含吡咯环化合物、其药物组合物及其应用

本申请要求以下中国专利申请的优先权：

申请日为 2024 年 7 月 19 日的中国专利申请 2024109732742；

申请日为 2024 年 8 月 21 日的中国专利申请 2024111531987；

申请日为 2024 年 9 月 30 日的中国专利申请 2024113819823；

申请日为 2025 年 1 月 24 日的中国专利申请 2025101194036；

申请日为 2025 年 2 月 28 日的中国专利申请 2025102357492；

申请日为 2025 年 7 月 11 日的中国专利申请 202510966139X。

本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及含吡咯环化合物、其药物组合物及其应用。

背景技术

目前针对 5-羟色胺能系统调控的药物如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂等药物已广泛应用于抑郁症、焦虑症、精神分裂症等精神障碍类疾病的治疗。但上述疗法起效慢，对部分病人药效不足或耐药，以及存在失眠、血压和体重改变等副作用，导致病人依从性不佳。

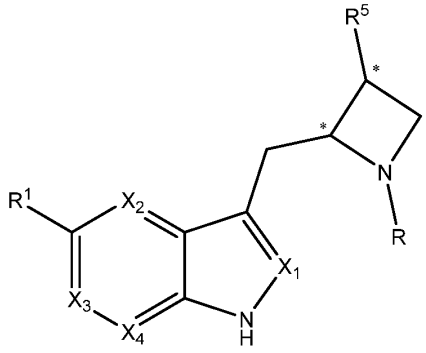
在患有神经疾病和障碍的个体的大脑中观察到突触连通性和可塑性的改变。近年来，临床前和临床研究发现氯胺酮（ketamine）、裸盖菇素（psilocybin）、伊博格碱（Ibogaine）和麦角酸二乙胺(Lysergic acid diethylamide, LSD)等致幻剂起效快，同时长期持久的影响可能源于其独特的受体亲和力和神经可塑性调控。因此，开发调控神经可塑性的药物，对神经精神类疾病的治疗具有广阔的应用前景。

发明内容

本发明要解决的技术问题为提供一种结构新颖的 5-HT_{2A} 受体部分激动剂。本发明化合物对 5-HT_{2A} 受体显示出良好的激动活性。

本发明是通过如下技术方案来解决上述技术问题的。

本发明提供一种如式（II）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物：



(II)

其中，

标注“*”的碳原子的构型为 R 构型、S 构型或它们的混合物；

R 为 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、C_2-C_6 炔基或被一个或多个 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基；

R^a 为 D、OH、C_3-C_6 环烷基、氰基、卤素或-$S(=O)_2C_1$-C_6 烷基；

X_1 为 N 或 CH；

X_2 为 N 或 CR^2；

R^2 为 H 或卤素；

R^1 为 H、羟基、卤素、CN、C_1-C_6 烷基、-$S(=O)_2C_1$-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_6 环烷基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素；

或者，R^1 与 R^2 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子选自 N、O 和 S 的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

X_3 为 N 或 CR^3；

R^3 为 H 或卤素；

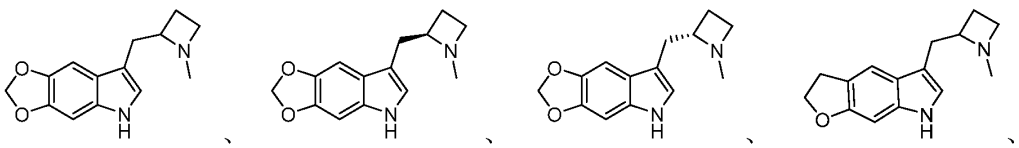
或者，R^3 与 R^1 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子选自 N、O 和 S 的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

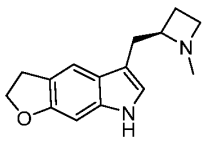
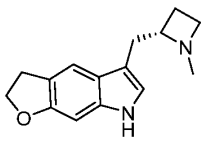
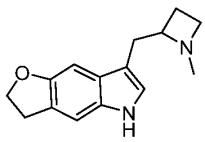
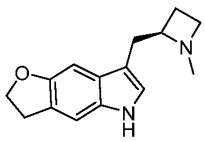
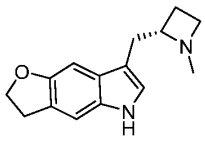
X_4 为 N 或 CR^4；

R^4 为 H 或卤素；

R^5 为 H 或 C_1-C_6 烷基；

所述的如式（I）所示的化合物不为以下任一化合物：



、、、或。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式（II）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物中的某些基团如下定义，未提及的基团同本发明任一方案所述（简称“在本发明某一方案中”）。

在本发明某一方案中，所述的如式（II）所示的化合物中，

标注“*”的碳原子的构型为 R 构型、S 构型或它们的混合物；

R 为 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、C_2-C_6 炔基或被一个或多个 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基；

R^a 为 D、OH、C_3-C_6 环烷基、氰基、卤素或-$S(=O)_2C_1$-C_6 烷基；

X_1 为 N 或 CH；

X_2 为 N 或 CR^2；

R^2 为 H 或卤素；

R^1 为 H、卤素、CN、C_1-C_6 烷基、-$S(=O)_2C_1$-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_6 环烷基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素；

或者，R^1 与 R^2 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子选自 N、O 和 S 的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

X_3 为 N 或 CR^3；

R^3 为 H 或卤素；

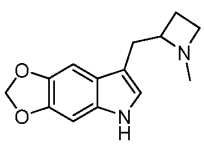
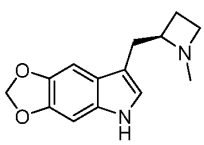
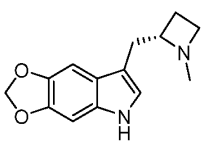
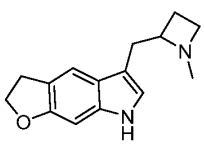
或者，R^3 与 R^1 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子选自 N、O 和 S 的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

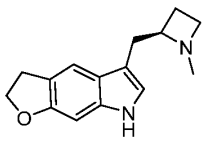
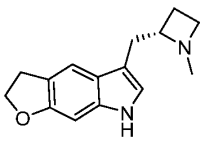
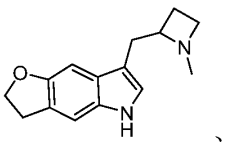
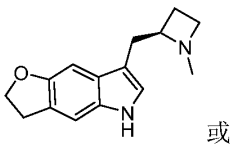
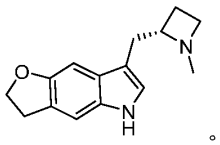
X_4 为 N 或 CR^4；

R^4 为 H 或卤素；

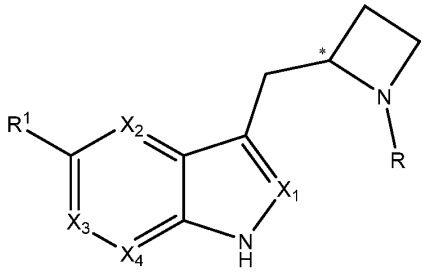
R^5 为 H 或 C_1-C_6 烷基；

所述的如式（I）所示的化合物不为以下任一化合物：

、、、、

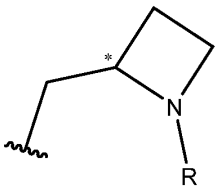
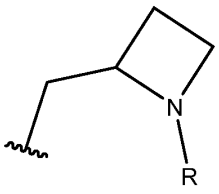
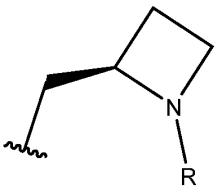
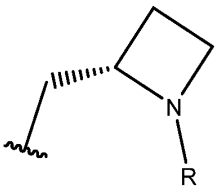
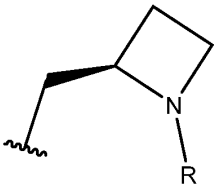
、、、或。

在本发明某一方案中，所述的如式（II）所示的化合物为如下所示的如式（I）所示的化合物：



(I)

其中，

为、或，优选为；

R 为 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、C_2-C_6 炔基或被一个或多个 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基；

R^a 为 D、OH、C_3-C_6 环烷基、氰基、卤素或-$S(=O)_2C_1$-C_6 烷基；

X_1 为 N 或 CH；

X_2 为 N 或 CR^2；

R^2 为 H 或卤素；

R^1 为 H、卤素、CN、C_1-C_6 烷基、-$S(=O)_2C_1$-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_6 环烷基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素；

或者，R^1 与 R^2 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子选自

N、O 和 S 的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

X_3 为 N 或 CR^3；

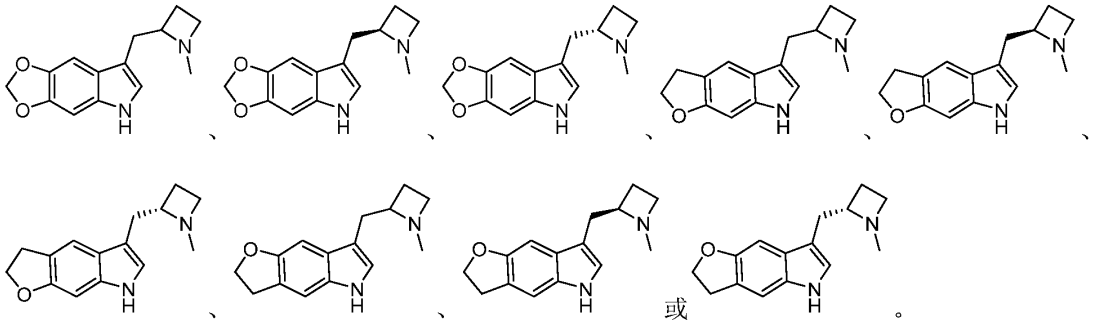
R^3 为 H 或卤素；

或者，R^3 与 R^1 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子选自 N、O 和 S 的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

X_4 为 N 或 CR^4；

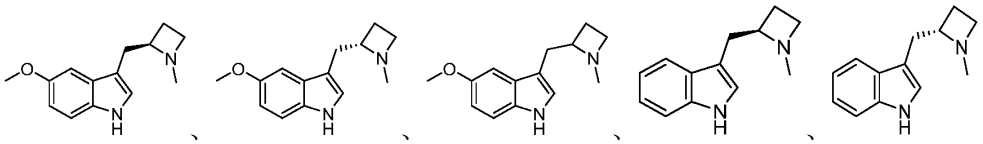
R^4 为 H 或卤素；

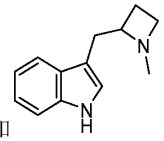
所述的如式（I）所示的化合物不为以下任一化合物：



或 。

在本发明某一方案中，如式（I）所示的化合物或如式（II）所示的化合物还不为以下化合物中的任一种：



和  。

在本发明某一方案中,每一“卤素”各自独立地为 F、Cl、Br 或 I，例如 F。

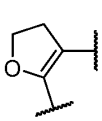
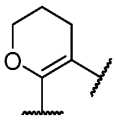
在本发明某一方案中，每一“C_1-C_6 烷氧基”各自独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

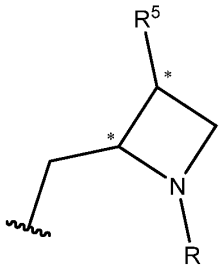
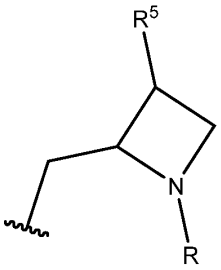
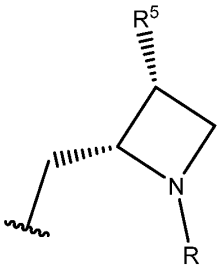
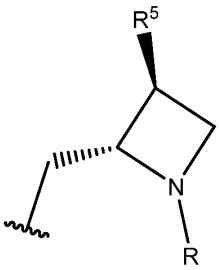
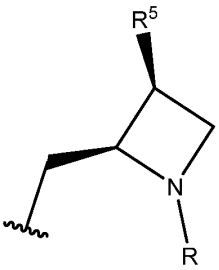
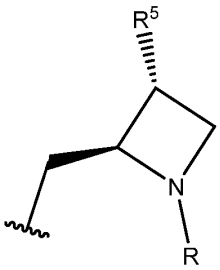
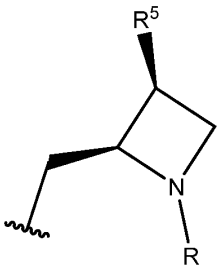
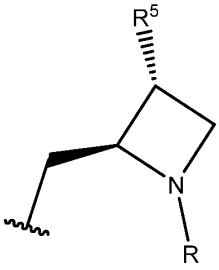
在本发明某一方案中，每一“C_1-C_6 烷基”各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基、乙基、异丙基或异丁基。

