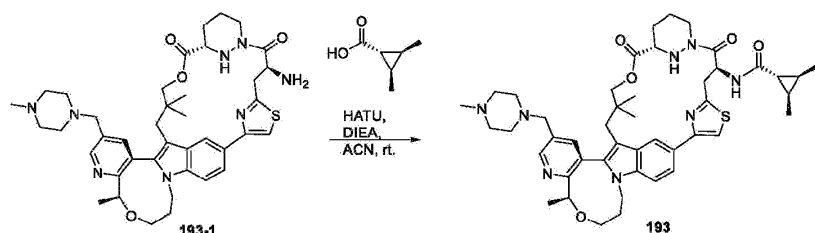
[1323] 实施例192: (1R, 5S, 6r)-N-((1⁵S, 6⁴S, 4S, Z)-1⁵, 10, 10-三甲基-1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-5, 7-二氧杂-1⁸, 1⁹-二氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-6², 6³-二氮杂-1(1³, 1⁵)-吡啶并[3', 2':7, 8][1, 5]恶唑啉并[5, 6-a]吲哚-2)-噻唑-6(2)-双环[3.1.1]庚烷环基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺的合成



[1324] 将化合物(1R, 5S, 6r)-rel-3-氧杂环[3.1.0]正己烷-6-羧酸(7.89mg, 0.06mmol)溶于ACN(4.00mL)中, 降温至0℃, 然后将DIPEA(0.05mL, 0.28mmol)、HATU(36.05mg, 0.09mmol)加入, 0℃下反应15min, 然后将化合物186-4(35.00mg, 0.05mmol)加入, 0℃反应0.5h。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接加入到30mL水淬灭反应, 然后DCM 20 mL*3萃取, 饱和氯化钠20mL*2洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓干得到目标产物粗品, 粗品经柱层析(DCM: MeOH=97: 3~90: 10)分离得到目标化合物192(36.8mg)。ESI-MS m/z : 849.36, [M+H]⁺。 ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.61(d, J=8.9Hz, 1H), 8.42(d, J=4.4Hz, 2H), 7.82(s, 1H), 7.72(d, J=8.5Hz, 1H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 5.94(d, J=11.1Hz, 1H), 5.32(t, J=8.2Hz, 1H), 4.73(d, J=11.1Hz, 1H), 4.49(q, J=5.0Hz, 1H), 4.17(q, J=6.6Hz, 1H), 3.84(dt, J=13.5, 6.7Hz, 2H), 3.

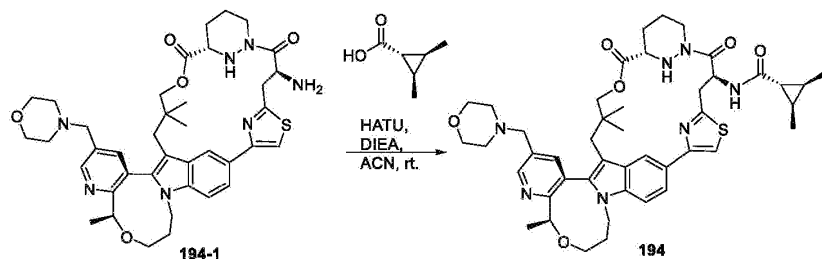
6.9–3.52(m, 11H), 3.17–3.10(m, 7H), 3.00(d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.65(d, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.42(d, $J=14.4$ Hz, 3H), 2.15(d, $J=9.9$ Hz, 1H), 1.99(s, 3H), 1.91(s, 2H), 1.66(t, $J=3.5$ Hz, 2H), 1.38(d, $J=6.3$ Hz, 4H), 1.17(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.93(s, 3H).

[1325] 实施例193: (1r, 2R, 3S)-2,3-二甲基-N-((1⁵S, 6³S, 4S, Z)-1⁵,10,10-三甲基-12-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5,7-二氧杂-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-1(1³,1⁵)-吡啶并[3':7,8][1,5]恶唑并[5-a]吡啶-2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪基环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成

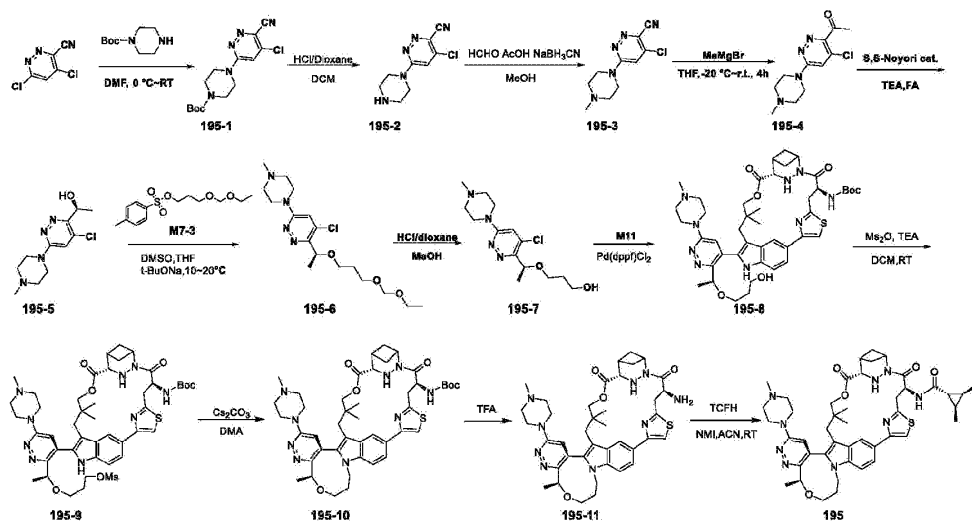


[1326] 将化合物REL-(1R,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(33.9mg)加入到25mL单口瓶中, 加入HATU(112.9mg), N,N-二异丙基乙胺(0.15ml)和无水乙腈(2mL), 室温下反应10min, 然后加入193-1(以中间体M12为原料合成193-1, 参考化合物186的合成步骤)(110mg)乙腈溶液(2mL), 室温反应15min。反应结束后, 直接浓缩, 浓缩物经制备纯化得到目标化合物193(71.1mg)。ESI-MS m/z : 837.44[M+H]⁺。

[1327] 实施例194: (1r,2R,3S)-2,3-二甲基-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-三甲基-1²-(吗啉代甲基)-5,7-二氧代-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-八氢-1⁵H,1⁷H-8-氧杂-1(1³,1⁵)-吡啶并[3',2': 7,8][1,5]噻唑并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪环十一烷-4-基)环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1329] 实施例195: (1r, 2R, 3S)-2,3-二甲基-N-((1⁵S, 6⁴S, 4S, Z)-1⁵,10,10-三甲基-1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧杂-1⁸,1⁹-二氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-6²,6³-二氮杂-1(1³,1⁵)-哒嗪[4', 3': 7,8][1,5]氧杂氮基[5,6-a]吡啶-2)-噻唑-6(2)-二环[3.1.1]庚烷环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1330] 步骤1: 化合物195-1的合成

- [1331] 将化合物4,6-二氯哒嗪-3-腈(5g,28.74mmol)溶于DMF(100mL),将温度降至0℃,加入1-Boc-哌嗪(5.35g,28.74mmol)和N,N-二异丙基乙胺(7.34g,57.48mmol),加完继续在0℃下反应,反应完全后,使用饱和氯化铵淬灭反应液,使用EA萃取两遍,饱和食盐水洗两遍,无水硫酸钠干燥,过滤旋干,通过柱层析纯化得到化合物195-1(2.15g)(极性较小为产物,极性较大的为异构体,过柱分离)。ESI-MS m/z:324.31[M+H]⁺。
- [1332] 步骤2: 化合物195-2的合成
- [1333] 将化合物195-1(2.05g,6.33mmol)溶于二氯甲烷(20mL),加入盐酸(4M in dioxane,15mL),加完后室温下反应,检测反应完全后,直接旋干得到化合物195-2(1.42g)。ESI-MS m/z:224.16[M+H]⁺。
- [1334] 步骤3: 化合物195-3的合成
- [1335] 将化合物195-2(1.42g,6.35mmol)溶于甲醇(20mL),加入三乙胺(2.65mL,19.05mmol)游离化合物,接着加入甲醛水溶液37%(5.15g,37%,63.49mmol)和乙酸(1.82mL,31.74mmol),最后加入NaBH₃CN/氰基硼氢化钠(1.20g,19.05mmol),在室温下反应0.5h。反应完全后,使用饱和氯化铵淬灭,DCM萃取两遍,通过柱层析纯化得到化合物195-3(1.25g)。ESI-MS m/z:238.18[M+H]⁺。
- [1336] 步骤4: 化合物195-4的合成
- [1337] 将化合物195-3(1.25g,3.49mmol)溶于四氢呋喃(15mL),N₂保护下,将温度降至-20℃,缓慢滴加甲基溴化镁(3.49mL,3.00mol/L,10.48mmol),加完在室温下反应完全后,将反应液加入到冰的稀盐酸中,PH=3-4,搅拌十分钟,亚胺中间体全部变成酮,用饱和碳酸钠调PH=9,使用EA萃取两遍,干燥过滤旋干,通过柱层析纯化,得到化合物195-4(0.45g)。ESI-MS m/z:255.19[M+H]⁺。
- [1338] 步骤5: 化合物195-5的合成
- [1339] 将化合物195-4(0.45g,1.75mmol)溶于三乙胺(6mL),加入(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钆(II)(44mg,0.07mmol)和FA/甲酸(0.32g,7mmol),在室温下反应6h。反应完全后,直接拌硅胶,通过柱层析进行纯化,得到化合物195-5(0.26g)。ESI-MS m/z:257.31[M+H]⁺。
- [1340] 步骤6: 化合物195-6的合成

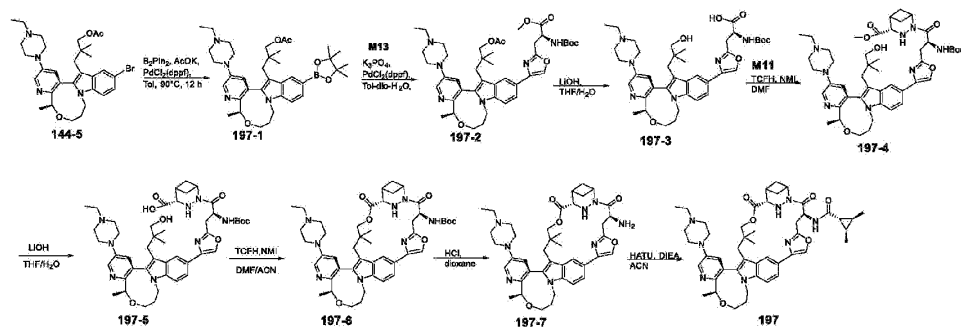
- [1341] 将化合物195-5(260mg,1.01mmol), 化合物M7-3(584mg,2.03mmol)溶于二甲亚砜(5mL)和四氢呋喃(1mL), 将温度降至0℃, 加入叔丁醇钠(195mg,2.03mmol), 然后恢复室温反应3h。反应完全后, 将温度降至0℃, 使用饱和氯化铵淬灭, 使用EA萃取两遍, 饱和食盐水洗三遍, 干燥过滤旋干, 粗品直接用于下一步, 得到化合物195-6(377mg)。ESI-MS m/z:373.39[M+H]⁺。
- [1342] 步骤7: 化合物195-7的合成
- [1343] 将化合物195-6(300mg,0.61mmol)溶于甲醇(3mL), 加入盐酸(4M in dioxane)(3mL), 在室温下反应10分钟。反应完全后, 将反应液降至0℃, 使用饱和碳酸氢钠游离化合物, 使用EA萃取, 饱和食盐水洗一遍, 通过柱层析进行纯化, 得到化合物195-7(121mg)。ESI-MS m/z:315.35[M+H]⁺。
- [1344] 步骤8: 化合物195-8的合成
- [1345] 将化合物195-7(95mg, 0.3mmol), M11(214mg, 0.3mmol), Cata Cxium A Pd₃ (22mg, 0.03mmol), 磷酸钾(193mg, 0.91mmol)溶于1,4-二氧六环(3mL), 水(0.30 mL), 氮气置换后80℃反应2h。反应完全后, 直接硅胶拌样, 通过柱层析进行纯化, 得到化合物195-8(195mg)。ESI-MS m/z:858.53[M+H]⁺。
- [1346] 步骤9: 化合物195-9的合成
- [1347] 将化合物195-8(195mg,0.23mmol)溶于四氢呋喃(4mL), 加入N,N-二异丙基乙胺(149mg,1.15mmol), 最后加入甲烷磺酸酐(80mg,0.46mmol), 加完在室温下反应。反应完全后, 使用EA和水稀释反应液, EA萃取一遍, 饱和食盐水洗涤, 干燥过滤旋干, 得到化合物195-9(226mg)。ESI-MS m/z:936.50[M+H]⁺。
- [1348] 步骤10: 化合物195-10的合成
- [1349] 将化合物195-9(226mg,0.24mmol)溶于DMA/N,N-二甲基乙酰胺(3mL), 加入碳酸铯(234mg,0.72mmol), 加完在60℃反应2h。反应完全后, 使用EA和水稀释反应液, EA萃取一遍, 饱和食盐水洗三遍, 通过柱层析纯化得到化合物195-10(130mg)。ESI-MS m/z:840.52[M+H]⁺。
- [1350] 步骤11: 化合物195-11的合成
- [1351] 将化合物195-10(130mg,0.16mmol)溶于DCM/二氯甲烷(2mL), 加入TFA/三氟乙酸(1mL), 在室温下反应0.5h。反应完全后, 将反应液旋干, 使用EA和水溶