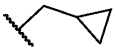
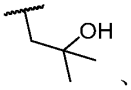
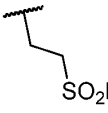
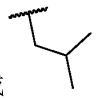
在本发明某一方案中，每一“C_2-C_6 炔基”各自独立地为乙炔基、丙炔基或炔丙基，例如乙炔基。

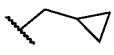
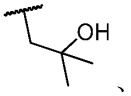
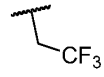
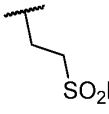
在本发明某一方案中，每一“C_3-C_6 环烷基”各自独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基。

在本发明某一方案中，每一“5-6 元杂环烯”各自独立地为杂原子为 O，杂原子的个数为 1 个或 2

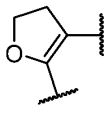
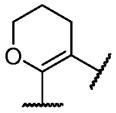
个的 5-6 元杂环烯，例如二氢呋喃环或二氢吡喃环，进一步例如  或  。

在本发明某一方案中，  为  、  、  、  或  ，优选为  或  。

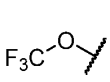
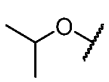
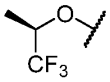
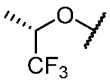
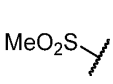
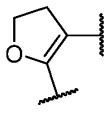
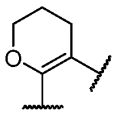
在本发明某一方案中，R 为-CH_3、-CD_3、-CH_2CH_3、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ，例如-CH_3 或  。

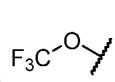
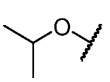
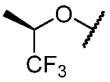
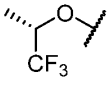
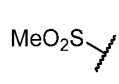
在本发明某一方案中，R 为-CH_3、-CD_3、-CH_2CH_3、  、  、  、  、  、  、  或  ，例如-CH_3。

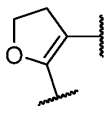
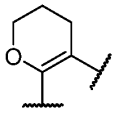
在本发明某一方案中，R 为 C_1-C_6 烷基。

在本发明某一方案中，R^2 为 H 或 F，或者，R^1 和 R^2 与它们连接的原子共同形成  或 。

在本发明某一方案中，R^2 为 H。

在本发明某一方案中，R^1 为-H、-F、-CN、-CF_3、-OCH_3、、、、、、或，或者，R^1 和 R^2 与它们连接的原子共同形成  或 。

在本发明某一方案中，R^1 为-H、-F、-CN、-CH_3、-CF_3、-OCH_3、、、、、、或。

在本发明某一方案中，R^1 和 R^2 与它们连接的原子共同形成  或 。

在本发明某一方案中，R^1 为 C_1-C_6 烷氧基或卤素，例如甲氧基或 F。

在本发明某一方案中，R^1 为 C_1-C_6 烷氧基，例如甲氧基。

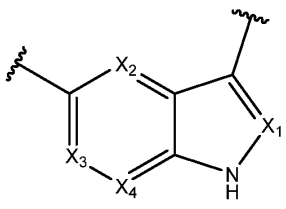
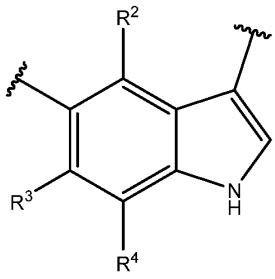
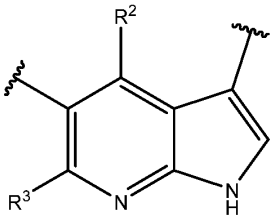
在本发明某一方案中，R^3 为 H 或 F，例如 H。

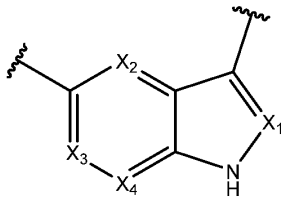
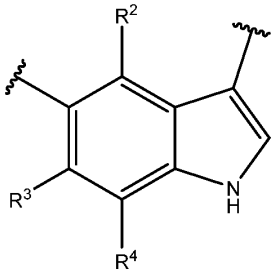
在本发明某一方案中，R^4 为 H 或 F，例如 H。

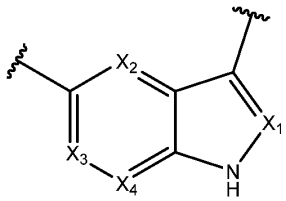
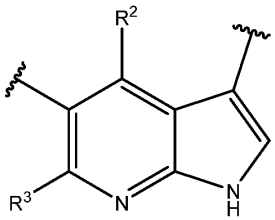
在本发明某一方案中，R^5 为-H 或-CH_3。

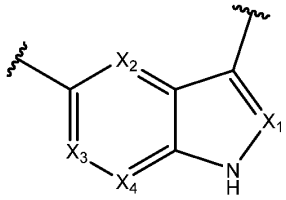
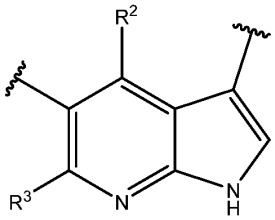
在本发明某一方案中，R^5 为-H。

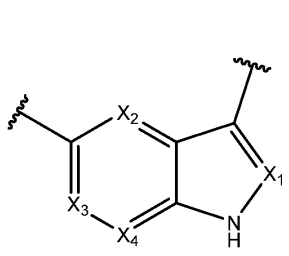
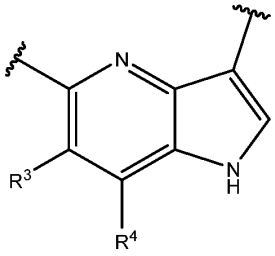
在本发明某一方案中，R^5 为 C_1-C_6 烷基，例如甲基。

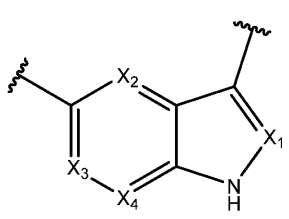
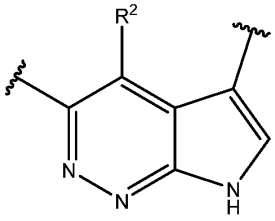
在本发明某一方案中，为或。

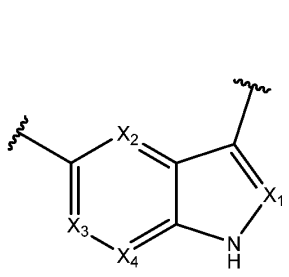
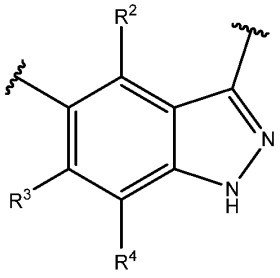
在本发明某一方案中，为。