解，饱和碳酸氢钠游离化合物，EA萃取两遍，饱和食盐水洗一遍，干燥过滤旋干，得到化合物195-11(100mg)，直接用于下一步。ESI-MS m/z : 740.46[M+H]⁺。

[1352] 步骤12: 化合物195的合成

[1353] 将化合物195-11(100mg, 0.14mmol)，REL-(1R,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(23.14mg, 0.20mmol)，溶于乙腈(4mL)，加入N-甲基咪唑(55.46mg, 0.68mmol)，最后加入N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(56.87mg, 0.20mmol)，加完后室温反应10分钟。反应液使用饱和氯化铵淬灭，用EA萃取两遍，饱和食盐水洗两遍，无水硫酸钠干燥过滤旋干，制备纯化得到化合物195(71.3mg)。ESI-MS m/z : 836.52[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.42-8.44(m, 2H), 7.84(s, 1H), 7.75(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.53(d, J=8.5Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 5.91(d, J=11.0Hz, 1H), 5.33-5.30(m, 1H), 4.73(d, J=11.0Hz, 1H), 4.51-4.48(m, 1H), 4.27(q, J=6.5Hz, 1H), 4.09-4.05(m, 2H), 3.69-3.60(m, 6H), 3.56(d, J=10.5Hz, 1H), 3.26(d, J=14.5Hz, 1H), 3.21-3.18(m, 1H), 3.15-3.11(m, 1H), 3.00(d, J=14.5Hz, 1H), 2.67-2.64(m, 1H), 2.52-2.51(m, 1H), 2.44-2.42(m, 5H), 2.37-2.32(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.17-2.13(m, 1H), 1.88-1.83(m, 1H), 1.65-1.61(m, 1H), 1.49(d, J=6.5Hz, 3H), 1.26-1.23(m, 1H), 1.18-1.14(m, 2H), 1.10(d, J=6.5Hz, 3H), 1.07(d, J=5.5Hz, 3H), 0.95(s, 3H), 0.32(s, 3H)。

[1354] 实施例197: (1r,2R,3S)-N-((1⁵S,6⁴S,4S,Z)-1²-(4-乙基哌嗪-1-基)-1⁵,10,10-三甲基-5,7-二氧化-1⁸,1⁹-二氢-1⁵H,1⁷H-8-氧杂-6²,6³-二氮杂-1(1³,1⁵)-吡啶并[3',2':7,8][1,5]噻唑并[5,6-a]吡啶-2(4,2)-噻唑-6(2,4)-双环[3.1.1]庚环十一烷-4-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1355] 步骤1: 化合物197-1的合成

- [1356] 于100mL三口瓶中分别称入化合物144-5(500mg), B₂Pin₂(320mg), Pd(dppf)Cl₂(104mg), 乙酸钾(246mg), 加入甲苯(20mL), N₂置换3次, 升温, 90℃反应8h。反应结束后, 向反应液中加入EA和水, 萃取, 水相继续使用EA萃取2次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化(DCM:MeOH=10:1)得目标化合物197-1(525g, 97.3%产率)。ESI-MS m/z: 645.4[M+H]⁺。
- [1357] 步骤2: 化合物197-2的合成
- [1358] 于100mL两口瓶中分别称入化合物197-1(410mg), M13(630mg), Pd(dppf)Cl₂(70mg), 磷酸钾(405mg), 加入甲苯(10mL)、1,4-二氧六环(3mL)和水(3mL), N₂置换3次, 升温至70℃反应24h。反应结束后, 向反应液中加入EA和水, 萃取, 水相继续使用EA萃取2次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化(DCM:MeOH=10:1)得目标化合物197-2(318mg, 63.6%产率)。ESI-MS m/z: 787.4[M+H]⁺。
- [1359] 步骤3: 化合物197-3的合成
- [1360] 将中间体197-2(318mg)加入到100mL单口瓶中, 称入氢氧化锂(24mg)和THF(10mL)及水(2.5mL), 于25℃反应12h。反应结束后, 加饱和食盐水(20mL)稀释, EA萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩得目标化合物粗品197-3(323mg, 110%产率)。ESI-MS m/z: 731.1[M+H]⁺。
- [1361] 步骤4: 化合物197-4的合成
- [1362] 将中间体197-3(323mg)和M11(143mg)加入到50mL单口瓶中, 加无水DMF(15mL); 氮气保护降至0℃加NMI(208 μL)及TCFH(161mg), 0℃反应15min。反应结束后, 加水(150mL)稀释, EA萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化(DCM:MeOH=9:1)得目标化合物197-4(239mg, 62.4%产率)。ESI-MS m/z: 870.2[M+H]⁺。
- [1363] 步骤5: 化合物197-5的合成
- [1364] 将中间体197-4(239mg)加入到50mL单口瓶中, 称入氢氧化锂(16.5mg)和THF(10mL)及水(2.5mL), 于0℃反应0.5h。反应结束后, 加饱和氯化铵水溶液(15mL)调至中性, EA萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩得目标化合物197-5(227mg, 97%产率)。ESI-MS m/z: 854.5[M+H]⁺。

[1365] 步骤6: 化合物197-6的合成

[1366] 将NMI(230 μ L)和无水ACN(20mL)加入到50mL单口瓶中, 氮气保护降至0°C, 加TCFH(300mg), 转25°C反应15min; 滴加5mL无水DMF溶解的中间体197-5(227mg), 室温反应0.5h; 反应结束后, 加水(200mL)稀释, EA萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩得目标化合物197-6(529mg, >100%产率, 含DMF)。ESI-MS m/z : 837.2[M+H]⁺。

[1367] 步骤7: 化合物197-7的合成

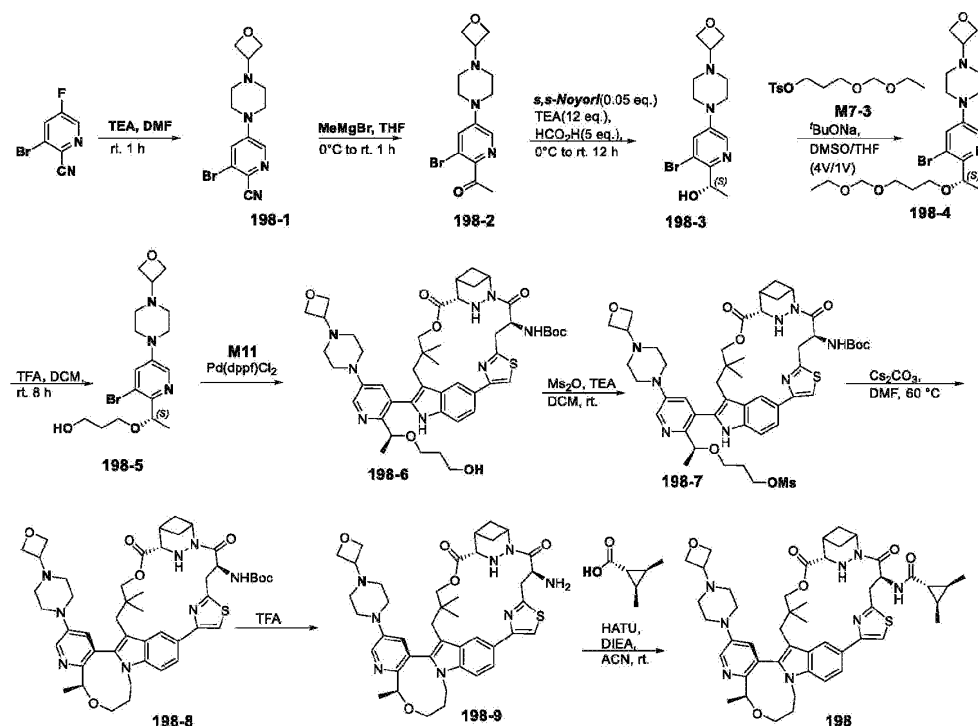
[1368] 将中间体197-6(529mg)加入到50mL单口瓶中, 加入无水DCM和氯化氢的二氧六环溶液(4N)各10mL, 于室温反应1h。反应结束后, 直接减压浓缩得目标化合物的盐酸盐197-7(282mg, 120%产率)。ESI-MS m/z : 737.1[M+H]⁺。

[1369] 步骤8: 化合物197的合成

[1370] 将REL-(1R,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(66mg)加入到100mL单口瓶中, 称入HATU(175mg), N,N-二异丙基乙胺(0.31mL)和无水乙腈(25mL), 室温下反应10min; 室温下滴入预先游离的197-7(282mg)乙腈溶液(10mL), 室温反应15min。反应结束后, 直接浓缩, 浓缩物经制备TLC纯化(二氯甲烷/7M的氨甲醇=13:1)得到目标化合物197(71mg, 22.3%产率)。ESI-MS m/z : 833.7[M+H]⁺。

[1371] ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 8.45(d, J=8.7Hz, 1H), 8.41 - 8.38(m, 1H), 8.34(s, 1H), 8.18(d, J=1.4Hz, 1H), 7.48(d, J=1.5Hz, 2H), 7.22(d, J=2.8Hz, 1H), 5.84(d, J=10.9Hz, 1H), 5.32(dd, J=8.5, 4.2Hz, 1H), 4.83(d, J=10.9Hz, 1H), 4.49(d, J=5.1Hz, 1H), 4.15-4.10(m, 1H), 4.06 - 3.98(m, 2H), 3.64 - 3.56(m, 2H), 3.48(d, J=10.8Hz, 1H), 3.27-3.23(m, 4H), 3.17 - 3.11(m, 1H), 2.99-2.97(m, 3H), 2.69-2.65(m, 1H), 2.53-2.50(m, 5H), 2.42(d, J=14.5Hz, 1H), 2.37-2.34(m, 2H), 2.33 - 2.29(m, 1H), 2.28-2.24(m, 1H), 2.08(t, J=9.8Hz, 1H), 1.83-1.77(m, 1H), 1.61(t, J=9.4Hz, 1H), 1.37(d, J=6.2Hz, 3H), 1.24(d, J=7.0Hz, 1H), 1.16-1.13(m, 2H), 1.10 - 1.06(m, 3H), 1.06-1.04(m, 3H), 1.03-1.00(m, 3H), 0.96(s, 3H), 0.31(s, 3H)。

[1372] 实施例198: (2R, 3S)-2,3-二甲基-N-((1⁵S, 6⁴S, 4S, Z)-1⁵,10-三甲基-1²-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-5,7-二氧杂-1⁸,1⁹-二氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-6²,6³-二氮杂-1(1³,1⁵)-吡啶并[3', 2': 7,8][1,5]恶唑并[5,6-a]吡啶-2)-噻唑-6(2)-二环[3.1]庚烷环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1373] 步骤1: 化合物198-1的合成

[1374] 将化合物5-溴-3-氟-2-吡啶甲腈(3.0g)加入到100mL单口瓶中, 加入无水DMF (20mL), 分别加入TEA(8mL)和1-(3-氧杂环丁基)哌嗪(2.33g), 室温反应0.5h。反应结束后, 加入水(200mL)析出, 搅拌0.5h, 抽滤得滤饼, 干燥得目标化合物198-1(4.65g, 96.8%产率)。ESI-MS m/z : 322.2[M+H]⁺。

[1375] 步骤2: 化合物198-2的合成

[1376] 将中间体198-1(2.65g)和无水THF(50mL)加入到250mL三口瓶中, N₂保护下降至0℃, 缓慢滴入MeMgBr(3M in THF, 10mL), 升至室温反应1h。反应结束后, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(50mL), 室温搅拌过夜; 反应完全, 加50mL EA萃取, 收集有机相, 水相用EA(30mL)萃取两次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得目标化合物198-2(2.82g)。ESI-MS m/z : 340.4[M+H]⁺。

[1377] 步骤3: 化合物198-3的合成

[1378] 将中间体198-2(2.82g)加入到50mL两口瓶中, 加入TEA(14mL)和s,s-Noyori catalyst(0.26g), N₂保护下降至0℃, 缓慢滴入甲酸(1.6mL), 室温反应12h。反应结束后, 向反应液中加入乙酸乙酯(50mL)和水(50mL), 萃取, 收集有机相, 水相继续

使用乙酸乙酯(25mL)萃取两次,收集并合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩得到目标化合物198-3(2.75g,97%产率)。ESI-MS m/z :342.1[M+H]⁺。