在本发明某一方案中，为。

在本发明某一方案中，为。

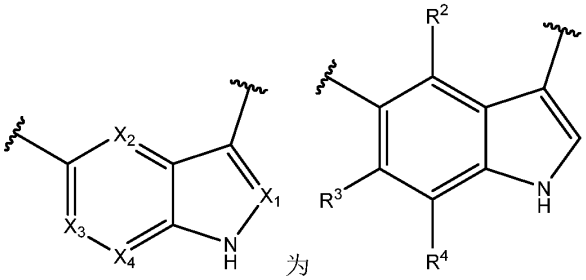
在本发明某一方案中，为。

在本发明某一方案中，为。

在本发明某一方案中，为。

在本发明某一方案中，X_2为CR^2，R^1与R^2与它们连接的原子共同形成5-6元杂环烯。

在本发明某一方案中，所述的如式（I）所示的化合物中，

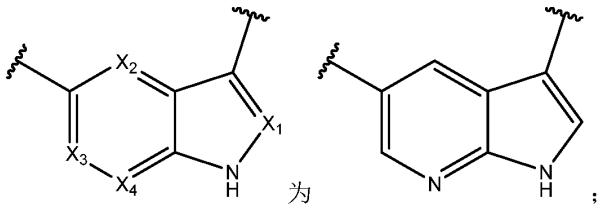
为；

R为C_1-C_6烷基或被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基；

R^1为卤素或C_1-C_6烷氧基；

R^2、R^3和R^4各自独立地为H或卤素。

在本发明某一方案中，所述的如式（I）所示的化合物为中，

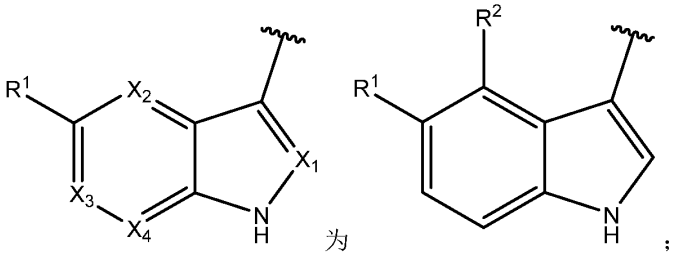

为

；

R^1 为卤素或 C_1-C_6 烷氧基；

R 为 C_1-C_6 烷基。

在本发明某一方案中，所述的如式（I）所示的化合物为中，

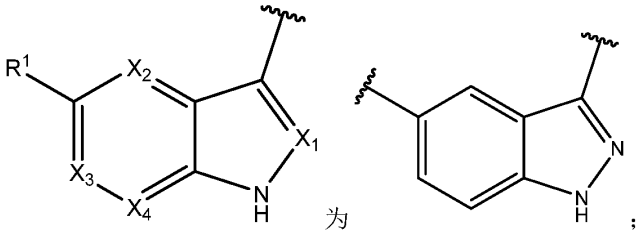

为

；

R^1 与 R^2 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子为 O，杂原子的个数为 1 个；

R 为 C_1-C_6 烷基或被一个或多个羟基取代的 C_1-C_6 烷基。

在本发明某一方案中，所述的如式（I）所示的化合物中，

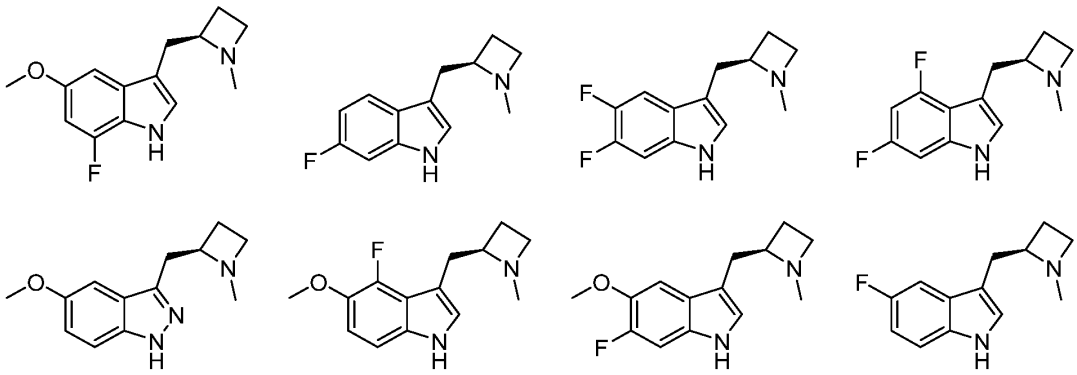

为

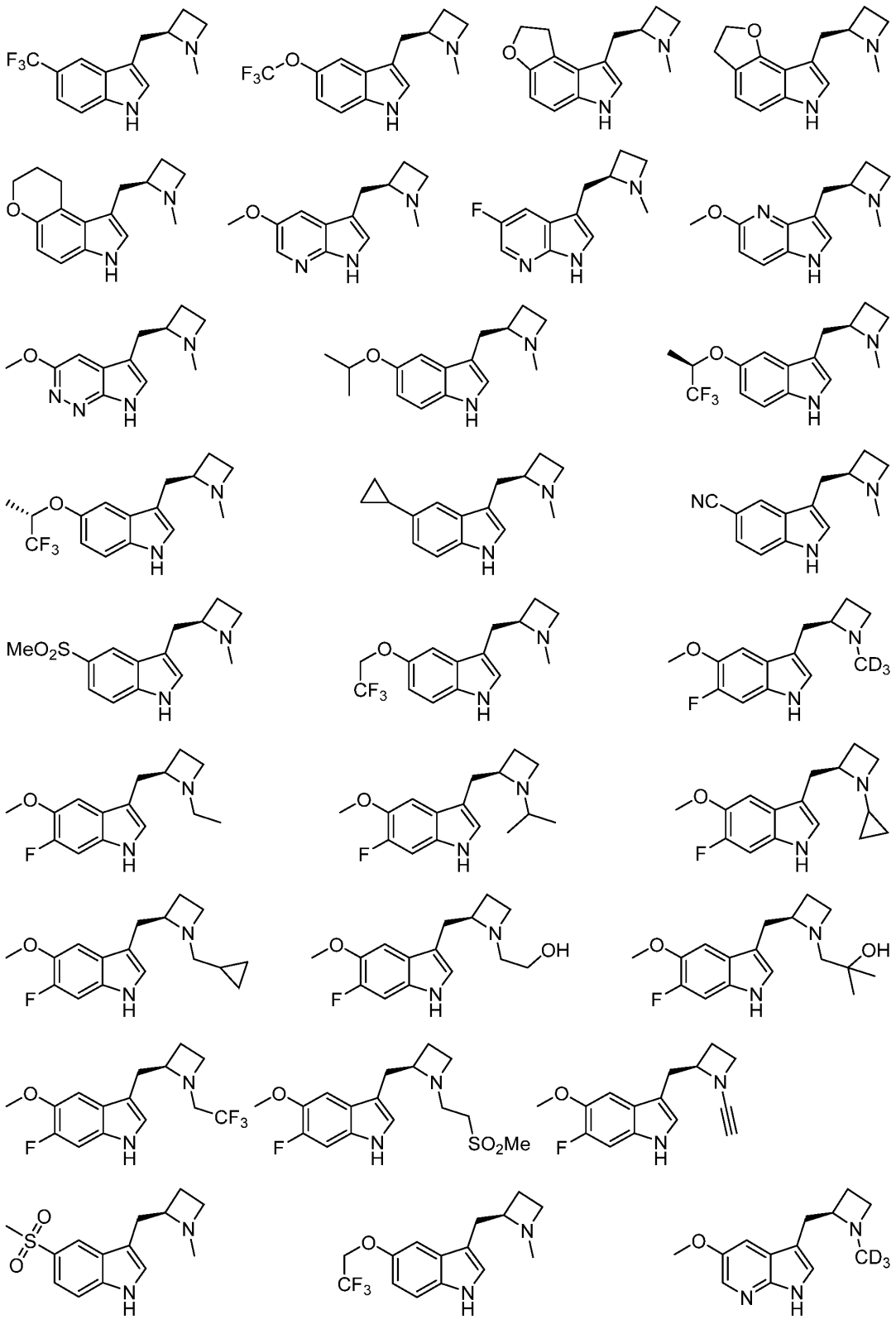
；

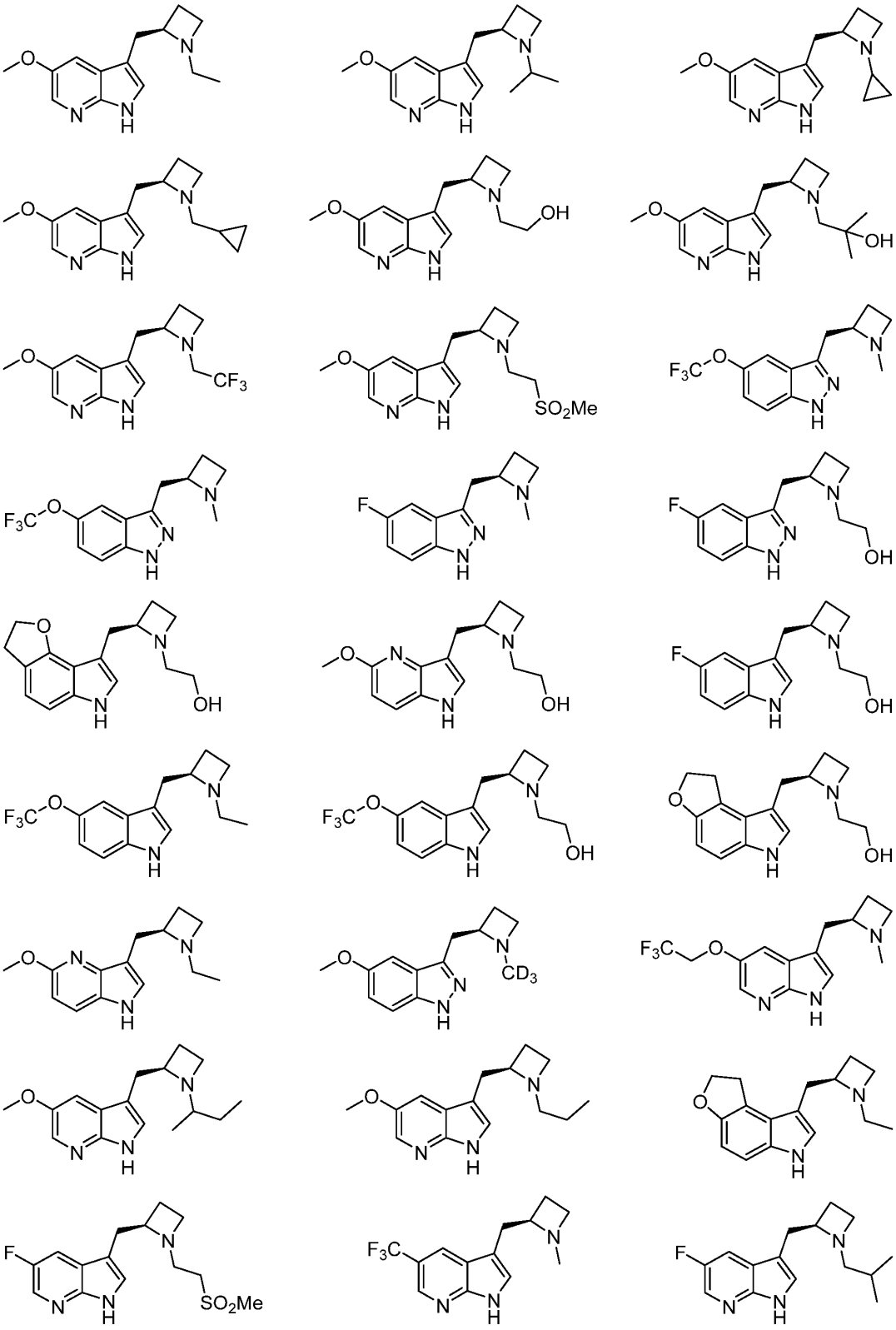
R^1 为 C_1-C_6 烷氧基；

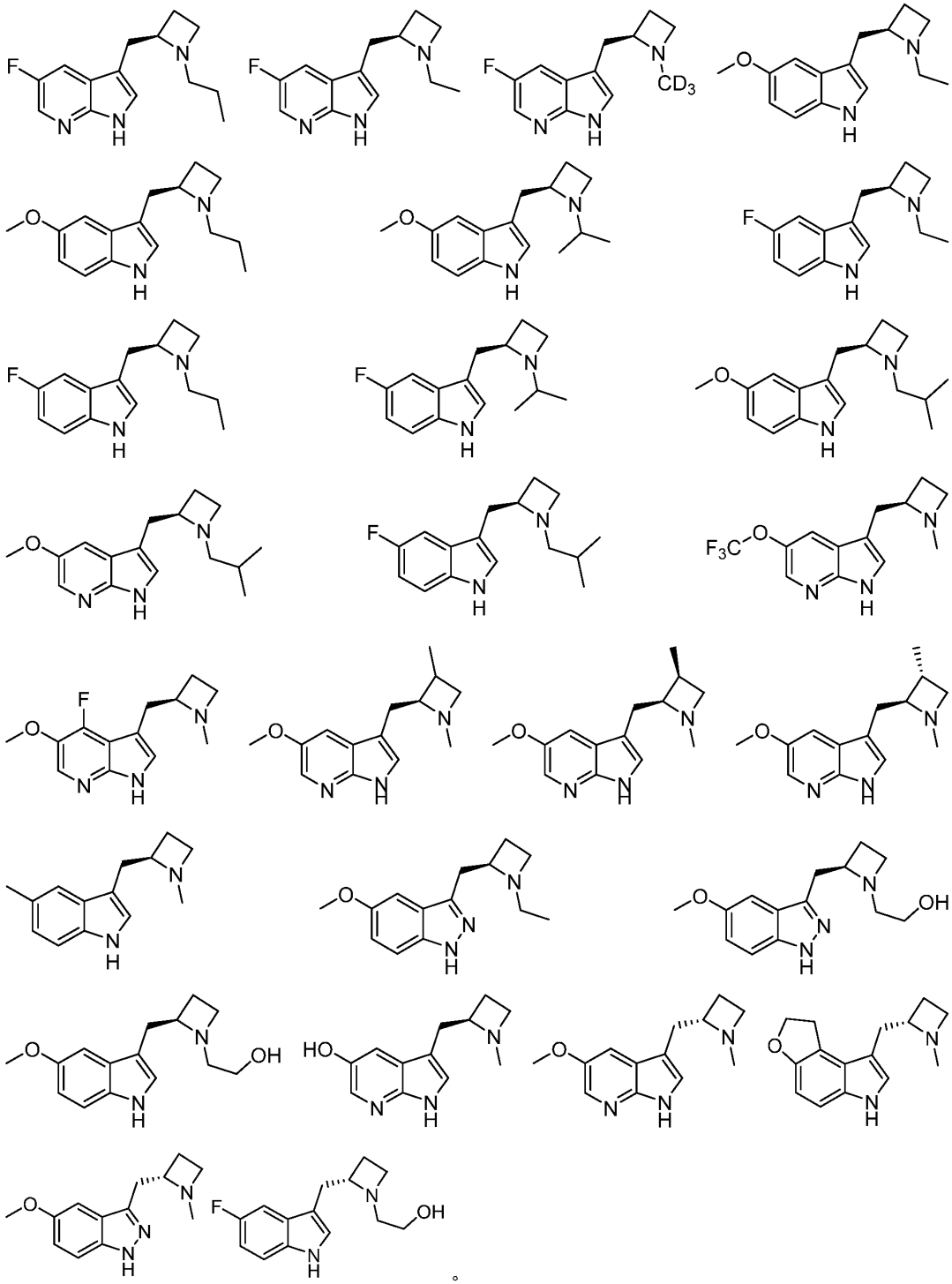
R 为 C_1-C_6 烷基。

在本发明某一方案中，所述的如式（II）所示的化合物为以下化合物中的任一种：









。

本发明还提供一种药物组合物，其包含上述任一方案所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，和药物上可接受的辅料。

本发明还提供一种上述任一方案所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可

接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物在制备调控神经元可塑性的药物中的应用。

本发明还提供一种上述任一方案所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物在制备预防和/或治疗抑郁症、精神分裂症、焦虑或创伤后应激障碍的药物中的应用。

本发明还提供一种上述任一方案所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物在制备 5-HT_{2A} 受体激动剂中的应用；较佳地，所述的 5-HT_{2A} 受体激动剂为 5-HT_{2A} 选择性受体激动剂，例如相对于 5-HT_{2B}，对 5-HT_{2A} 的选择性受体激动剂。

本发明还提供一种上述任一方案所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物在制备预防和/或治疗与 5-HT_{2A} 受体相关的疾病的药物中的应用；较佳地，所述的与 5-HT_{2A} 受体相关的疾病为抑郁症、精神分裂症、焦虑或创伤后应激障碍。

除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义：

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。

术语“溶剂合物”是指化合物与溶剂结合形成的物质。溶剂合物分为化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。

术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”是指化合物与药学上可接受的酸或碱、溶剂结合形成的物质。其中，溶剂的数量可以是化学计量的，也可以是非化学计量的。

术语“卤素”是指 F、Cl、Br、I。

术语“烷基”是指具有指定碳原子数（例如，C_{1-6}）的、直链或支链的、饱和的一价烃基。烷基包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

术语“烷氧基”是指基团-O-R_X，其中，R_X 为如上文所定义的烷基。

术语“炔基”是指具有特定碳原子数的一个或多个叁键的直链或支链的烃基（例如 C_2-C_6 炔基）。该一个或多个碳碳叁键可以是内部的也可以是末端的。

术语“环烷基”是指具有指定的环碳原子数（例如 C_3-C_6）、环原子仅由碳原子组成的、饱和的环状基团。

术语“杂环烯”是指具有指定环原子数（例如，5-6 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、不饱和环状基团，其不具有芳香性。

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本发明描述基团的结构式中所使用的“”是指，相应的基团 R 通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

术语“一个或多个”是指 1、2、3、4 或更多。

术语“药学上可接受的辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分以外，包含在药物制剂中的所有物质。可参见中华人民共和国药典（2020 年版）四部、或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)。

在符合本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明化合物具有以下一个或多个优点：

（1）本发明化合物对 5-HT_{2A} 受体显示出良好的激动活性；

（2）相对于 5-HT_{2B}，本发明化合物对 5-HT_{2A} 受体具有良好的选择激动活性；

（3）本发明化合物可以促进原代大鼠皮层神经元细胞生长，具有调节神经元树突神经可塑性的能力；

（4）本发明化合物具有肝微粒体清除率较低，代谢稳定性较好的性质；

（5）本发明的化合物对 hERG 钾离子通道的抑制的风险小，IC_{50} 甚至达到在 10μM 以上；

（6）本发明化合物具有良好的药代动力学性质；

（7）本发明化合物不具有致幻性；

（8）本发明化合物对受试个体的自发活动无影响；

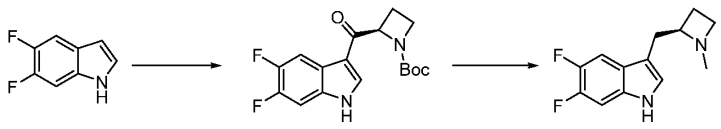
（9）本发明化合物具有优异的抗抑郁疗效。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

实施例 1

合成路线：



第一步

将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (4.40 g, 21.8 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (2.24 mL, 26.2 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (160 mg, 2.32 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **1-1** (2.00 g, 13.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (6.86 mL, 14.4 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (100 mL), 二氯甲烷 (60 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅

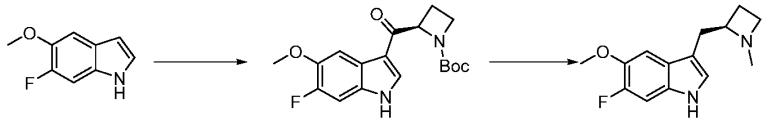
胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **1-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H-56]^+$ = 281.13, 实测值 281.0。

第二步

将化合物 **1-2** (250 mg, 0.74 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (2.96 mL, 7.40 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.29 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.29 mL) 和水 (0.87 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBndge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 25-30%, 保留时间: 10.95-13.35 min, 运行时间: 18 min) 纯化得到化合物 **1**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 237.11, 实测值 237.0。

实施例 2

合成路线：



2-1 **2-2** **2**

第一步

将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (2.20 g, 10.9 mmol) 溶解在二氯甲烷 (25 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (1.12 mL, 13.1 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (80.0 mg, 1.16 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **2-1** (1.00 g, 6.05 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (3.18 mL, 6.35 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (15 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **2-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H-56]^+$ = 293.15, 实测值 293.1。

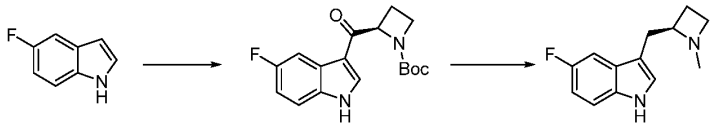
第二步

将化合物 **2-2** (94.0 mg, 0.27 mmol) 溶于四氢呋喃 (9 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (1.08 mL, 2.70 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.1 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.1 mL) 和水 (0.3 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBndge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 19-26%, 保留时间: 9.80-11.80 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.67 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H),

7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 249.13, 实测值 249.1。

实施例 3

合成路线：



3-1 3-2 3

第一步

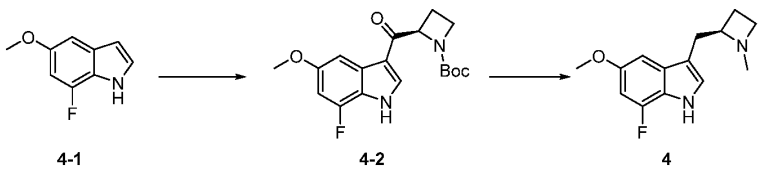
将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (4.40 g, 21.8 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (2.24 mL, 26.2 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (160 mg, 2.32 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **3-1** (2.00 g, 14.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (7.77 mL, 6.45 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **3-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 319.14, 实测值 319.0。

第二步

将化合物 **3-2** (100 mg, 0.31 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (1.24 mL, 3.10 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.1 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.1 mL) 和水 (0.3 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBndge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 21-31%, 保留时间: 9.20-11.40 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 219.12, 实测值 219.1。

实施例 4

合成路线：



4-1 4-2 4

第一步

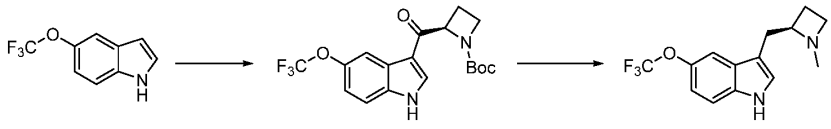
将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (1.47 g, 7.27 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (0.75 mL, 8.73 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (53.3 mg, 0.77 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **4-1** (1.00 g, 6.05 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (3.18 mL, 6.35 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (15 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **4-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 349.15, 实测值 349.0。

第二步

将化合物 **4-2** (350 mg, 1.00 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (4.00 mL, 10.0 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.35 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.35 mL) 和水 (1.05 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBndge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 20-25%, 保留时间: 11.25-14.50 min, 运行时间: 19 min) 纯化得到化合物 **4**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 249.13, 实测值 249.0。

实施例 5

合成路线：



第一步

将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (1.47 g, 7.27 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (0.75 mL, 8.73 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (53.3 mg, 0.77 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **5-1** (1.10 g, 6.05 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (2.87 mL, 5.74 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (15 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱

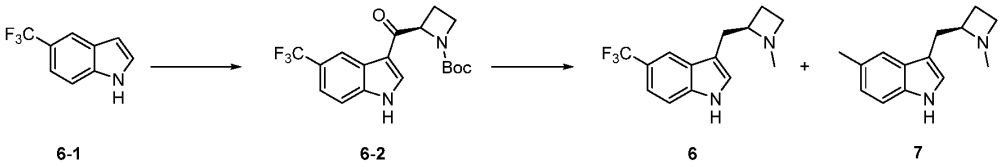
层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **5-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 385.36, 实测值 385.0。

第二步

将化合物 **5-2** (170 mg, 0.44 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (1.76 mL, 4.40 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.17 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.17 mL) 和水 (0.51 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBndge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.1% 的甲酸水溶液, 梯度: 18-28%, 保留时间: 6.2-7.8 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **5** 的一甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ =285.28, 实测值 285.0。

实施例 6 和 7

合成路线:



6-1 6-2 6 7

第一步

将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (1.69 g, 8.36 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (0.86 mL, 10.0 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (61.3 mg, 0.89 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **6-1** (1.30 g, 7.02 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (3.86 mL, 7.72 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **6-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 369.13, 实测值 368.9。

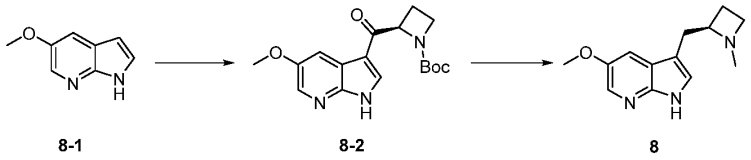
第二步

将化合物 **6-2** (120 mg, 0.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (1.32 mL, 3.30 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.10 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.20 mL) 和水 (0.10 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.1% 的甲酸水溶液, 梯度: 20-30%, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **6** (保留时间: 7.0-8.5 min) 的一甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H),

2.15 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 269.12, 实测值 269.1。和化合物 **7** (保留时间: 4.0-5.0 min) 的一甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.61 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.20-3.17 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 215.15, 实测值 215.0。

实施例 8

合成路线：



8-1 **8-2** **8**

第一步

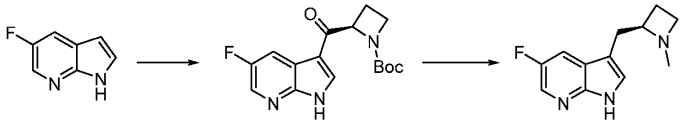
将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (4.41 g, 21.8 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (2.25 mL, 26.2 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (160 mg, 2.31 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **8-1** (3.00 g, 20.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (10.6 mL, 21.3 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **8-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 332.15, 实测值 332.0。

第二步

将化合物 **8-2** (120 mg, 0.36 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (1.44 mL, 3.60 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.15 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.15 mL) 和水 (0.45 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.1%的甲酸水溶液, 梯度: 6-16%, 保留时间: 6.8-7.8 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **8** 的一甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.18 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 232.14, 实测值 232.0。

实施例 9

合成路线：



9-1 9-2 9

第一步

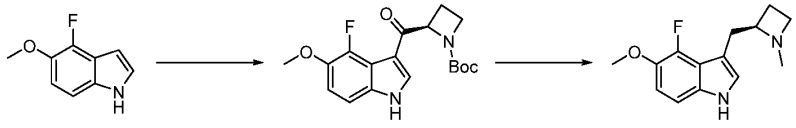
将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (5.29 g, 26.2 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (2.70 mL, 31.4 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (192 mg, 2.77 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **9-1** (3.00 g, 22.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (11.6 mL, 23.1 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **9-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 320.13, 实测值 320.0。

第二步

将化合物 **9-2** (105 mg, 0.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (1.72 mL, 4.29 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.17 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.17 mL) 和水 (0.51 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.04%氨水溶液+7.5mmol/L 的碳酸氢铵溶液, 梯度: 20-30%, 保留时间: 9.0-10.0 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **9**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 220.12, 实测值 220.1。

实施例 10

合成路线:



10-1 10-2 10

第一步

将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (1.32 g, 6.55 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (0.675 mL, 7.85 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (48.0 mg, 0.693 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **10-1** (1.00 g, 6.05 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (3.18 mL, 6.35

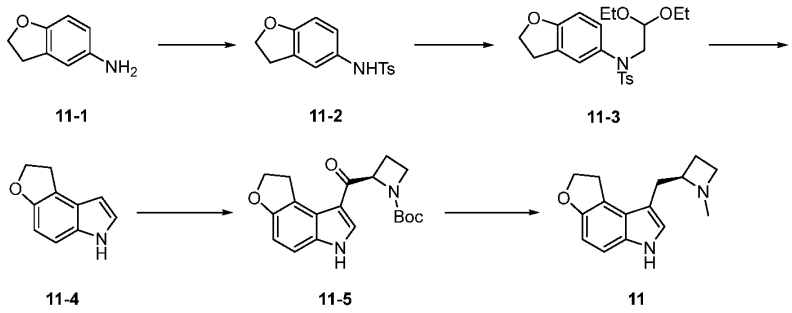
mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **10-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 349.15, 实测值 349.0。

第二步

将化合物 **10-2** (250 mg, 0.72 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (2.88 mL, 7.20 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.28 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.28 mL) 和水 (0.84 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 21-27%, 保留时间: 9.1-11.3 min, 运行时间: 18 min) 纯化得到化合物 **10**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 249.13, 实测值 249.0。

实施例 11

合成路线:



第一步

将化合物 **11-1** (12.5 g, 92.5 mmol) 和吡啶 (29.3 g, 370 mmol) 溶解在二氯甲烷 (125 mL) 中, 0 ℃下分批加入甲苯磺酰氯 (19.4 g, 102 mmol), 反应液 25 ℃下搅拌 16 小时。反应液加入水 (250 mL), 二氯甲烷 (250 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **11-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+Na]^+$ = 312.08, 实测值 312.2。

第二步

将化合物 **11-2** (15.0 g, 51.8 mmol), 碳酸铯 (42.2 g, 130 mmol), 碘化钾 (1.72 g, 10.4 mmol) 和溴代乙醛缩二乙醇 (102 g, 518 mmol) 溶解于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (450 mL) 中, 反应液 110 ℃下搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (500 mL) 洗涤, 滤液中加入水 (1000 mL), 乙酸乙