[1379] 步骤4: 化合物198-4的合成

[1380] 反应瓶中分别称入198-3(2.56g), M7-3(5.4g)和DMSO/THF(20mL/5mL), N₂保护下降至10℃; 加^tBuONa(2.16g), 室温反应1.0h; 反应完全, 降至10℃, 加水(100mL)稀释, EA萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得198-4(3.26g,95.3%产率)。ESI-MS m/z :458.6[M+H]⁺。

[1381] 步骤5: 化合物198-5的合成

[1382] 将中间体198-4(3.26g)加入到50mL单口瓶中, 加入无水DCM(50mL)和TFA(10mL), 室温反应3.0h。反应结束, 减压浓缩干, 残余物加饱和碳酸氢钠水溶液调碱, EA萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩得红色油状物粗品198-5(3.58g)。ESI-MS m/z :401.3[M+H]⁺。

[1383] 步骤6: 化合物198-6的合成

[1384] 于100mL两口瓶中分别称入化合物198-5(231mg), M11(136mg), Pd(dppf)Cl₂(21mg), 碳酸钾(80mg), 加入甲苯(10mL)、1,4-二氧六环(3mL)和3mL水, N₂置换3次, 升温至65℃反应5h。反应结束后, 向反应液中加入EA和水各20mL, 萃取, 水相继续使用EA萃取2次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得目标化合物198-6(337mg)。ESI-MS m/z :899.5[M+H]⁺。

[1385] 步骤7: 化合物198-7的合成

[1386] 将中间体198-6(337mg)加入到50mL三口瓶中, 加入无水DCM(10mL)和TEA(0.3mL), 氮气保护室温反应, 滴入甲磺酸酐(105mg)的ACN溶液(1mL)。反应结束, 加饱和食盐水溶液稀释, DCM/MeOH(10:1)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩得目标化合物198-7(380mg)。ESI-MS m/z :977.5[M+H]⁺。

[1387] 步骤8: 化合物198-8的合成

[1388] 将中间体198-7(380mg)加入到50mL单口瓶中, 加入Cs₂CO₃(380mg)和无水DMF(14mL), N₂保护于60℃反应1h。反应结束后, 加水(140mL)稀释, EA萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品198-8(410mg)。ESI-MS m/z :881.2[M+H]⁺。

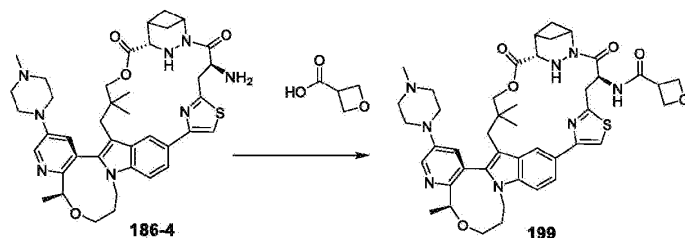
[1389] 步骤9: 化合物198-9的合成

[1390] 化合物198-8(410mg)加入到25mL单口瓶中, 加入无水DCM(11mL)和TFA(4mL), 室温反应0.5h。反应结束后, 减压浓缩干, 残余物加饱和碳酸氢钠调碱, DCM/MeOH(10:1)萃取, 有机相干燥, 浓缩得到目标化合物198-9(295mg)。ESI-MS m/z : 781.4[M+H]⁺。

[1391] 步骤10: 化合物198的合成

[1392] 将REL-(1R,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(65mg)加入到25mL单口瓶中, 称入HATU(174mg), N,N-二异丙基乙胺(0.2mL)和无水乙腈(10mL), 室温下反应10min; 室温下滴入预先游离的198-9(295mg)乙腈溶液(8mL), 室温反应15min。反应结束后, 直接浓缩, 浓缩物经制备纯化(60%乙腈/水)得到目标化合物198(81.8mg)。ESI-MS m/z : 877.4[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.45 - 8.34(m, 2H), 7.58(dd, J = 8.6, 1.5Hz, 1H), 7.35 - 7.28(m, 2H), 7.10(d, J = 2.9Hz, 1H), 6.71(d, J = 8.5Hz, 1H), 5.56 - 5.47(m, 1H), 5.28(d, J = 10.7Hz, 1H), 4.87(d, J = 10.8Hz, 1H), 4.75 - 4.70(m, 3H), 4.65(t, J = 6.1Hz, 2H), 4.23 - 4.18(m, 2H), 4.00(dd, J = 14.9, 4.3Hz, 1H), 3.81 - 3.76(m, 2H), 3.63(d, J = 10.6Hz, 1H), 3.60 - 3.52(m, 2H), 3.45(d, J = 13.0Hz, 1H), 3.37 - 3.24(m, 5H), 3.23 - 3.10(m, 2H), 2.76(dd, J = 11.6, 5.8Hz, 1H), 2.63 - 2.56(m, 1H), 2.55 - 2.50(m, 4H), 2.46 - 2.37(m, 2H), 2.34 - 2.28(m, 1H), 2.14 - 2.05(m, 1H), 2.01 - 1.91(m, 1H), 1.73(t, J = 9.6Hz, 1H), 1.54 - 1.44(m, 6H), 1.15(d, J = 6.3Hz, 3H), 1.10(d, J = 6.3Hz, 3H), 0.97(s, 3H), 0.38(s, 3H)。

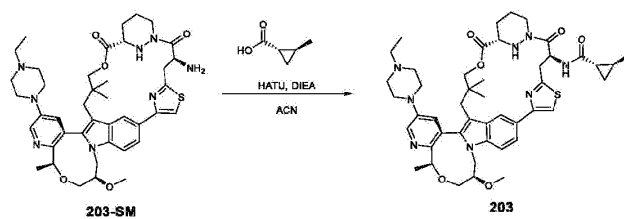
[1393] 化合物199: N-((1⁵S, 6⁴S, 4S, Z)-1⁵,10,10-三甲基-1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧杂-1⁸,1⁹-二氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-6²,6³-二氮杂-1(1³,1⁵)-吡啶并[3', 2': 7,8][1,5]恶唑啉并[5,6-a]吡啶-2(4)-噻唑-6(2,4)-双环[3.1]庚烷环十烷-4-基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺的合成



[1394] 步骤1: 化合物199的合成

[1395] 将化合物186-4(30mg,0.04mmol), 化合物3-环氧丙烷羧酸(6.22mg,0.06mmol)溶于乙腈(2.00mL), 加入N-甲基咪唑(16.67mg,0.20mmol), 最后加入N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(17.09mg,0.06mmol), 加完室温下反应10分钟。LCMS监控反应完全, 使用饱和氯化铵淬灭反应, 使用EA萃取两遍, 饱和食盐水洗一遍, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 制备纯化得到化合物199(16.7mg)。ESI-MS m/z : 823.47[M+H]⁺。

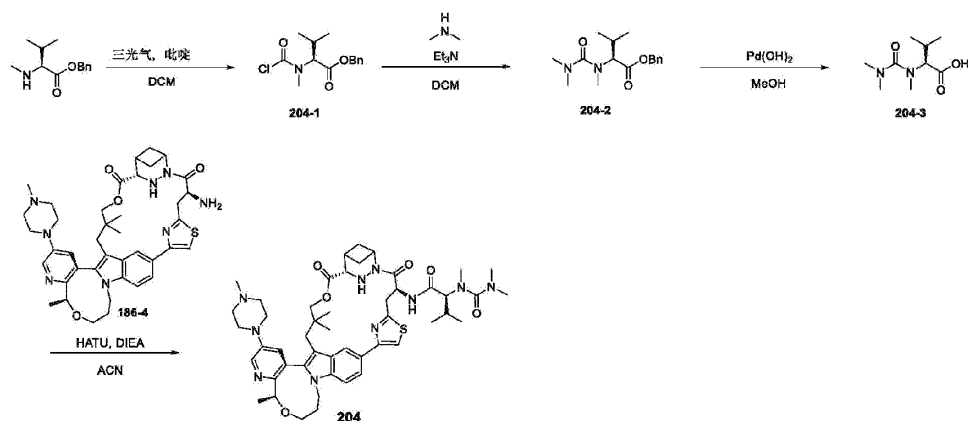
[1396] 实施例203: (1S, 2S)-N-((1⁵S, 1⁸R, 6³S, 4S, Z)-1²-(4-乙基哌嗪-1-基)-1⁸-甲氧基-1⁵,10,10-三甲基-5,7-二氧化-1⁸,1⁹,6¹,6³,6⁵,6⁶-八氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-1(1³,1⁵)-吡啶并[3':7,8][1,5]恶唑并[5, a]吲哚-2)-噻唑-6(1,3)-哒嗪基环十一烷-4-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺的合成



[1397] 向50mL的单口烧瓶中, 依次加入(1S,2S)-2-甲基环丙烷羧酸(12.47mg,0.12mmol), HATU(78.94mg,0.21mmol), DIEA(0.10mL,0.62mmol), 乙腈(2.00mL), 室温搅拌15分钟。冰水浴冷却, 然后加入203-SM(80.00mg,0.10mmol)的乙腈(2.00mL)溶液。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接加入到30mL水淬灭反应, 然后DCM20 mL*3萃取, 饱和氯化钠20mL*2洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓干得到目标产物粗品, 粗品经柱层析(DCM: MeOH=97: 3~90: 10)分离最终得到目标化合物203(76.2mg)。ESI-MS m/z : 853.45, [M+H]⁺。(203-SM参考实施例161-6的合成)。¹HNMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.55-8.48(m,2H),8.44(dJ=2.8Hz,1H),7.82(s,1H),7.74(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),7.55(dJ=8.6Hz,1H),7.25(s,1H),5.53(t,J=9.2Hz,1H),5.05(dJ=12.2Hz,1H),4.30-4.19(m,3H),4.15(q,J=6.3Hz,1H),4.12-4.03(m,2H),3.71-3.56(m,8H),3.52(dd,J=13.3,10.2Hz,1H),3.37(s,4H),3.27(s,3H),3.16(dd,J=13.6,8.3Hz,7H),3.01(dJ=14.4Hz,1H),2.75(dd,J=11.3,4.9Hz,1H),2.42-2.35(m,2H),2.12(dJ=12.1

Hz,1H),1.81(s,2H),1.55–1.47(m,2H),1.39(dJ=6.3Hz,3H),1.0–0.93(m,5H),0.88(qJ=3.8Hz,1H),0.57(ddJ=8.0,5.3Hz,1H),0.31(s,3H).

[1398] 实施例204: (2S)-3-甲基-N-((1⁵S, 6⁴S, 4S, Z)-1⁵,10,10-三甲基-1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,7-二氧杂-1⁸,1⁹-二氢-1⁵H, 1⁷H-8-氧杂-6²,6³-二氮杂-1(1³,1⁵)-吡啶并[3', 2':7,8][1,5]恶唑啉并[5,6-a]吡啶-2)-噻唑-6(2,4)-双环[3.1]庚烷环己基)-2-(1,3-三甲基脒基)丁酰胺的合成



[1399] 步骤1: 化合物204-1的合成

[1400] 向100mL的三口烧瓶中, 依次加入苄基甲基丙基L-缬氨酸酯(1.00g,4.52mmol), DC M(10.00mL), 氮气保护条件下, 冰水浴冷却, 缓慢加入三光气(0.54g,1.81mmol), 吡啶(1.07g,13.56mmol), DCM(10.00mL)的混合溶液, 回温至室温反应3h。LC-MS监测反应完成后, 反应液浓干得到目标产物204-1(1.28g, 红色液体)。ESI-MS m/z:284.71[M+H]⁺。

[1401] 步骤2: 化合物204-2的合成

[1402] 向100mL的单口烧瓶中, 依次将加入204-1(1.28g,4.51mmol), DIEA(1.75g, 13.53mmol), 氮气保护, 冰水浴条件下, 缓慢加入二甲胺(6.77mL,2M-THF, 13.53mmol), 然后回温至室温反应1h。LC-MS监测反应完成后, 直接将反应液中缓慢加入到60mL冰水中淬灭反应, 然后EA(50mL*3)萃取, 合并有机相饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析分离纯化得到目标产物204-2(0.75g, 淡黄色液体)。ESI-MS m/z:293.41[M+H]⁺。