酯 (800 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (500 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **11-3**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.62-6.56 (m, 2H), 4.61-4.55 (m, 3H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

第三步

将化合物 **11-3** (10.5 g, 25.9 mmol) 溶解在甲苯 (400 mL) 中, 110 ℃下滴加 四氯化钛 (7.37 g, 38.8 mmol) 溶解在甲苯 (240 mL) 的溶液, 反应液 110 ℃下搅拌 1 小时。反应液冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (400 mL), 乙酸乙酯 (750 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (500 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗产品溶解于乙醇 (75 mL), 四氢呋喃 (50 mL) 和水 (25 mL) 中, 分批加入氢氧化钾 (16.3 g, 290 mmol), 反应液 80 ℃下搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入水 (300 mL), 乙酸乙酯 (300 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **11-4**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.22 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 160.07, 实测值 160.0。

第四步

将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (2.64 g, 13.1 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (1.35 mL, 15.7 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (96.0 mg, 1.39 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **11-4** (1.67 g, 10.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (5.51 mL, 11.0 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **11-5**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 343.16, 实测值 343.0。

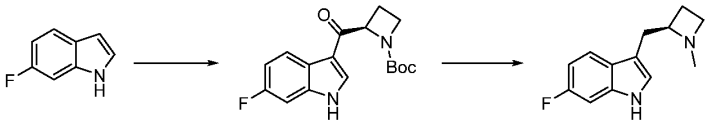
第五步

将化合物 **11-5** (263 mg, 0.77 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (3.08 mL, 7.70 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.3 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.3 mL) 和水 (0.9 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 9/1, v/v) 纯化得到化合物 **11**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.59 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 243.14, 实测值

243.0。

实施例 12

合成路线：



12-1 12-2 12

第一步

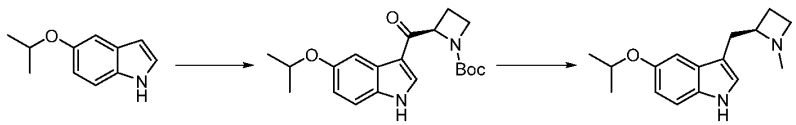
将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (3.30 g, 19.7 mmol) 溶解在二氯甲烷 (40 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (1.69 mL, 19.6 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (120 mg, 1.73 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **12-1** (2.00 g, 14.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (7.77 mL, 15.5 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **12-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 319.14, 实测值 319.0。

第二步

将化合物 **12-2** (80.0 mg, 0.25 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (1 mL, 2.50 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.1 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.1 mL) 和水 (0.3 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 26-37%, 保留时间: 10.2-11.8 min, 运行时间: 18 min) 纯化得到化合物 **12**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.82 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 219.12, 实测值 219.0。

实施例 13

合成路线：



13-1 13-2 13

第一步

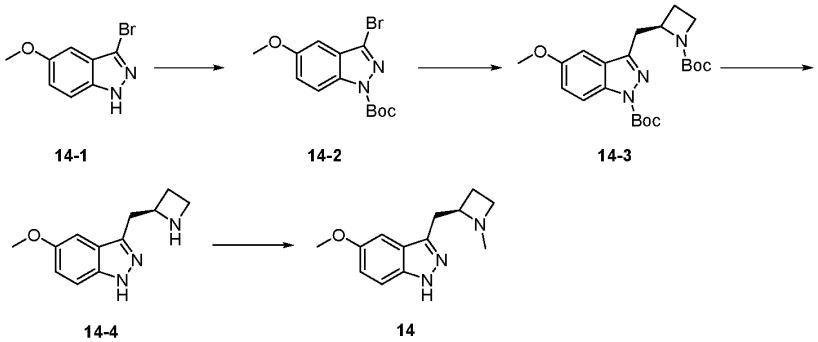
将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (1.32 g, 6.55 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (0.675 mL, 7.85 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (48.0 mg, 0.693 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **13-1** (1.00 g, 5.71 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (3.00 mL, 6.00 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **13-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 359.19, 实测值 359.0。

第二步

将化合物 **13-2** (100 mg, 0.28 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (1.12 mL, 5.00 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.12 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.12 mL) 和水 (0.36 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 24-33%, 保留时间: 8.45-10.35 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **13**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.58 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 259.17, 实测值 259.0。

实施例 14

合成路线：



第一步

将化合物 **14-1** (700 mg, 3.08 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三乙胺(620 mg, 6.16 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (810 mg, 3.70 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (38.0 mg, 0.31 mmol), 25 ℃搅拌 4 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯,

10/1, v/v) 纯化得到化合物 **14-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.64 (s, 9H)。

第二步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **14-2** (196 mg, 0.60 mmol), (2*R*)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (100 mg, 0.40 mmol), 无水碳酸钠 (84.8 mg, 0.80 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (99.5 mg, 0.40 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (4.4 mg, 0.02 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (5.4 mg, 0.02 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (4.5 mg, 0.004 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (6 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 2/1, v/v) 纯化得到化合物 **14-3**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 418.23, 实测值 418.0。

第三步

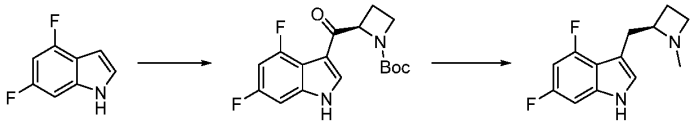
将化合物 **14-3** (200 mg, 0.48 mmol) 溶于 1,2-二氯甲烷 (5 mL) 中, 向反应液内加入三氟乙酸 (1.5 mL), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时。反应完成后, 减压浓缩,得到化合物 **14-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 218.12, 实测值 218.0。

第四步

将化合物 **14-4** (104 mg, 0.48 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 向反应液内加入三乙胺 (150 mg, 1.44 mmol) 和多聚甲醛(42.9 mg, 0.53 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (18.1 mg, 0.29 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL), 二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.1%的甲酸水溶液, 梯度: 7-17%, 保留时间: 9.5-10.1 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **14** 的一甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.81 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 4H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 232.14, 实测值 232.0。

实施例 15

合成路线：



第一步

将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (5.28 g, 26.2 mmol) 溶解在二氯甲烷 (100 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (2.70 mL, 31.4 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (192 mg, 2.77 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **15-1** (3.10

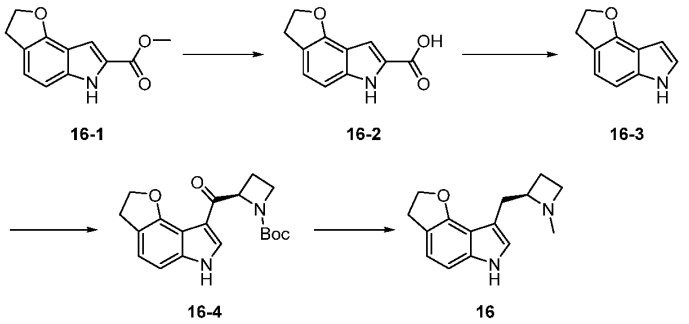
g, 20.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (10.6 mL, 21.3 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (200 mL), 二氯甲烷 (200 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **15-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 337.13, 实测值 336.9。

第二步

将化合物 **15-2** (690 mg, 2.05 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (8.20 mL, 20.5 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.8 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.8 mL) 和水 (2.4 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 20-45%, 保留时间: 7.5-9.2 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **15**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.75-6.68 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 237.11, 实测值 237.0。

实施例 16

合成路线:



第一步

将化合物 **16-1** (4.18 g, 19.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (38 mL) 和水 (38 mL) 中,加入一水合氢氧化锂 (2.42 g,57.72 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 16 小时。反应液加入 1 mol/L 的盐酸水溶液 pH 调至 4, 乙酸乙酯 (100 mL x 4) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **16-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.89 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 204.06, 实测值 204.0。

第二步

将化合物 **16-2** (4.00 g, 19.7 mmol) 溶于喹啉 (32 mL) 中, 加入氧化铜 (470 mg, 5.91 mmol), 反应液在 200 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 反应液加入 1 mol/L 的盐酸水溶液 pH 调至 4, 乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **16-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 160.07, 实测值 160.0。

第三步

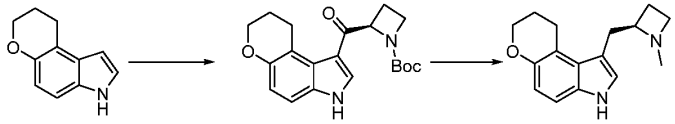
将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (2.64 g, 13.1 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (1.35 mL, 15.7 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (96.0 mg, 1.39 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **16-3** (1.50 g, 9.42 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (4.95 mL, 9.89 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (100 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **16-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 343.16, 实测值 343.2。

第四步

将化合物 **16-4** (165 mg, 0.48 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (2.88 mL, 7.20 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.28 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.28 mL) 和水 (0.84 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.1%甲酸水溶液, 梯度: 10-20%, 保留时间: 7.1-10.0 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **16** 的一甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.75 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 243.14, 实测值 243.0。

实施例 17

合成路线：



17-1 **17-2** **17**

第一步

将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (1.32 g, 6.55 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (0.675 mL, 7.85 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (48.0

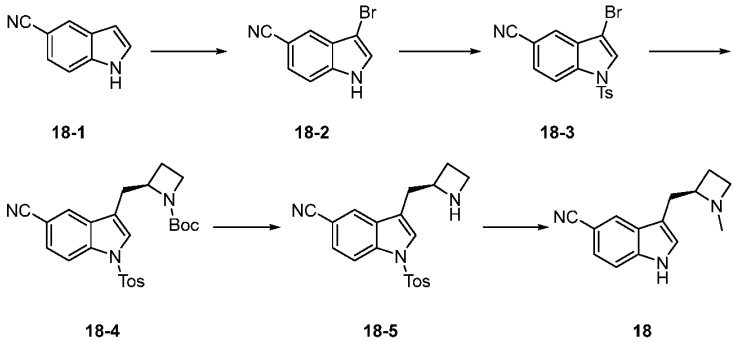
mg, 0.695 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **17-1** (900 mg, 5.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (2.73 mL, 5.46 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **17-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 357.17, 实测值 356.9。

第二步

将化合物 **17-2** (320 mg, 0.90 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (3.60 mL, 9.00 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.36 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.36 mL) 和水 (1.08 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 15-45%, 保留时间: 8.8-10.2 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **17**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.56 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 4H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 3H), 1.79-1.75 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 257.16, 实测值 257.1。

实施例 18

合成路线:



18-1 **18-2** **18-3**

18-4 **18-5** **18**

第一步

将化合物 **18-1** (4.00 g, 28.1 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (80 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (5.01 g, 28.1 mmol), 25 ℃搅拌 16 小时。反应液加入水 (100 mL), 乙酸乙酯 (200 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **18-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

第二步

将化合物 **18-2** (4.70 g, 21.3 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (90 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入氢化钠 (1.02 g, 25.5 mmol, 60%纯度), 0 ℃搅拌 0.5 小时, 加入对甲苯磺酰氯 (4.46 g, 23.4 mmol), 25 ℃搅拌 12 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL), 乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 4/1, v/v) 纯化得到化合物 **18-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)。

第三步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **18-3** (200 mg, 0.53 mmol), (2R)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (199 mg, 0.80 mmol), 无水碳酸钠 (110 mg, 1.06 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (197 mg, 0.80 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (5.8 mg, 0.027 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (7.1 mg, 0.027 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (6.0 mg, 0.0053 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (4 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 2/1, v/v) 纯化得到化合物 **18-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H-56]^+$ = 410.17, 实测值 410.0。

第四步

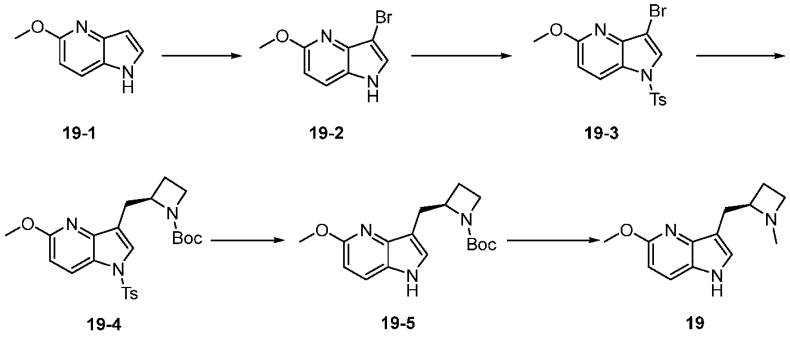
将化合物 **18-4** (160 mg, 0.34 mmol) 溶于 1,2-二氯甲烷 (5 mL) 中, 向反应液内加入三氟乙酸 (1.0 mL), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应完成后, 减压浓缩,得到化合物 **18-5**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 366.12, 实测值 366.4。

第五步

将化合物 **18-5** (125 mg, 0.34 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (132 mg, 1.02 mmol) 和多聚甲醛 (55.2 mg, 0.68 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (32.1 mg, 0.51 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL), 乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品溶于四氢呋喃 (0.4 mL), 乙醇 (2.0mL) 和水 (2.0 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (54.0 mg, 1.28 mmol), 反应液在 70 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 粗品经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液, 梯度: 17-33%, 保留时间: 9.0-10.7 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **18**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 226.13, 实测值 226.0。

实施例 19

合成路线：



第一步

将化合物 **19-1** (7.01 g, 47.3 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (140 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (8.84 g, 49.7 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (200 mL), 乙酸乙酯 (300 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **19-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.53 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

第二步

将化合物 **19-2** (4.30 g, 18.9 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入氢化钠 (909 mg, 22.7 mmol, 60%纯度), 0 ℃搅拌 0.5 小时, 加入对甲苯磺酰氯 (4.33 g, 22.7 mmol), 25 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL), 乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 4/1, v/v) 纯化得到化合物 **19-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

第三步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **19-3** (200 mg, 0.52 mmol), (2R)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (195 mg, 0.78 mmol), 无水碳酸钠 (110 mg, 1.04 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (194 mg, 0.78 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (5.7 mg, 0.026 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (7.0 mg, 0.026 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (5.8 mg, 0.0052 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (4 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 2/1, v/v) 纯化得到化合物 **19-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 472.18, 实测值 472.0。

第四步

将化合物 **19-4** (230 mg, 0.49 mol) 溶解于无水四氢呋喃 (5 mL), 无水乙醇 (5 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入氢氧化钠 (58.8 mg, 1.47 mmol), 反应液在 60 ℃搅拌 4 小时。反应液加入水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减

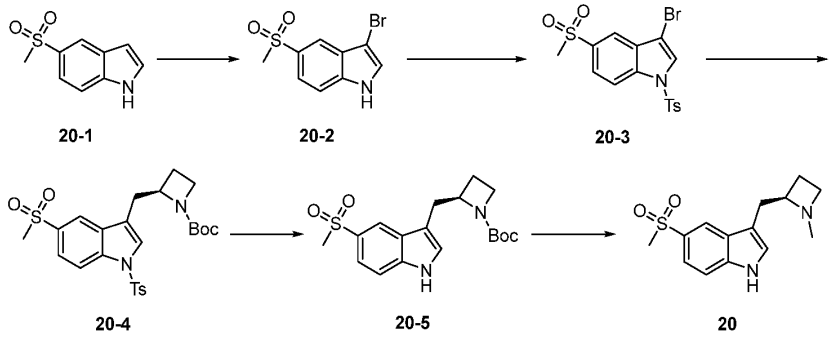
压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **19-5**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 318.17, 实测值 318.5。

第五步

将化合物 **19-5** (70.0 mg, 0.22 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (0.44 mL, 1.10 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.05 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.05 mL) 和水 (0.15 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 15-43%, 保留时间: 6.9-8.5 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **19**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 232.14, 实测值 232.2。

实施例 20

合成路线:



第一步

将化合物 **20-1** (2.00 g, 10.2 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (1.91 g, 10.8 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **20-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 3.20 (s, 3H)。

第二步

将化合物 **20-2** (2.40 g, 8.75 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入氢化钠 (420 mg, 10.5 mmol, 60%纯度), 0 ℃搅拌 0.5 小时, 加入对甲苯磺酰氯 (1.84 g, 9.63 mmol), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL), 乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 4/1, v/v) 纯化得到化合物 **20-3**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

第三步

在充满氮气的手套箱中，将化合物 **20-3** (200 mg, 0.47 mmol), (2R)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (175 mg, 0.70 mmol), 无水碳酸钠 (99.6 mg, 0.94 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (175 mg, 0.70 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (5.2 mg, 0.024 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (6.3 mg, 0.024 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (5.2 mg, 0.0047 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (5 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后，关闭蓝光灯，反应液加入水 (20 mL)，二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **20-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H-56]^+ = 463.15$，实测值 463.1。

第四步

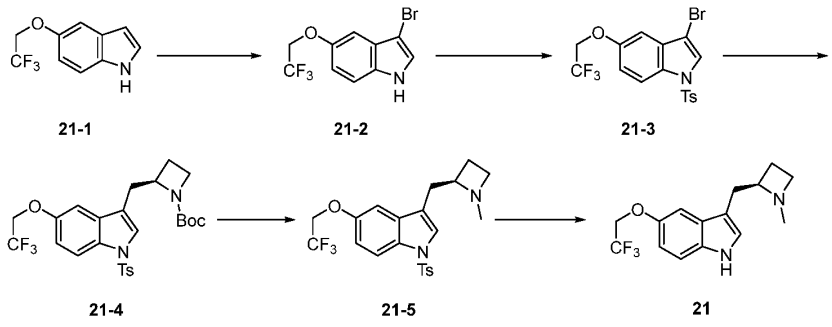
将化合物 **20-4** (350 mg, 0.67 mol) 溶解于无水四氢呋喃 (1.5 mL)，无水乙醇 (1.5 mL) 和水 (0.6 mL) 中，加入一水合氢氧化锂 (141 mg, 3.35 mmol)，反应液在 60 ℃搅拌 3 小时。反应液加入水 (20 mL)，二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **20-5**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H-56]^+ = 309.15$，实测值 309.0。

第五步

将化合物 **20-5** (70.0 mg, 0.22 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (0.44 mL, 1.10 mmol, 2.5 mol/L)，氮气氛围下，反应液在 60 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温，加入冰水 (0.05 mL) 淬灭，加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.05 mL) 和水 (0.15 mL)，过滤，滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品，经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm，流动相：乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液，梯度: 20-25%，保留时间: 6.0-7.0 min，运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **20**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+ = 279.11$，实测值 279.0。

实施例 21

合成路线：



21-1 21-2 21-3 21-4 21-5 21

第一步

将化合物 **21-1** (1.50 g, 6.97 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (1.24 g, 6.97 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **21-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 293.97 和 295.97, 实测值 294.0 和 296.0。

第二步

将化合物 **21-2** (2.29 g, 6.62 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入氢化钠 (320 mg, 7.94 mmol, 60%纯度), 0 ℃搅拌 0.5 小时, 加入对甲苯磺酰氯 (1.51 g, 7.94 mmol), 25 ℃搅拌 3 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **21-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.83 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)。

第三步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **21-3** (350 mg, 0.78 mmol), (2R)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (292 mg, 1.17 mmol), 无水碳酸钠 (166 mg, 1.56 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (290 mg, 1.56 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (8.6 mg, 0.04 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (10.4 mg, 0.04 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (8.8 mg, 0.0078 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (10 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 2/1, v/v) 纯化得到化合物 **21-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 539.17, 实测值 539.3。

第四步

将化合物 **21-4** (450 mg, 0.84 mmol) 溶于 1,2-二氯甲烷 (10 mL) 中, 向反应液内加入三氟乙酸 (4 mL), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应完成后, 减压浓缩, 将剩余物溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 向反应液内加入三乙胺 (249 mg, 2.46 mmol) 和 37%甲醛水溶液 (200 mg, 2.46 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入三乙酰基硼氢化钠 (348 mg, 1.64 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **21-5**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 453.14, 实测值 453.5。

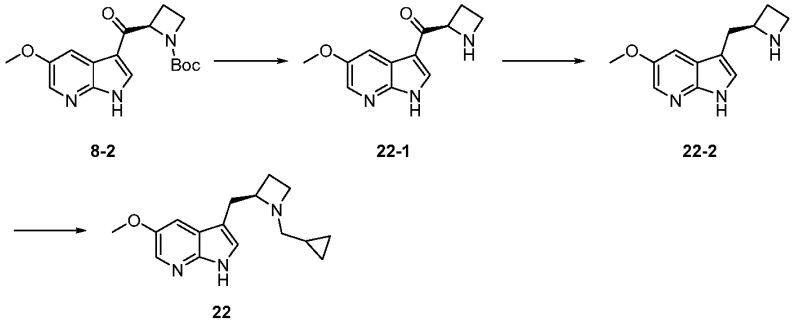
第五步

将化合物 **21-5** (310 mg, 0.69 mol) 溶解于无水四氢呋喃 (3 mL), 无水乙醇 (3 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入氢氧化钠 (138 mg, 3.45 mmol), 反应液在 60 ℃搅拌 4 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10

mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 45-55%, 保留时间: 5.5-6.8 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **21**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.72 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.62 -2.56 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 299.13, 实测值 299.1。

实施例 22

合成路线：



第一步

将化合物 **8-2** (2.90 g, 8.75 mmol) 溶于 1,2-二氯甲烷 (40 mL) 中, 向反应液内加入三氟乙酸 (10 mL), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应完成后, 减压浓缩, 粗品经过高效液相色谱 (Waters-spherical-C18-20μm, 100A, 330g, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 7-11%, 保留时间: 15-25 min, 运行时间: 40 min) 纯化得到化合物 **22-1**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H),2.47-2.42 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 232.10, 实测值 232.0。

第二步

将化合物 **22-1** (2.20 g, 9.51 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (38.0 mL, 95.1 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (3.8 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (3.8 mL) 和水 (11.4 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-spherical-C18-20μm, 100A, 220g, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 11-23%, 保留时间: 10-26 min, 运行时间: 40 min) 纯化得到化合物 **22-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 218.12, 实测值 218.1。

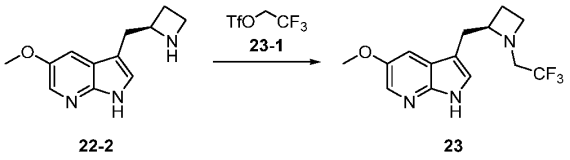
第三步

将化合物 **22-2** (200 mg, 0.92 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (360 mg, 2.76 mmol) 和环丙甲醛 (190 mg, 2.76 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (58.0 mg, 0.92 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液,

梯度: 25-45%, 保留时间: 6.5-8.4 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **22**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.15 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 0.78-0.67 (m, 1H), 0.40-0.36 (m, 2H), 0.05-0.01 (m, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 272.17, 实测值 272.1。

实施例 23

合成路线：



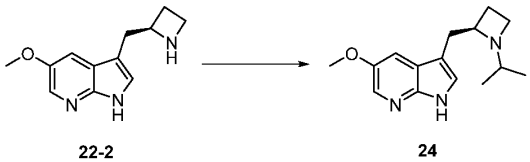
22-2 **23**

第一步

将化合物 **22-2** (110 mg, 0.51 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (200 mg, 1.53 mmol) 和化合物 **23-1** (120 mg, 0.51 mmol), 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL), 二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 37-55%, 保留时间: 8.3-8.8 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **23**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.19 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.09-2.88 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 300.12, 实测值 300.0。

实施例 24

合成路线：



22-2 **24**

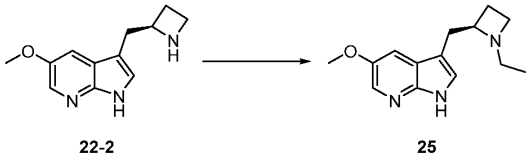
第一步

将化合物 **22-2** (200 mg, 0.92 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (360 mg, 2.76 mmol) 和 2-碘丙烷 (310 mg, 1.84 mmol), 反应液在 70 ℃搅拌 16 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL), 二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 17-30%, 保留时间: 7.5-9.6 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **24**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.82-2.78 (m,

1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 260.17 实测值 260.1。

实施例 25

合成路线：



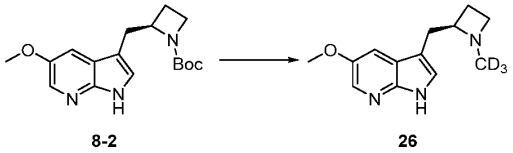
22-2 25

第一步

将化合物 **22-2** (200 mg, 0.92 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 向反应液内加入三乙胺 (280 mg, 2.76 mmol) 和乙醛 (405 mg, 4.60 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (58.0 mg, 0.92 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 15-35%, 保留时间: 6.6-8.3 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **25**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 246.15, 实测值 246.0。