[1403] 步骤3: 化合物204-3的合成

- [1404] 向100mL的单口烧瓶中,依次将加入204-2(0.75g,2.57mmol), Pd(OH)₂(0.36g,2.57mmol), MeOH(15.00mL), 氢气条件下, 室温反应2h。LC-MS监测反应完成后, 将反应液中直接加硅藻土过滤, 然后MeOH10 mL*3洗涤, 有机相旋干, 硅胶柱层析分离纯化得到目标产物204-3(0.30g, 淡黄色液体)。ESI-MS m/z:203.27 [M+H]⁺。
- [1405] 步骤4: 化合物204的合成
- [1406] 向25mL的单口烧瓶中,依次加入204-3(10.68mg,0.05mmol), 186-4(30.00mg,0.04mmol), N-甲基咪唑(0.02mL,0.20mmol), ACN(15.00mL)。然后氮气保护条件下, 冰水浴冷却, 加入TCFH/N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(17.09mg,0.06mmol)。LC-MS监测反应完成后, 反应液直接加入到30mL水淬灭反应, 然后DCM(20mL*3)萃取, 饱和氯化钠20mL*2洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品经柱层析分离得到目标化合物204(29.80mg)。ESI-MS m/z:923.36[M+H]⁺。 ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.47(dJ=8.7 Hz,1H),8.40(tJ=2.6Hz,2H),7.83(s,1H),7.71(ddJ=8.7,1.7Hz,1H),7.49(dJ=8.6Hz,1H),7.21(dJ=2.9Hz,1H),5.97(dJ=11.0Hz,1H),5.30(tJ=8.2Hz,1H),4.76(dJ=11.0Hz,1H),4.51(dJ=5.2Hz,1H),4.15(dJ=6.4Hz,1H),4.02(dJ=11.7Hz,2H),3.86(dJ=10.9Hz,1H),3.67-3.53(m,3H),3.26(dJ=5.4Hz,3H),3.18-3.14(m,1H),3.07(dJ=9.4Hz,1H),3.02(s,3H),2.89(s,2H),2.82(dJ=5.1Hz,9H),2.69-2.65(m,1H),2.22(s,5H),2.16(tJ=9.5Hz,2H),1.81(s,2H),1.64(tJ=9.4Hz,1H),1.37(dJ=6.4Hz,3H),1.11(s,1H),0.91(dJ=6.6Hz,5H),0.87(ddJ=6.7,4.0Hz,5H)。
- [1407] 本发明的其它化合物可按照上述实施例所述的类似合成方法进行制备。
- [1408] 生物学测试
- [1409] 药理实验1:细胞增殖抑制实验(AGS)
- [1410] 将KRAS-G12D突变型肿瘤细胞AGS按1 × 10³/孔的细胞密度铺于低吸附96孔板中, 置于细胞培养箱隔夜培养。待细胞贴壁后, 将待测化合物按照终浓度10000、2000、400、80、16、3.2、0.64、0.13、0.03、0n M(DMSO终浓度均为0.5%)加入96孔板中, 37℃培养96h后向各孔加入50 μL Cell-titer GLO工作液, 震荡混匀后室温孵育10min, 在多功能酶标仪读取Luminescence发光值, 将发光值数据计算转换为抑制百分数。并根据以下公式, 计算细胞增殖抑制百分数:

- [1411] 抑制百分数=(最大值-所测值)/(最大值-Blank)×100%
- [1412] (“最大值”来自0.5% DMSO对照孔, “Blank”来自空白对照孔, “所测值”来自化合物处理孔)。
- [1413] 利用GraphPad Prism软件进行曲线拟合并获取IC₅₀值, 见表1。
- [1414] 药理实验2:细胞增殖抑制实验(SW620)
- [1415] 将KRAS-G12V突变型肿瘤细胞SW620按 1×10^3 /孔的细胞密度铺于低吸附96孔板中, 置于细胞培养箱隔夜培养。待细胞贴壁后, 将待测化合物按照终浓度100、2000、400、80、16、3.2、0.64、0.13、0.03、0nM(DMSO终浓度均为0.5%)加入96孔板中, 37℃培养96h后向各孔加入50 μL Cell-titer GLO工作液, 震荡混匀后室温孵育10min, 在多功能酶标仪读取Luminescence发光值, 将发光值数据计算转换为抑制百分数。并根据以下公式, 计算细胞增殖抑制百分数:
抑制百分数=(最大值-所测值)/(最大值-Blank)×100%
(“最大值”来自0.5% DMSO对照孔, “Blank”来自空白对照孔, “所测值”来自化合物处理孔)。
- [1416] 利用GraphPad Prism软件进行曲线拟合并获取IC₅₀值, 见表1。
- [1417] 药理实验3:细胞KRAS G12D-cRAF结合抑制实验
- [1418] 采用 NanoLuc® 萤光素酶作为能量供体, HaloTag® 标签蛋白标记的NanoBRET™ 618荧光配基作为能量受体, 来检测活细胞中蛋白间的相互作用。
- [1419] 将转染了KRAS G12D-NanoLuc® 萤光素酶和cRAFRBD-HaloTag® 标签蛋白的AD2 93稳转细胞按 1×10^4 /孔的细胞密度铺于96孔板中, 除加入培养基作为空白对照外, 其余孔中均加入NanoBRET™ 618荧光配基, 置于细胞培养箱隔夜培养。待细胞贴壁后, 将待测化合物按照终浓度1000nM、250nM、62.5nM、15.6nM、3.9nM、0.98nM、0.24nM、0.1% DMSO加入96孔板中, 空白对照孔中加入0.1% DMSO。培养3h后, 向96孔板中加入NanoBRET™ Nano-Glo® 底物, 震荡混匀后室温孵育10min, 在多功能酶标仪读取发光值, 将发光值数据计算转换为抑制百分数。根据以下公式, 计算KRAS G12D-cRAF结合抑制百分数:
抑制百分数=(最大值-所测值)/(最大值-Blank)×100%

(“最大值”来自0.1% DMSO对照孔, “Blank”来自空白对照孔, “所测值”来自化合物处理孔)。

- [1420] 利用GraphPad Prism软件进行曲线拟合并获取IC₅₀值, 见表1。
- [1421] 药理实验4:细胞KRAS G12V-cRAF结合抑制实验
- [1422] 采用 NanoLuc® 萤光素酶作为能量供体, HaloTag® 标签蛋白标记的NanoBRET™ 618荧光配基作为能量受体, 来检测活细胞中蛋白间的相互作用。
- [1423] 将转染了KRAS G12V-NanoLuc® 萤光素酶和cRAFRBD-HaloTag® 标签蛋白的AD2 93稳转细胞按 1×10^4 /孔的细胞密度铺于96孔板中, 除加入培养基作为空白对照外, 其余孔中均加入NanoBRET™ 618荧光配基, 置于细胞培养箱隔夜培养。待细胞贴壁后, 将待测化合物按照终浓度1000nM、250nM、62.5nM、15.6nM、3.9 nM、0.98nM、0.24nM、0.1% DMSO加入96孔板中, 空白对照孔中加入0.1% DMSO。培养3h后, 向96孔板中加入NanoBRET™ Nano-Glo® 底物, 震荡混匀后室温孵育10min, 在多功能酶标仪读取发光值, 将发光值数据计算转换为抑制百分数。根据以下公式, 计算KRAS G12V-cRAF结合抑制百分数:
- [1424] $\text{抑制百分数} = (\text{最大值} - \text{所测值}) / (\text{最大值} - \text{Blank}) \times 100\%$
- [1425] (“最大值”来自0.1% DMSO对照孔, “Blank”来自空白对照孔, “所测值”来自化合物处理孔)。
- [1426] 利用GraphPad Prism软件进行曲线拟合并获取IC₅₀值, 见表1。
- [1427] 表1

实施例编号	AGS(G12D)(nM)	SW620(G12V)(nM)	NanoBRET KRAS G12D (nM)	NanoBRET KRAS G12V (nM)
1	7.86	0.54	6.1	29.9
2	8.7	1.56	29.1	205.6
4	51.9	6.2	155.5	650.5
5	6.92	1.08	25.91	78.79
21	2.19	1.46	3.95	15.13
22	2.62	1.03	6.6	22.86
37	4.28	1.02	5.32	22.37
38	4.2	1.72	8.6	31.86
39	33.72	8.17	22.13	86.4
40	22.36	4.29	15.75	61.1
80	1.76	0.30	5.7	21.3
81	0.79	0.11	3.14	9.6
83	2.04	0.33	2.88	11.9
84	1.15	0.19	2.76	9.17
85	3.72	0.63	5.56	19.88
86	1.19	0.17	2.19	10.98
87	8.3	2.75	38.8	183.8
88	1.1	0.32	5.9	20.4

91	1.51	0.21	2.7	10.29
92	1	0.33	3.7	12.7
94	2.68	0.34	6.55	22.75
96	2.4	1.07	5.99	19.81
97	2.69	0.42	11.93	61.82
98	13.24	3.87	14.8	61.7
99	0.74	0.14	4.25	13.32
100	0.44	0.1	4.55	21.7
101	1.4	0.26	2.74	12.01
102	0.38	0.17	4.13	14.7
103	0.85	0.21	7.74	22.16
104	0.63	0.2	3.2	11.79
105	0.69	0.24	4.55	16.63
106	0.86	0.24	6.39	27.4
107	0.93	0.45	3.7	19.9
108	0.58	0.28	6.1	37.9
109	1.02	0.2	6.2	14.87
110	1.12	0.15	4.17	14.02
112	2.68	0.34	8.39	34.23
113	3.6	0.54	7.1	23.88
114	15.7	3.4	19.4	65.75
115	1.72	0.9	4.28	16.33
116	8.27	4.1	9.57	37.77
117	0.86	0.21	1.8	8.1
118	3.77	1.5	7.2	30.56
124	4.67	1.45	8.38	17.98
125	2.8	0.6	4.55	14.67
127	4.5	1.2	4.51	17.68
128	1.28	0.29	2.5	11.4
130	1.8	0.85	3.4	16.3
131	1.31	0.51	2.57	11.04
132	1.27	0.34	1.37	5.38
133	1.25	0.79	9.2	40.9
134	1.7	1.44	13.7	59
135	2.2	0.7	2.39	10.62
136	5.6	1.5	4.59	19.61
137	0.79	0.21	1.11	5.86
138	1.59	0.63	3.2	14.7
140	0.38	0.14	1.8	9.3
142	0.3	0.09	1.88	5.61
146	1.4	0.6	1.97	8.52
149	3.19	1.09	3.48	10.94
150	0.93	0.16	1.61	8.1

151	/	/	3.29	24.27
153	1.33	0.28	/	/
154	1.95	0.91	4.2	19.3
155	1.38	0.62	/	/
156	8.27	/	/	/
157	3.31	0.58	/	/
158	0.58	0.11	1.01	5.06
159	0.21	0.06	0.38	3.83
160	2.25	0.98	/	/
161	0.71	0.24	0.92	4.52
162	1.08	/	/	/
163	1.44	0.2	/	/
165	0.19	0.05	0.76	3.8
166	0.36	0.14	/	/
171	0.11	0.04	0.24	3.04
172	1.1	0.32	2.02	6.7
183	2.0	0.6	2.7	17.6
184	0.9	0.65	/	/
186	0.42	0.15	0.8	5.4
191	0.45	0.28	/	/
192	1.5	0.9	4.3	16.3
193	0.9	0.2	1.2	27.1
194	3.0	1.4	/	/
195	0.6	0.06	/	/
197	0.03	0.01	0.3	2.0
198	0.37	0.09	2.0	8.4
199	39	4.1	/	/
200	3.9	1.0	13.8	37.6
203	2.1	3.3	/	/
204	0.4	0.2	/	/

[1428] 药理实验5：化合物在小鼠中的PK考察

[1429] 将测试化合物与溶媒10%DMSO/5% Solutol/85%生理盐水混合，涡旋并超声，制备得到0.2mg/ml澄清静脉注射溶液。将测试化合物与溶媒20%PEG400/10% Solutol/70% pH4.5醋酸盐缓冲液混合，涡旋并超声，制备得到1mg/ml澄清口服溶液。选取6至7周龄的ICR雌性小鼠，分别针对测试化合物进行静脉(IV)和口服(PO)给药，静脉收集5min、15min、30min、1h、2h、4h、7h、24h全血样品，口服收集15min、30min、1h、2h、4h、7h、24h全血样品。给药剂量和实验方案如下表2所示。以LC-MS/MS方法分析药物浓度，并用Phoenix WinNolin软件(美国Pharsight公司)计算药代参数，PK结果如表3所示。

[1430] 表2

组别	动物数量	受试化合物	给药方式	剂量 (mg/kg)	给药体积 (ml/kg)	给药浓度 (mg/ml)	溶媒
G1	3	186	IV	1	5	0.2	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
G2	3		PO	10	10	1	20%PEG400/10%Solutol/70%pH4.5 醋酸盐缓冲液
G3	3	198	IV	1	5	0.2	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
G4	3		PO	10	10	1	20%PEG400/10%Solutol/70%pH4.5 醋酸盐缓冲液

[1431] 表3

PK parameters (Mean)	IV 1 mg/kg (n=3)	PO 10 mg/kg (n=3)	IV 1 mg/kg (n=3)	PO 10 mg/kg (n=3)
	化合物 186		化合物 198	
T _{1/2} (h)	9.31	NA	8.9	NA
T _{max} (h)	/	4	/	2
C ₀ /C _{max} (ng/mL)	571	679	462	1300
AUC _{0-∞} (h*ng/mL)	3258	10138	2453	13249
V _s (L/kg)	3.09	/	4.66	/
CL(mL/min/kg)	4.45	/	5.75	/
F	/	31.1	/	54.0