实施例 26

合成路线：



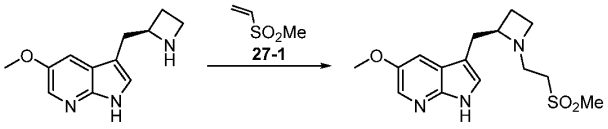
8-2 26

第一步

将化合物 **8-2** (142 mg, 0.45 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 中, 0 ℃下缓慢加入氘代四氢铝锂 (189 mg, 4.50 mmol), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 1 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.05 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.05 mL) 和水 (0.1 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-Agilent-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 10-30%, 保留时间: 7.8-9.8 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **26**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22 -3.19 (m, 1H), 3.13- 3.07 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 235.16, 实测值 235.1。

实施例 27

合成路线：

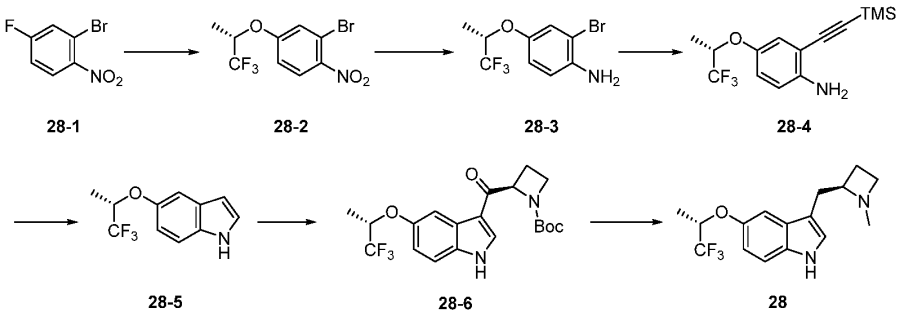


第一步

将化合物 **22-2** (100 mg, 0.46 mmol) 溶于乙醇 (3 mL) 中，向反应液内加入二异丙基乙胺 (178 mg, 1.38 mmol) 和化合物 **27-1** (146 mg, 1.38 mmol)，反应液在 60 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL)，二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品，经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm，流动相：乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液，梯度：23-33%，保留时间：6.5-7.3 min，运行时间：16 min) 纯化得到化合物 **27**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.18 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.57- 2.53 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值：$[M+H]^+$ = 324.13 实测值 324.1。

实施例 28

合成路线：



第一步

将化合物(2S)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇 (7.41 g, 65.0 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (130 mL) 中，氮气氛围下，0 ℃下缓慢加入氢化钠 (2.84 g, 70.9 mmol, 60%纯度)，0 ℃搅拌 0.5 小时，缓慢加入化合物 **28-1** (13.0 g, 59.1 mmol)，25 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL)，乙酸乙酯 (200 mL x 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯，15/1, v/v) 纯化得到化合物 **28-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.58-5.51 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

第二步

将化合物 **28-2** (7.80 g, 24.8 mmol) 溶于乙醇 (66 mL)和水 (13 mL) 中, 加入铁粉 (6.94 g, 124 mmol), 氯化铵 (6.64 g, 124 mmol), 80 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 过滤，滤液加入水 (150 mL), 乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 15/1, v/v) 纯化得到化合物 **28-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.97-4.90 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

第三步

将化合物 **28-3** (5.76 g, 20.3 mmol) 溶于三乙胺 (50 mL) 中, 氮气氛围下, 分别加入三甲基硅乙炔 (3.98 g, 40.6 mmol), 双三苯基磷二氯化钯 (712 mg, 1.01 mmol) 和碘化亚铜 (193 mg, 1.01 mmol), 50 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 过滤，滤液加入水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **28-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 302.11 实测值 302.0。

第四步

将化合物 **28-4** (1.80 g, 5.97 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (27 mL) 中, 氮气氛围下,加入碘化亚铜 (2.27 g, 11.9 mmol), 100 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加入水 (30 mL), 乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 15/1, v/v) 纯化得到化合物 **28-5**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 5.04-4.97 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 230.07 实测值 230.0。

第五步

将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (1.32 g, 6.55 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (0.675 mL, 7.85 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (48.0 mg, 0.695 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **28-5** (1.50 g, 6.54 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (3.44 mL, 6.87 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **28-6**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 413.16, 实测值 413.0。

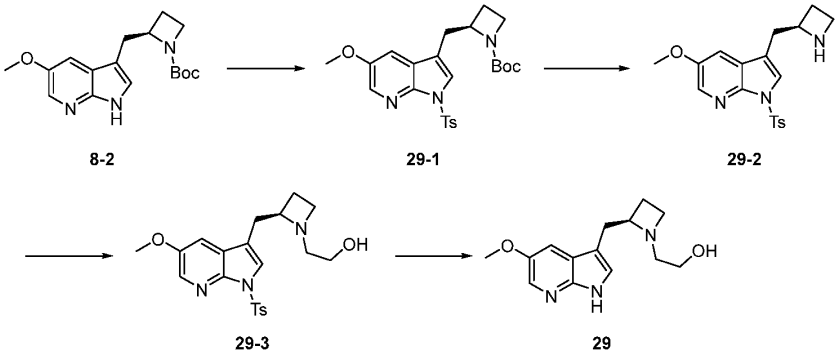
第六步

将化合物 **28-6** (200 mg, 0.48 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (1.92 mL, 4.80 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 8 小时。反应液冷却至室温, 加

入冰水 (0.19 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.19 mL) 和水 (0.57 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 40-60%, 保留时间: 6.6-8.3 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **28**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.72 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 313.14, 实测值 313.0。

实施例 29

合成路线：



第一步

将化合物 **8-2** (1.00 g, 3.15 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入氢化钠 (151 mg, 3.78 mmol, 60%纯度), 0 ℃搅拌 0.5 小时, 加入对甲苯磺酰氯 (721 mg, 3.78 mmol), 25 ℃搅拌 3 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **29-1**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 472.18, 实测值 472.0。

第二步

将化合物 **29-1** (100 mg, 0.91 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (4 mL), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 剩余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **29-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 372.13, 实测值 372.1。

第三步

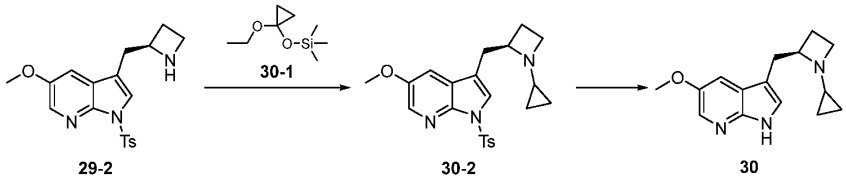
将化合物 **29-2** (200 mg, 0.27 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 向反应液内加入溴乙醇 (169 mg, 1.35 mmol) 和碳酸钾 (112 mg, 0.81 mmol), 反应液在 70 ℃搅拌 6 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **29-3**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 416.16, 实测值 416.5。

第四步

将化合物 **29-3** (55.0 mg, 0.13 mol) 溶解于无水乙醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入氢氧化钠 (26.0 mg, 0.65 mmol), 反应液在 70 ℃搅拌 6 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 28-38%, 保留时间: 9.5-10.5 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **29**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.30- 3.27 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 262.15, 实测值 262.1。

实施例 30

合成路线:



第一步

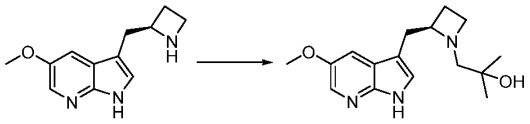
将化合物 **29-2** (180 mg, 0.48 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (15 mL) 中, 向反应液内加入化合物 **30-1** (167 mg, 0.96 mmol) 和三乙酰基硼氢化钠 (203 mg, 0.96 mmol), 反应液在 60 ℃搅拌 16 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 5/1, v/v) 纯化得到化合物 **30-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 412.16, 实测值 412.5。

第二步

将化合物 **30-2** (65.0 mg, 0.16 mol) 溶解于无水乙醇 (3 mL) 和水 (1.2 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (67.1 mg, 1.60 mmol), 反应液在 60 ℃搅拌 4 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 28-38%, 保留时间: 9.5-10.5 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **30**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 0.34-0.23 (m, 3H), 0.15-0.11 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 258.15, 实测值 258.1。

实施例 31

合成路线:



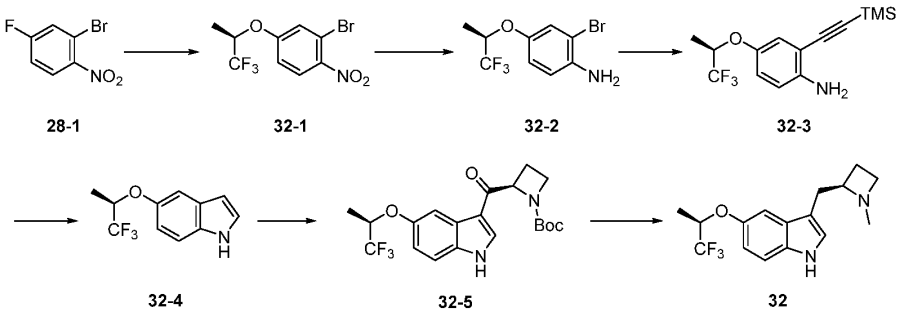
22-2 31

第一步

将化合物 **22-2** (200 mg, 0.92 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (5 mL) 中, 向反应液内加入三乙胺 (189 mg, 1.87 mmol) 和甲基环氧丙烷 (265 mg, 3.68mmol), 反应液在 70 ℃搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 18-28%, 保留时间: 9.3-11.3 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **31**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.15 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98-2.94 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.34 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 290.18 实测值 290.1。

实施例 32

合成路线:



28-1 32-1 32-2 32-3

32-4 32-5 32

第一步

将化合物(2R)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇 (9.70 g, 85.0 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (200 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入氢化钠 (2.23 g, 92.7 mmol, 60%纯度), 0 ℃搅拌 0.5 小时, 缓慢加入化合物 **28-1** (17.0 g, 77.3 mmol), 25 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL), 乙酸乙酯 (200 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 15/1, v/v) 纯化得到化合物 **32-1**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 5.59-5.53 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

第二步

将化合物 **32-1** (22.0 g, 70.1 mmol) 溶于乙醇 (500 mL)和水 (100 mL) 中, 加入铁粉 (19.6 g, 350 mmol), 氯化铵 (18.7 g, 350 mmol), 80 ℃搅拌 6 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液加入水 (150 mL), 乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,

过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法（石油醚/乙酸乙酯，15/1，v/v）纯化得到化合物 **32-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.96-4.91 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

第三步

将化合物 **32-2** (19.0 g, 60.5 mmol) 溶于三乙胺 (150 mL) 中，氮气氛围下，分别加入三甲基硅乙炔 (11.9 g, 121 mmol)，双三苯基磷二氯化钯 (2.12 g, 3.03 mmol) 和碘化亚铜 (580 mg, 3.03 mmol)，50 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温，过滤，滤液加入水 (100 mL)，乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯，20/1，v/v) 纯化得到化合物 **32-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.95-4.86 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.23 (s, 9H)。

第四步

将化合物 **32-3** (8.90 g, 29.5 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (90 mL) 中，氮气氛围下，加入碘化亚铜 (11.3 g, 59.1 mmol)，100 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温，加入水 (100 mL)，乙酸乙酯 (200 mL x 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯，15/1，v/v) 纯化得到化合物 **32-4**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.01 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 230.07 实测值 230.0。

第五步

将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (1.98 g, 9.83 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中，0 ℃下滴加草酰氯 (0.683 mL, 11.8 mmol)，反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟，缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (72.0 mg, 1.04 mmol)，反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩，得到粗品中间态。将化合物 **32-4** (2.00 g, 8.73 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中，氮气氛围下，0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (3.44 mL, 6.87 mmol, 2 mol/L)，0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中，0 ℃滴加至反应液，反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL)，二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯，1/1，v/v) 纯化得到化合物 **32-5**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 413.16，实测值 413.0。