[1432] 药理实验6：化合物在大鼠中的PK考察

[1433] 将测试化合物与溶媒10%DMSO/5 %Solutol/85 %生理盐水混合，涡旋并超声，制备得到0.5mg/ml澄清静脉注射溶液。将测试化合物与溶媒20%PEG400/10 %Solutol/70 %pH4.5醋酸盐缓冲液混合，涡旋并超声，制备得到1mg/ml澄清口服溶液。选取6至7周龄的SD雄性大鼠，分别针对测试化合物进行静脉(IV)和口服(PO)给药，静脉收集5min、15min、30min、1h、2h、4h、7h、24h全血样品，口服收集15min、30min、1h、2h、4h、7h、24h全血样品。给药剂量和实验方案如下表4所示。以LC-MS/MS方法分析药物浓度，并用Phoenix WinNolin软件(美国Pharsight公司)计算药代参数，PK结果如表5所示。

[1434] 表4

组别	动物数量	受试化合物	给药方式	剂量 (mg/kg)	给药体积 (ml/kg)	给药浓度 (mg/ml)	溶媒
G1	3	186	IV	1	2	0.5	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
G2	3		PO	10	10	1	20%PEG400/10%Solutol/70%pH4.5 醋酸盐缓冲液
G3	3	184	IV	1	2	0.5	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
G4	3		PO	10	10	1	20%PEG400/10%Solutol/70%pH4.5 醋酸盐缓冲液
G5	3	192	IV	1	2	0.5	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
G6	3		PO	10	10	1	20%PEG400/10%Solutol/70%pH4.5 醋酸盐缓冲液
G7	3	198	IV	1	2	0.5	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
G8	3		PO	10	10	1	20%PEG400/10%Solutol/70%pH4.5 醋酸盐缓冲液

[1435] 表5

PK parameters (Mean)	IV 1 mg/kg (n=3)				PO 10 mg/kg (n=3)			
	化合物 186	化合物 184	化合物 192	化合物 198	化合物 186	化合物 184	化合物 192	化合物 198
T _{1/2} (h)	8.40	9.07	4.93	7.22	NA	NA	5.13	NA
T _{max} (h) *	/	/	/	/	4.00	3.33	3.33	3.33
C ₀ /C _{max} (ng/mL)	4246	2210	4221	6059	1367	796	472	2060
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	7507	5558	4505	6940	14624	10910	5350	22484
V _{ss} (L/kg)	1.20	1.71	1.11	1.08	/	/	/	/
CL(mL/min/kg)	1.93	2.56	3.59	2.22	/	/	/	/
F	/	/	/	/	19.5	19.6	11.9	32.4

[1436] 药理实验6：化合物在犬中的PK考察

[1437] 将测试化合物与溶媒10%DMSO/5 %Solutol/85 %生理盐水混合，涡旋并超声，制备得到1mg/ml澄清静脉注射溶液。将测试化合物与溶媒10%DMSO+5 %HS 15+85 %10mM柠檬酸水溶液混合，涡旋并超声，制备得到0.6mg/ml澄清口服溶液。选取比格犬(两雄一雌)，分别针对测试化合物进行静脉(IV)和口服(PO)给药，静脉收集0min、5min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h、48h、72h全血样品，口服收集0min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、12 h、24h、48h、72h全血样品。给药剂量和实验方案如下表6所示。以LC-MS/MS方法分析药物浓度，并用Phoenix WinNolin软件(美国Pharsight公司)计算药代参数，结果如表7所示。

[1438] 表6

组别	动物数量	受试化合物	给药方式	剂量 (mg/kg)	给药体积 (ml/kg)	给药浓度 (mg/ml)	溶媒
G1	3	186	IV	1	1	1	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
G2	3		PO	3	5	0.6	10%DMSO+5%HS15+85% 10mM 柠檬酸水

[1439] 表7

PK parameters (Mean)	IV 1 mg/kg (n=3)	PO 3 mg/kg (n=3)
	化合物 186	
T _{1/2} (h)	34.8	NA
T _{max} (h)	/	1.17
C ₀ /C _{max} (ng/mL)	2015	608
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	16625	20528
V _{ss} (L/kg)	2.62	/
CL(mL/min/kg)	0.659	/
F	/	41.2

[1440] 虽然本发明已通过其实施方式进行了全面的描述，但是值得注意的是，各种变化和修改对于本领域技术人员都是显而易见的。这样的变化和修改都应该包括在本发明所附权利要求的范围内。

[权利要求 1]

(I)

○表示环中的键为单键或双键；

X₂选自O、S、S(O)₁₋₂、N或NR₁₀;

X₃选自N或CR₁₀;

X₄选自CR₁₀或N;

X₅选自CR₁₁或N;

X₆选自CR₁₂或N;

X₇选自CR₁₃或N;

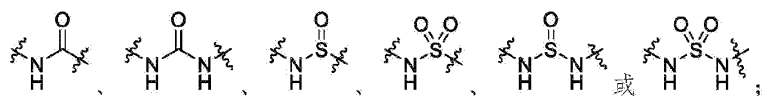
X₈选自CR₁₄或N;

X₉选自CR₁₅或N;

X_{10} 选自 CR_{16} 或 N ;

X₁₁选自C(R₁₇)₂、O或NR₁₇;

L选自



环A选自 C_{5-14} 环烷基、5-14元杂环基、 C_{6-18} 芳基或5-18元杂芳基；其中，所述 C_{5-14} 环烷基、5-14元杂环基、 C_{6-18} 芳基或5-18元杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；或同一个原子上的两个 R_a 形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；

R_1 选自H、羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}_c)_2$ 、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 烯基、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 炔基、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基-3-14元杂环基、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基-5-18元杂芳基；其中，所述羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}_c)_2$ 、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 烯基、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 炔基、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基-3-14元杂环基、 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-\text{C}_{0-3}$ 亚烷基-5-18元杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代，或同一个原子上的两个 R_a 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；

R_2 选自H、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R_3 选自H、卤素、氰基、氨基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基或 C_{1-6} 羟基烷基；

或者， R_2 和 R_3 连同所连接的原子一起形成羰基、 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；或同一个原子上的两个 R_b 与其所连接的原子

一起形成C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基, 所述C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个R_b取代;

R₄选自H、羟基、C₁₋₆羟基烷基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₀₋₃亚烷基-N(R_c)₂、-C₀₋₃亚烷基-C₃₋₁₄环烷基、-C₀₋₃亚烷基-3-14元杂环基、-C₀₋₃亚烷基-C₆₋₁₈芳基或-C₀₋₃亚烷基-5-18元杂芳基; 其中, 所述羟基、C₁₋₆羟基烷基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₀₋₃亚烷基-N(R_c)₂、-C₀₋₃亚烷基-C₃₋₁₄环烷基、-C₀₋₃亚烷基-3-14元杂环基、-C₀₋₃亚烷基-C₆₋₁₈芳基或-C₀₋₃亚烷基-5-18元杂芳基任选地进一步被一个或多个R_a取代; 或同一个原子上的两个R_a与其所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基, 所述C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个R_b取代;

R_{4a}选自H、卤素、氰基、氨基、硝基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₄环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、羟基或C₁₋₆羟基烷基; 其中, 所述氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₄环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、羟基或C₁₋₆羟基烷基任选地进一步被一个或多个R_a取代; 或同一个原子上的两个R_a与其所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基, 所述C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个R_b取代;

或者, 两个R_{4a}与其所连接的原子一起形成羰基、C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基; 其中, 所述C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个R_b取代;

R₅选自H、卤素、氰基、氨基、硝基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₄环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、羟基或C₁₋₆羟基烷基;

R_6 选自H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-14元杂环基、5-10元杂芳基或 C_{6-10} 芳基；其中，所述羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-14元杂环基、5-10元杂芳基或 C_{6-10} 芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

或者， R_5 和 R_6 与其所连接的原子一起形成羰基、 C_{3-8} 环烷基或3-14元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-14元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

R_{5a} 和 R_{6a} 各自独立地是H、卤素、氰基、氨基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基或 C_{1-6} 羟基烷基；

或者， R_{5a} 和 R_{6a} 与其所连接的原子一起形成羰基、 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；

R_7 选自不存在、H、卤素、氰基、氨基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-14元杂环基或5-10元杂芳基；

R_8 选自不存在、H、卤素、氰基、氨基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基-O-、3-14元杂环基-O-、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基或 C_{1-6} 羟基烷基；

或者， R_7 和 R_8 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；

或者，两个 R_8 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基；其中，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代；

M选自C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基、C₂₋₆亚炔基、C₁₋₆亚杂烷基、-C(O)O-CH(R₉)-、-C(O)NH-CH(R₉)-或5-8元亚杂芳基；R₉选自氢或甲基；

当M为-C(O)O-CH(R₉)-或-C(O)NH-CH(R₉)-时，其中的CH(R₉)结合至-C(R₅R₆)-；或

R₆和R₉与其所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基或3-14元杂环基；其中，所述C₃₋₈环烷基或3-14元杂环基任选地进一步被一个或多个R_b取代；

R₁₀选自H、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、3-8元杂环基或C₁₋₆卤代烷基；

或者，R₁₀和R₈与其所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基；其中，所述C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个R_b取代；

或者，两个R₁₀与其所连接的原子一起形成羰基、C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基；其中，所述C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个R_b取代；

R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇分别各自独立的选自H、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基或C₁₋₆卤代烷基；

或者，两个R₁₇与其所连接的原子一起形成羰基、C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基；其中，所述C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个R_b取代；

或者，R₁₃和R_{4a}与其所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基；其中，所述C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个R_b取代；

或者，R₁₆和R_{5a}与其所连接的原子一起形成C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基；其中，所述C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个R_b取代；

或者, R_{17} 和 R_{4a} 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基; 其中, 所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;

或者, R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_4 和 R_{4a} 中的任意两者与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基; 其中, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;

R_4 独立地选自不存在、H、羟基、氧代、氨基、亚氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- OR_b 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- SR_b 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_b)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $S(O)_{1-2}R_b$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $S(R_b)_5$ 、 $=C(R_b)_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14元杂环基)、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18元杂芳基); 其中, 所述氨基、亚氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14元杂环基)、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18元杂芳基)任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;

每个 R_b 独立地为H、卤素、羟基、氧代、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基; 其中, 所述氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基任选地进一步被一个或多个H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 $-NHC_{1-3}$ 烷基、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$ 取代;

每个 R_c 各自独立地选自H、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8元杂环基或 C_{1-6} 卤代烷基;

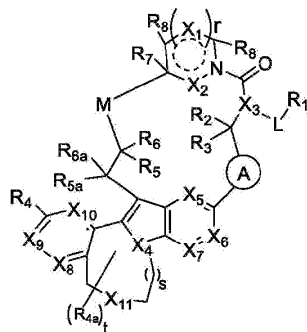
r 为1-3; 优选为1、2或3;

s为1-3, 优选为1、2或3;

t为0-4, 优选为0、1、2、3或4, 更优选为0-3。

[权利要求 2]

根据权利要求1所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐, 其特征在于, 式(I)选自式(I-1):

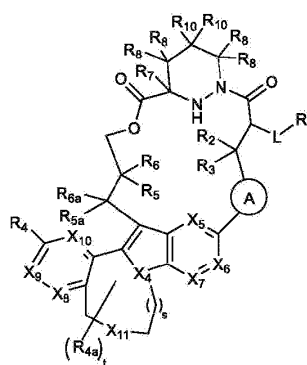


(I-1)

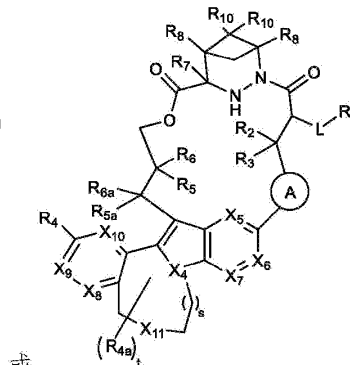
其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R_{4a}、R_{5a}、R_{6a}、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₁₁、L、M、环A、r、s、t如权利要求1所定义。

[权利要求 3]

根据权利要求1或2所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐, 其特征在于, 式(I)选自式(II-1)或式(II-2):



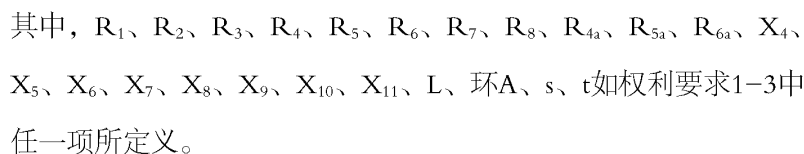
(II-1)



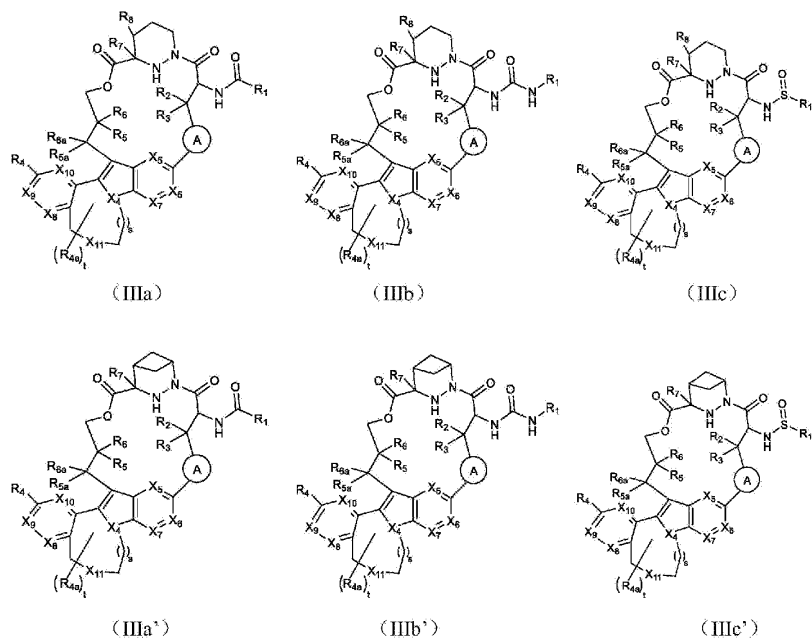
(II-2)

其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₁₀、R_{4a}、R_{5a}、R_{6a}、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₁₁、L、环A、s、t如权利要求1-2任一项所定义。

根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，式(I)选自式(II-1a)或式(II-2a)：



根据权利要求1-4中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，式(I)选自式(IIIa-IIIc)或(IIIa'-IIIc')：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、环A、s、t如权利要求1-4中任一项所定义。

[权利要求 6] 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物，或其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述环A选自 C_{6-18} 芳基或5-18元杂芳基；其中，所述 C_{6-18} 芳基或5-18元杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_d 取代，所述 R_d 选自H、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代，所述 R_b 选自H、卤素或 C_{1-6} 烷基。

[权利要求 7] 根据权利要求6所述的化合物，或其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 C_{6-18} 芳基选自苯环。

[权利要求 8] 根据权利要求6所述的化合物，或其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述5-18元杂芳基选自噻唑环或噁唑环。

[权利要求 9] 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物，或其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 X_4 选自N。

[权利要求 10] 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物，或其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 X_5 选自CH或N。

[权利要求 11] 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物，或其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 X_6 选自CH或N。

[权利要求 12] 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物，或其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 X_7 选自CH或N。

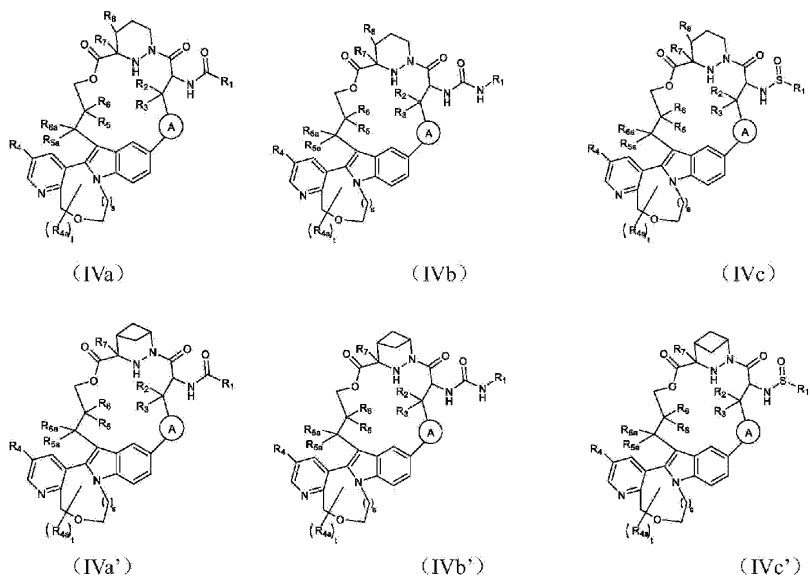
[权利要求 13] 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物，或其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 X_8 选自CH或N。

[权利要求 14] 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物，或其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 X_9 选自CH或N。

[权利要求 15] 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物，或其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 X_{10} 选自CH。

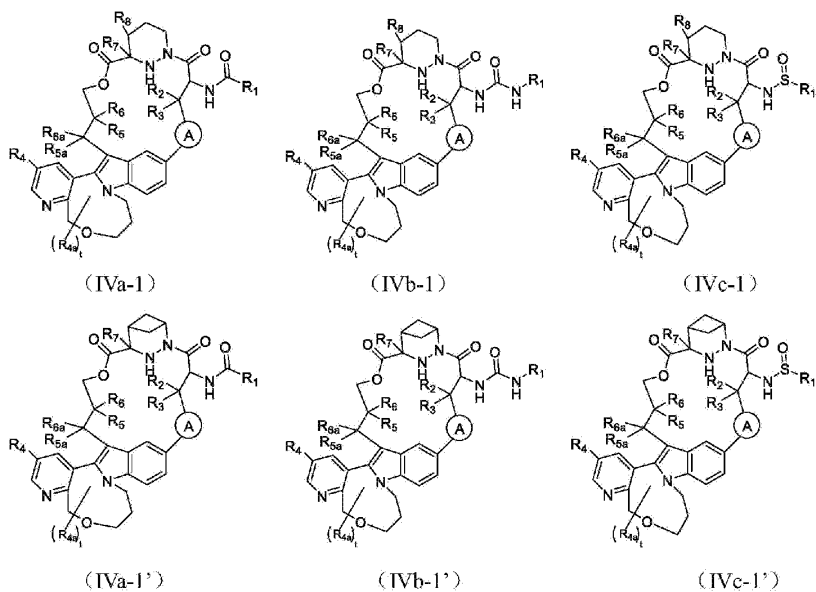
[权利要求 16] 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物,或其互变异构体、氘代物或药用盐,其特征在于,所述 X_{11} 选自O。

[权利要求 17] 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐,其特征在于,式(I)选自式(IVa-IVc)或式(IVa'-IVc'):



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、环A、s、t如权利要求1-16任一项所定义。

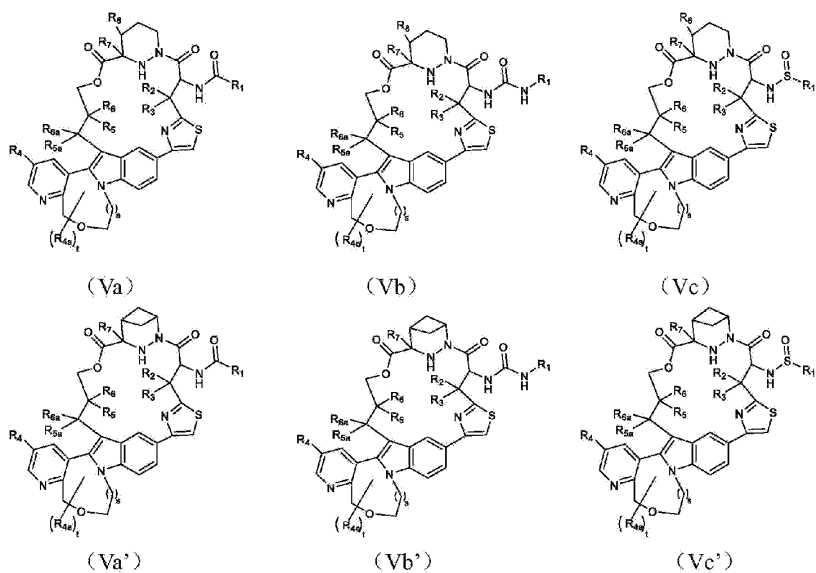
[权利要求 18] 根据权利要求17所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐,其特征在于,式(I)选自式(IVa-1~IVc-1)或(IVa-1'~IVc-1'):



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、环 A、t 的定义如权利要求 17 所定义。

[权利要求 19]

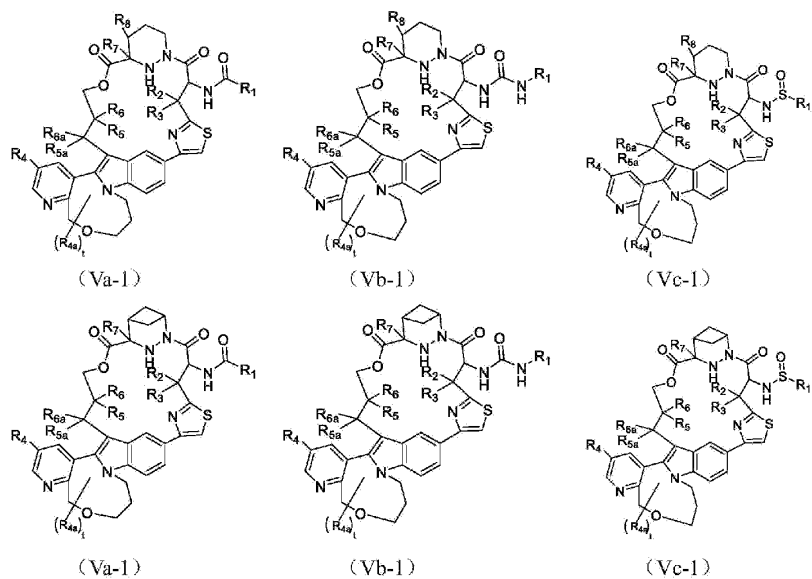
根据权利要求 1-6、8-15 中任一项所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐, 其特征在于, 式(I)选自式(Va-Vc)或式(Va'-Vc'):



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、 s 、 t 如权利要求1-6、8-15任一项所定义。

[权利要求 20]

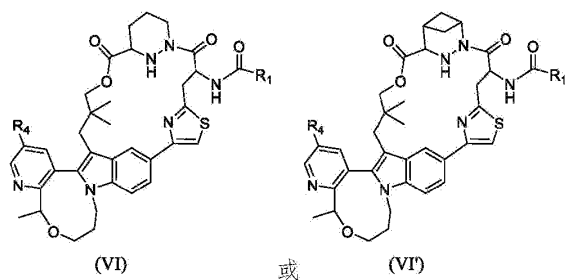
根据权利要求19所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐, 其特征在于, 式(I)选自式(Va-1 ~ Vc-1)或式(Va-1' ~ Vc-1'):



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、 t 如权利要求19所定义。

[权利要求 21]

根据权利要求1所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐, 其特征在于, 式(I)选自式(VI)或式(VI')所示结构:



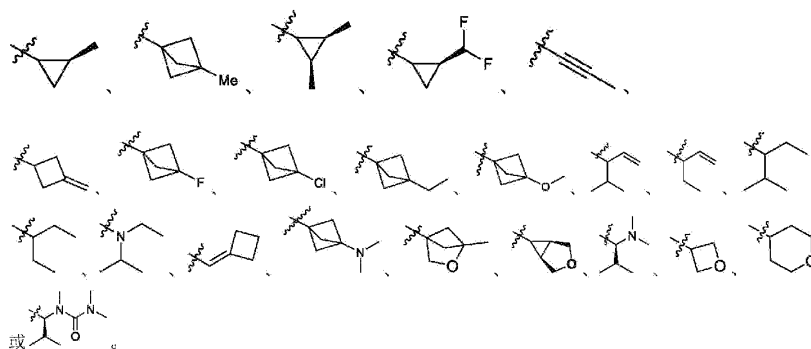
其中, R_1 、 R_4 如权利要求1中所定义。

[权利要求 22]

根据权利要求1-21中任一项所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐,其特征在于,所述 R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-3-14元杂环基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 烯基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 炔基;其中,所述 C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-3-14元杂环基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_c)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 烯基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{2-6} 炔基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代,每个 R_c 各自独立地选自H、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;所述 R_a 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 $=C(R_b)_2$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_b)_2$,所述 R_b 选自H、卤素或 C_{1-6} 烷基;或同一个原子上的两个 R_a 与其所连接的原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基。

[权利要求 23]

根据权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐,其特征在于,所述 R_1 选自



[权利要求 24]

根据权利要求1-23中任一项所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐,其特征在于,所述 R_2 选自H。

[权利要求 25]

根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐,其特征在于,所述 R_3 选自H。

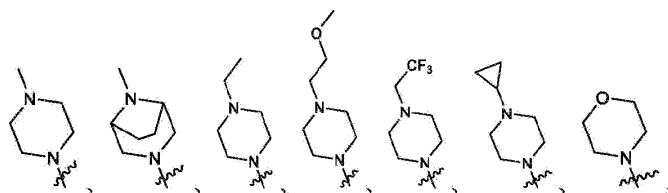
[权利要求 26]

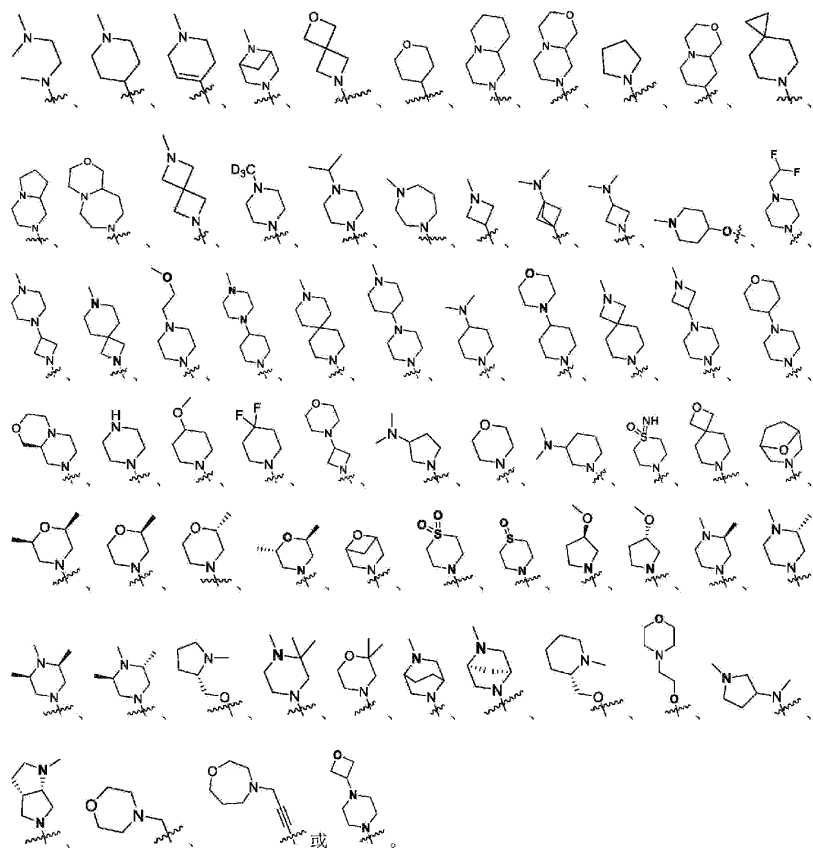
根据权利要求1-25中任一项所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐,其特征在于,所述 R_4 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-3-14元杂环基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R$

)₂；其中，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₀₋₃亚烷基-3-14元杂环基或-C₀₋₃亚烷基-N(R_c)₂任选地进一步被一个或多个R_d取代，所述R_d独立地选自不存在、H、羟基、氧代基、氨基、亚氨基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、-C₀₋₃亚烷基-N(R_b)₂、C₁₋₆卤代烷基、-C₀₋₃亚烷基-C₃₋₁₄环烷基、-C₀₋₃亚烷基-3-14元杂环基；所述氨基、亚氨基、C₁₋₆烷基、-C₀₋₃亚烷基-、C₁₋₆卤代烷基、-C₀₋₃亚烷基-3-14元杂环基任选地进一步被一个或多个R_e取代，每个R_e独立地选自H、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[权利要求 27]

根据权利要求1-26中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述R₄选自





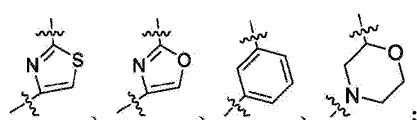
- [权利要求 28] 根据权利要求1-27中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_{4a} 选自H或 C_{1-6} 烷基。
- [权利要求 29] 根据权利要求1-28中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_5 选自H或 C_{1-3} 烷基。
- [权利要求 30] 根据权利要求1-29中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_6 选自H或 C_{1-3} 烷基。
- [权利要求 31] 根据权利要求1-30中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_{5a} 选自H或 C_{1-3} 烷基。

[权利要求 32] 根据权利要求1-31中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_{6a} 选自H或 C_{1-3} 烷基。

[权利要求 33] 根据权利要求1-32中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_7 选自H或 C_{1-3} 烷基，优选为H。

[权利要求 34] 根据权利要求1-33中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_8 选自H或 C_{1-3} 烷基，优选为H。

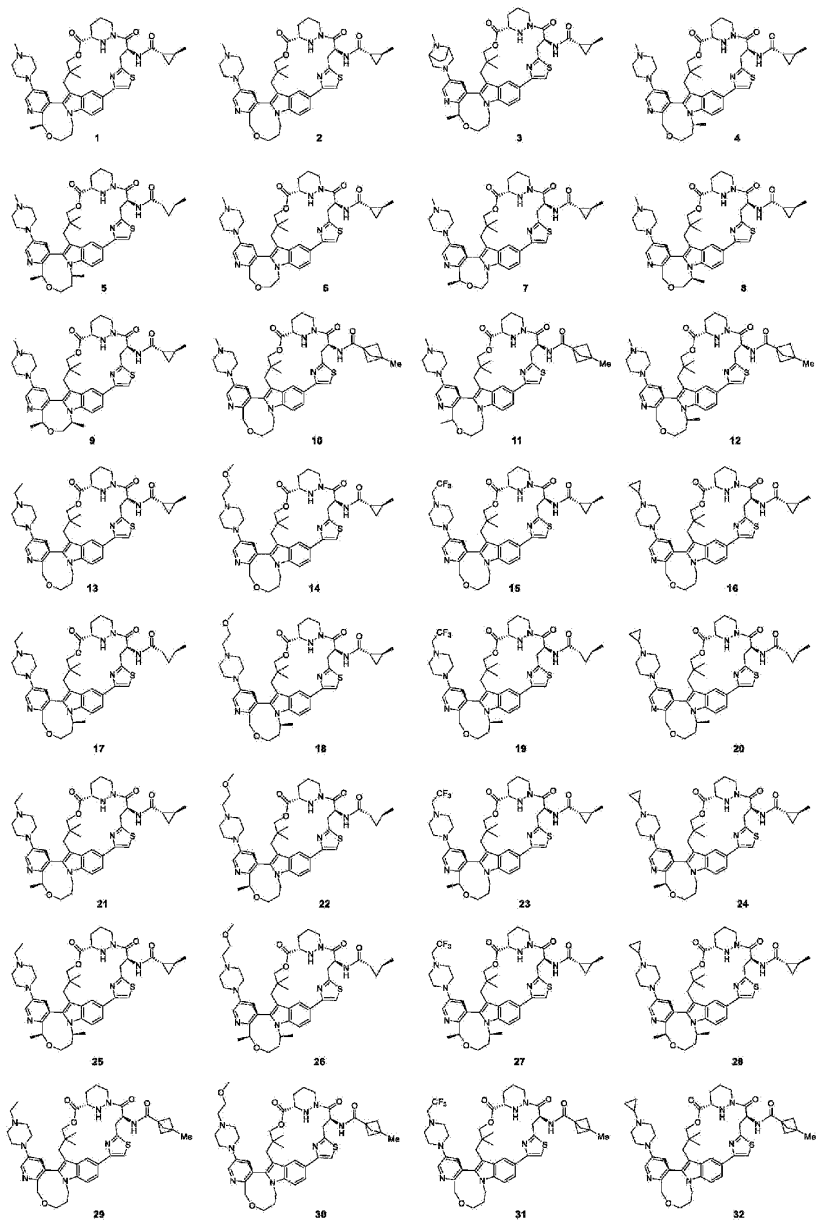
[权利要求 35] 根据权利要求1-18、22-34中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述环A选自

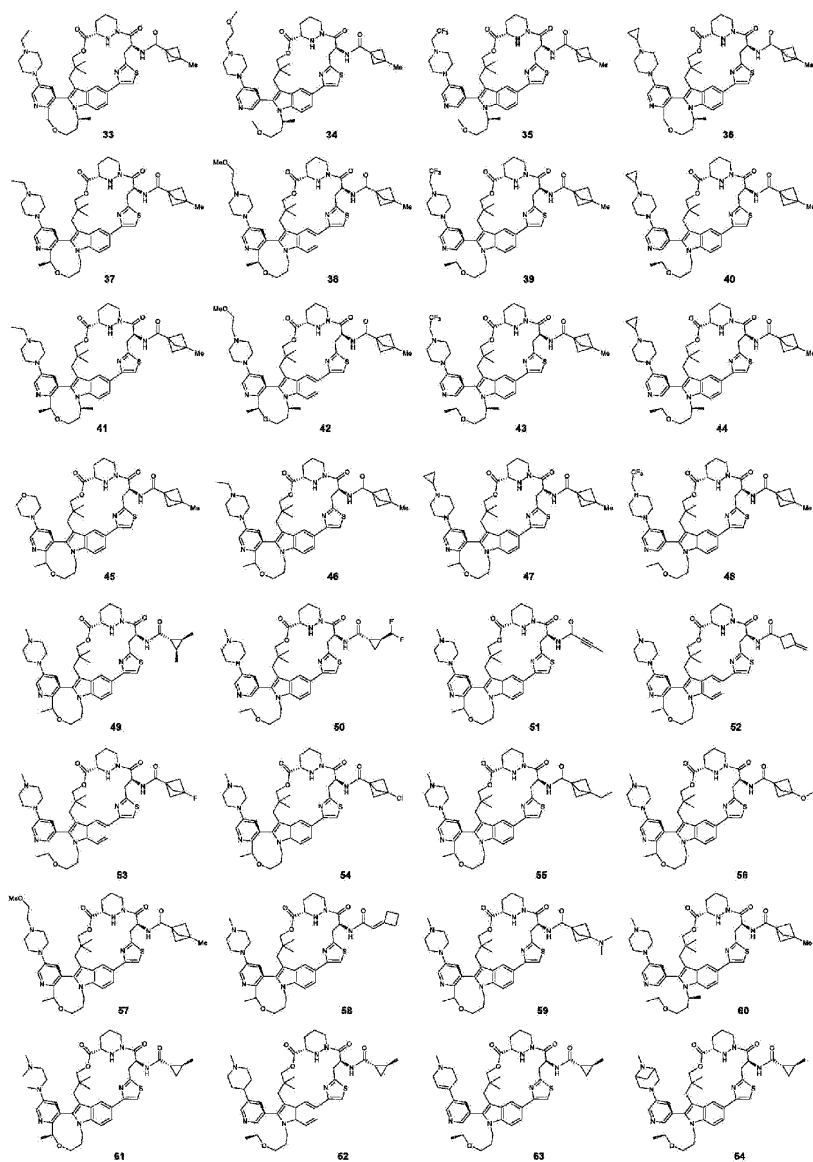


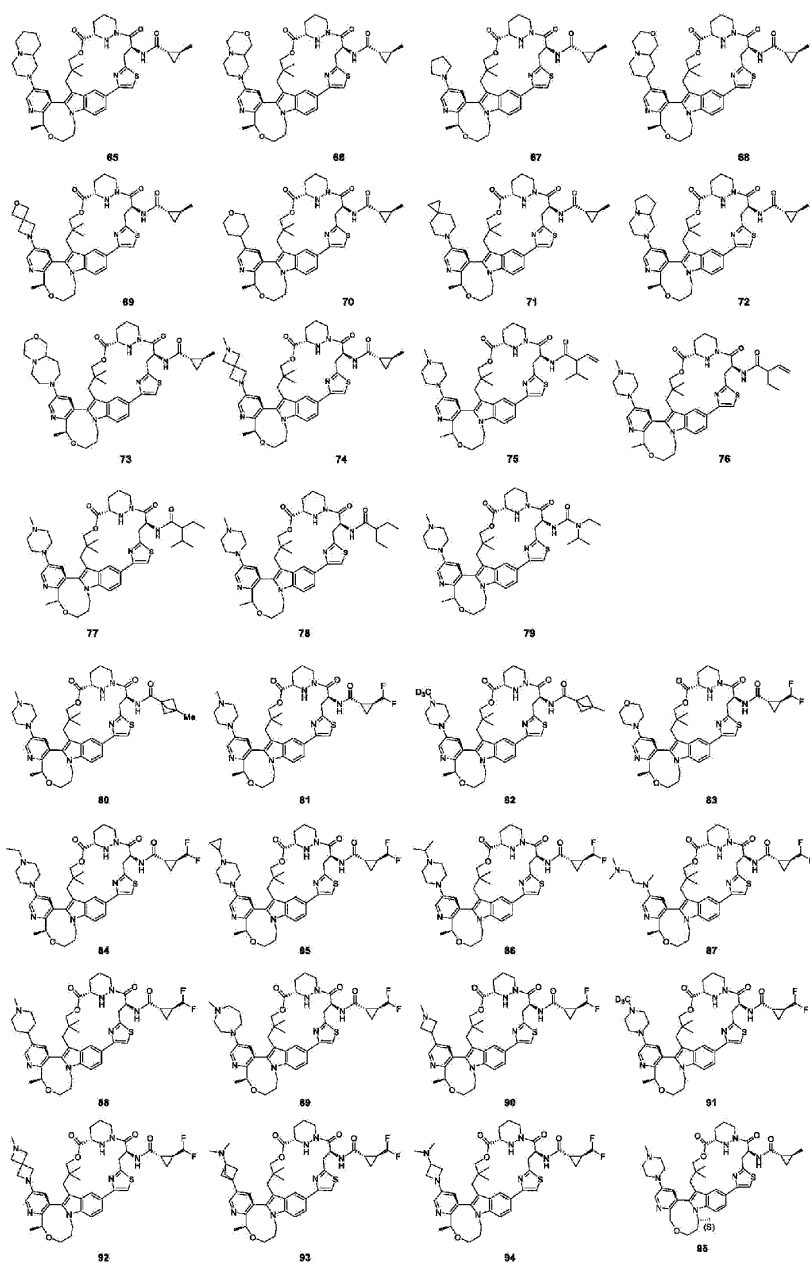
其中，这些基团任选地进一步被

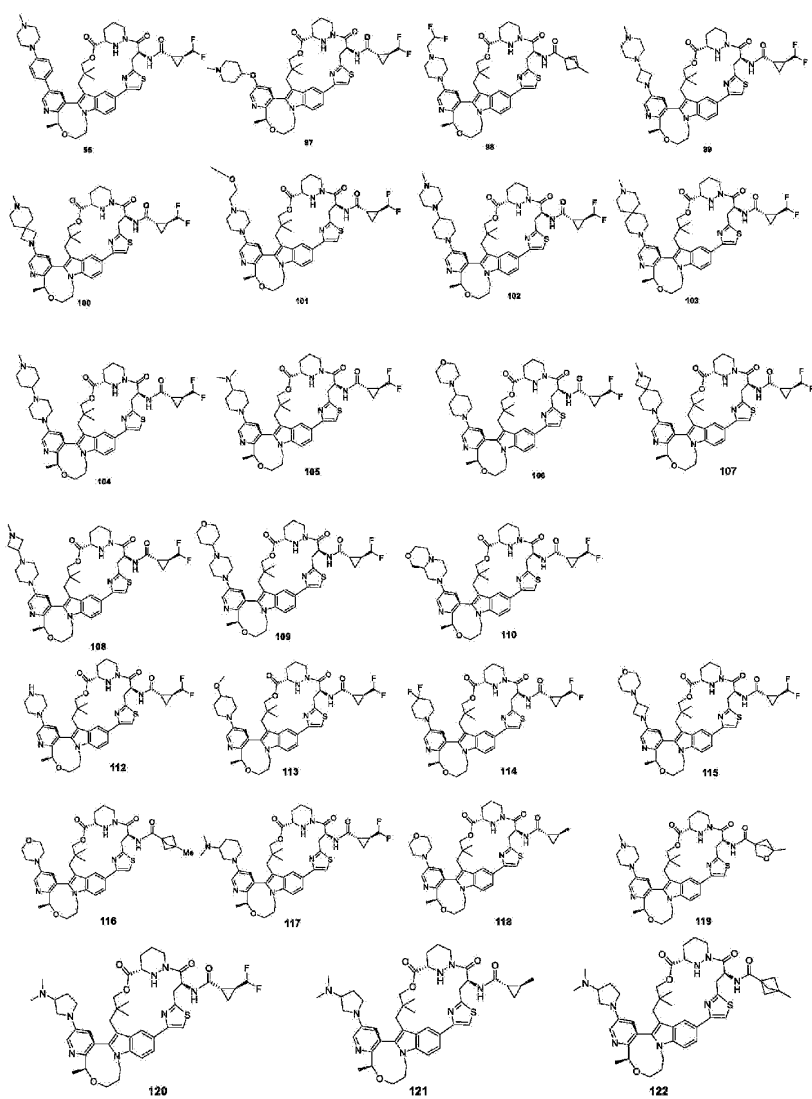
一个或多个 R_a 取代；或同一个原子上的两个 R_a 形成 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基，所述 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_b 取代。

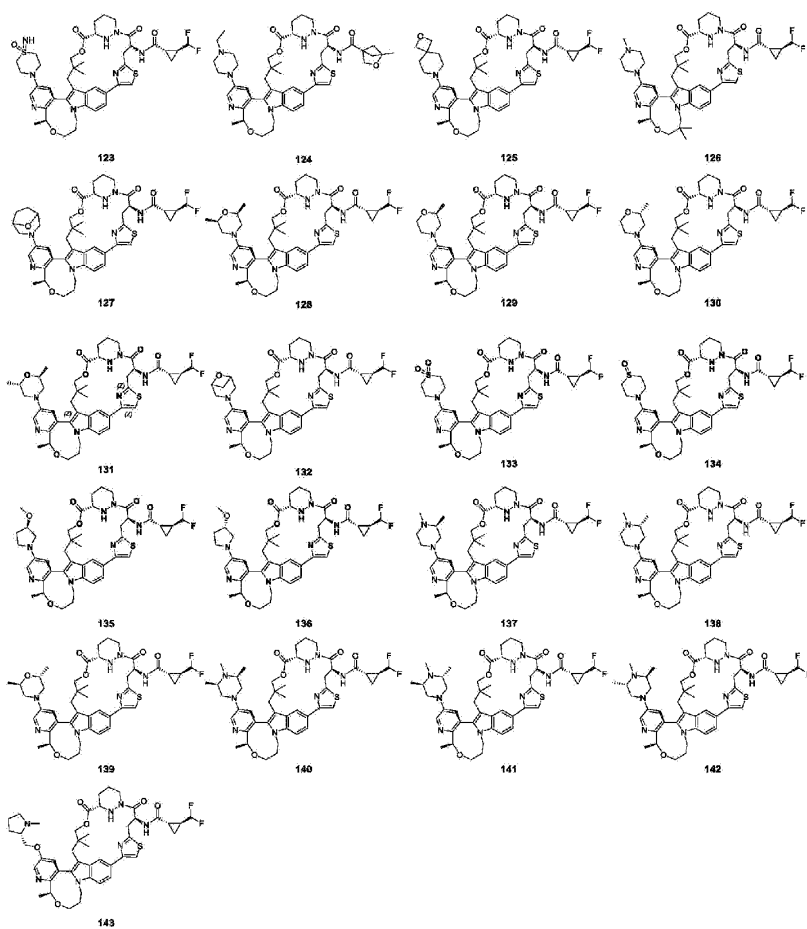
[权利要求 36] 根据权利要求1-35中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，通式(I)所示的化合物选自下式化合物：

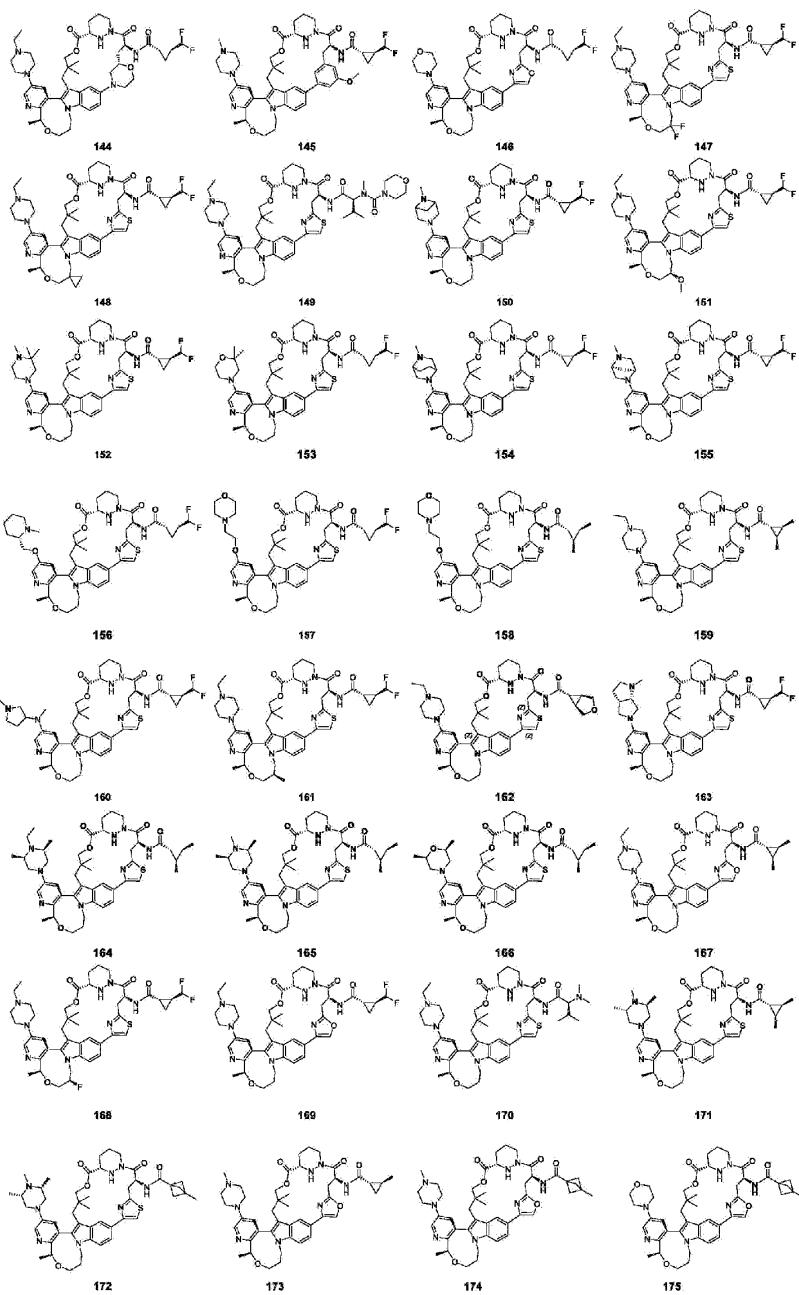


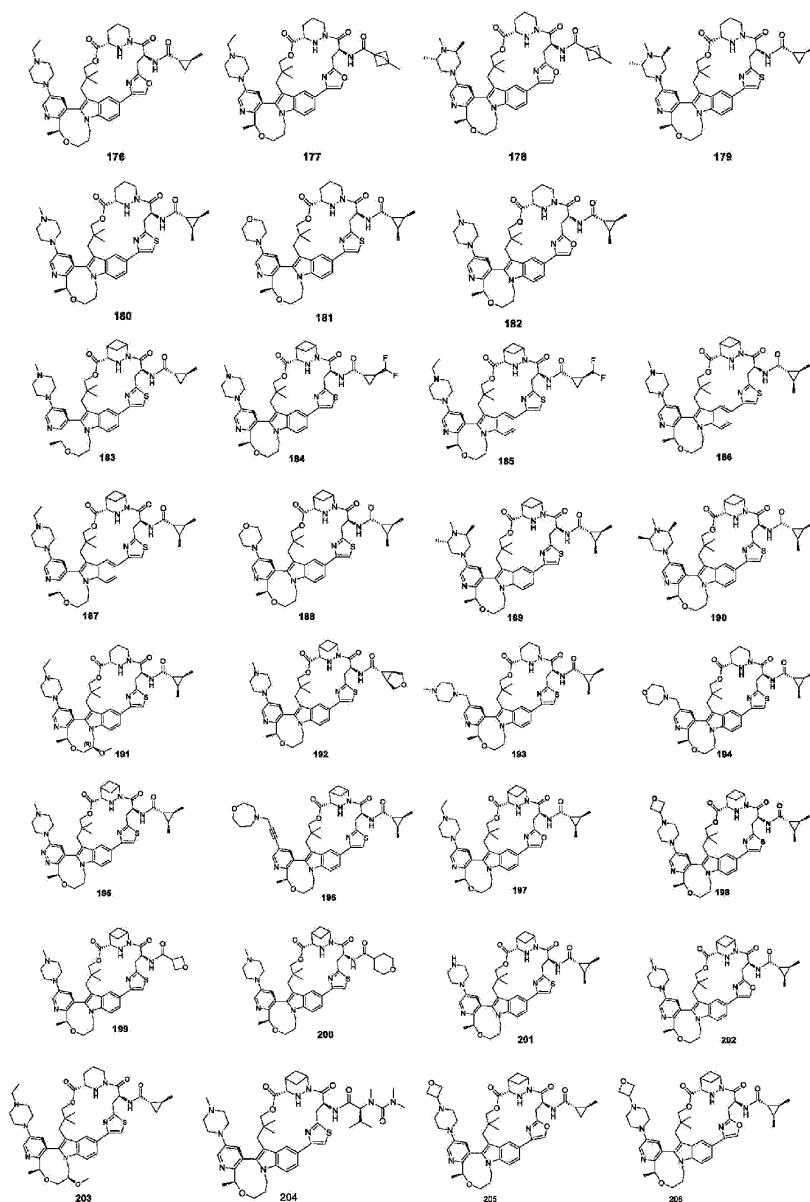












[权利要求 37]

一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求1-36中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐。

[权利要求 38]

根据权利要求1-36中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐或根据权利要求37所述的药物组合物在制备治疗由KRAS介导的疾病的药物中的应用。