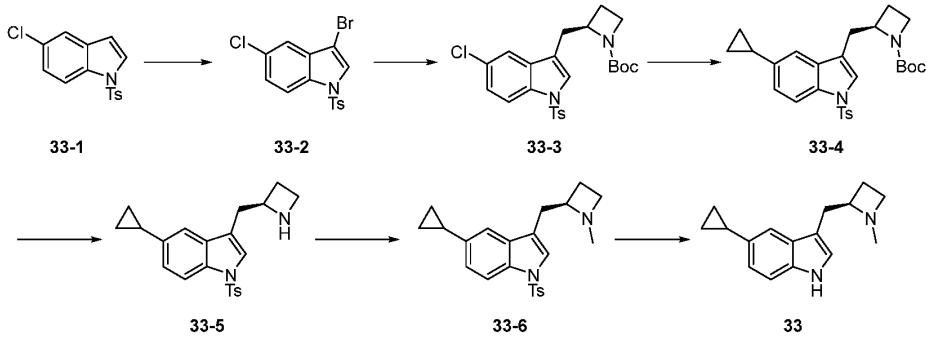
第六步

将化合物 **32-5** (144 mg, 0.35 mmol) 溶于四氢呋喃 (7 mL) 中，0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (1.40 mL, 3.50 mmol, 2.5 mol/L)，氮气氛围下，反应液在 60 ℃搅拌 8 小时。反应液冷却至室温，加入冰水 (0.14 mL) 淬灭，加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.14 mL) 和水 (0.42 mL)，过滤，滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品，经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm，流动相：乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液，梯度: 38-51%，保留时间: 7.7-9.5 min，运行时间: 16 min) 纯化得到化合物

32。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.72 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 313.14, 实测值 313.0。

实施例 33

合成路线：



第一步

将化合物 **33-1** (8.86 g, 29.0 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (125 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入液溴 (1.63 mL, 31.9 mmol), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液加入碳酸氢钠水溶液 (140 mL), 乙酸乙酯 (300 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **33-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)。

第二步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **33-2** (500 mg, 1.30 mmol), (2R)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (490 mg, 1.95 mmol), 无水碳酸钠 (276 mg, 2.60 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (480 mg, 1.95 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (14.0 mg, 0.065 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (17.5 mg, 0.065 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (15.0 mg, 0.013 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基乙酰胺 (8 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **33-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 3H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+Na]^+$ = 497.14, 实测值 497.1。

第三步

将化合物 **33-3** (335 mg, 0.71 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL)中, 加入环丙基硼酸 (91.5 mg, 1.06 mmol), 磷酸钾 (452 mg, 2.13 mmol) 和甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (60.1 mg, 0.071 mmol)。氮气氛围下, 100 ℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加入水 (30 mL), 乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 5/1, v/v) 纯化得到化合物 **33-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H-56]^+ = 425.21$, 实测值 425.1。

第四步

将化合物 **33-4** (270 mg, 0.56 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 剩余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **33-5**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+ = 381.16$, 实测值 381.1。

第五步

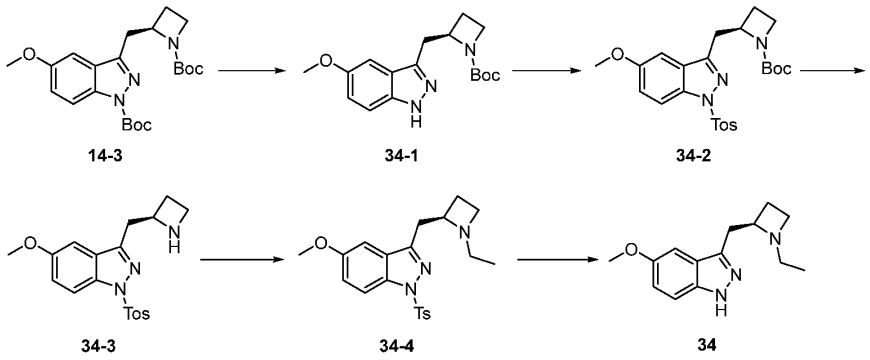
将化合物 **33-5** (210 mg, 0.55 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中, 向反应液内加入三乙胺 (167 mg, 1.65 mmol) 和 37%的甲醛溶液 (134 mg, 165 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入三乙酰基硼氢化钠 (233 mg, 1.10 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥。过滤后，在真空下浓缩滤液。粗产物通过硅胶柱层析法(二氯甲烷/甲醇, 15/1, v/v) 纯化得到化合物 **33-6**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+ = 395.17$, 实测值 395.2。

第六步

将化合物 **33-6** (125 mg, 0.32 mmol) 溶解于无水甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入氢氧化钾 (180 mg, 3.20 mmol), 反应液在 80 ℃搅拌 2 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 33-50%, 保留时间: 8.0-10.3 min, 运行时间: 18 min) 纯化得到化合物 **33**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.61 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.66-0.58 (m, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+ = 241.16$, 实测值 241.1。

实施例 34

合成路线：



第一步

将化合物 **14-3** (1.68 g, 4.02 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 乙醇 (10 mL) 和水 (4 mL) 中, 向反应体系中加入一水合氢氧化锂 (843 mg, 20.1 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (40 mL), 乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **34-1**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.61 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 318.17, 实测值 318.1。

第二步

将化合物 **34-1** (945 mg, 2.98 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入氢化钠 (143 mg, 3.58 mmol, 60% 纯度), 0 ℃搅拌 0.5 小时。加入对甲苯磺酰氯 (682 mg, 3.58 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入氯化铵水溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **34-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 472.18, 实测值 472.1。

第三步

将化合物 **34-2** (1.20 g, 2.54 mmol) 溶于 1,2-二氯甲烷 (10 mL) 中, 0 ℃下缓慢加入三氟乙酸 (5 mL, 67.3 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL), 二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **34-3**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 372.13, 实测值 372.1。

第四步

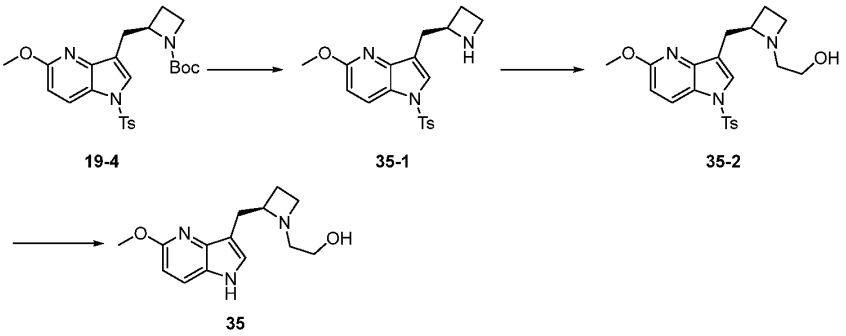
将化合物 **34-3** (300 mg, 0.81 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺 (310 mg, 2.43 mmol) 和乙醛 (143 mg, 1.62 mmol), 25 ℃搅拌 0.5 小时。加入氰基硼氢化钠 (51.4 mg, 0.82 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **34-4**。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 400.16, 实测值 400.0。

第五步

将化合物 **34-4** (170 mg, 0.43 mol) 溶解于四氢呋喃 (2 mL), 甲醇 (2 mL) 和水 (0.8 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (90.2 mg, 2.15 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 12 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 28-48%, 保留时间: 7.5-9.5 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **34**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.49 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 246.15, 实测值 246.1。

实施例 35

合成路线：



第一步

将化合物 **19-4** (250 mg, 0.53 mmol) 溶于 1,2-二氯甲烷 (10 mL) 中, 0 ℃下缓慢加入三氟乙酸 (3.5 mL, 47.1 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **35-1**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 372.13, 实测值 372.4。

第二步

将化合物 **35-1** (216 mg, 0.58 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (3.5 mL) 中, 加入碳酸钾 (240 mg, 1.74 mmol), 碘化钾 (9.6 mg, 0.058 mmol) 和 2-溴乙醇 (217 mg, 1.74 mmol), 70 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **35-2**。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 416.16, 实测值 416.4。

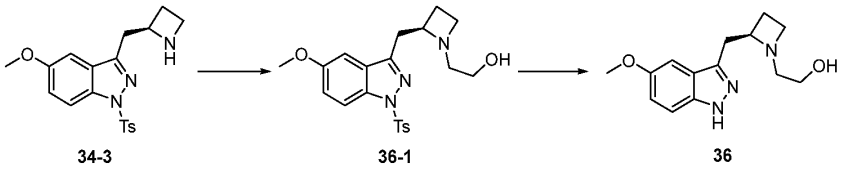
第三步

将化合物 **35-2** (185 mg, 0.45 mol) 溶解于乙醇 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 加入氢氧化钠 (54.0 mg, 1.35 mmol), 反应液在 60 ℃搅拌 4 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.04%的氨水+7.5 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 20-25%, 保留时间: 6.2-8.0 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **35**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.33-

4.29 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 262.15, 实测值 262.0。

实施例 36

合成路线：



第一步

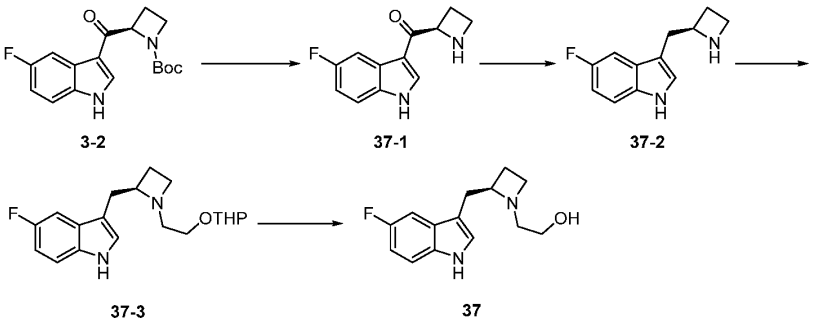
将化合物 **34-3** (250 mg, 0.67 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (278 mg, 2.01 mmol) 和 2-溴乙醇 (251 mg, 2.01 mmol), 25 ℃搅拌 3 小时。反应液加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **36-1**。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 416.16, 实测值 416.5。

第二步

将化合物 **36-1** (110 mg, 0.26 mol) 溶解于四氢呋喃 (1 mL), 甲醇 (1 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (54.6 mg, 1.37 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 17-27%, 保留时间: 7.8-8.7 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **36**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.51 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 262.15, 实测值 262.0。

实施例 37

合成路线：



第一步

将化合物 **3-2** (2.12 g, 6.66 mmol) 溶于 1,2-二氯甲烷 (40 mL) 中, 0 ℃下缓慢加入三氟乙酸 (10 mL), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-spherical-C18-20μm, 100A, 330g, 流动相: 乙腈-0.5%的甲酸水溶液, 梯度: 11-20%, 保留时间: 16-27 min, 运行时间: 40 min) 纯化得到化合物 **37-1**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.80, 4.4 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 219.09, 实测值 219.0。

第二步

将化合物 **37-1** (2.40 g, 11.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (90 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (44 mL, 110 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 3 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (4.1 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (4.1 mL) 和水 (12.3 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-spherical-C18-20μm, 100A, 220g, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液, 梯度: 15-25%, 保留时间: 20-35 min, 运行时间: 50 min) 纯化得到化合物 **37-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 205.11, 实测值 205.0。

第三步

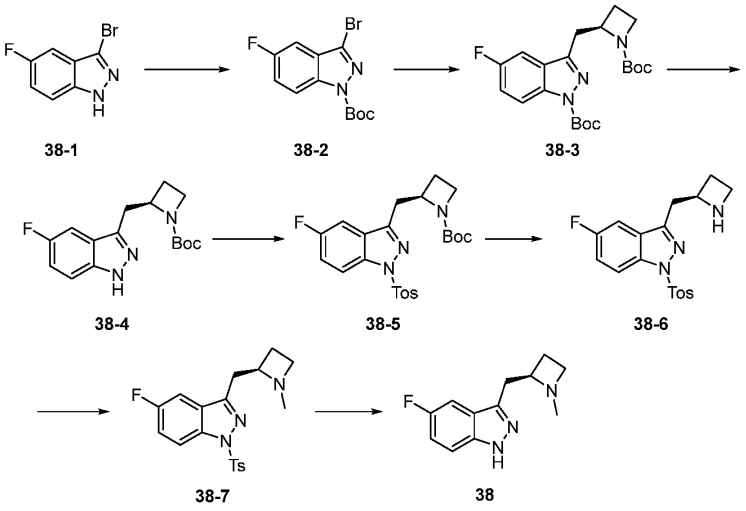
将化合物 **37-2** (350 mg, 1.71 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 和乙腈(5 mL) 中, 加入碳酸钾 (709 mg, 5.13 mmol) 和 2-(2-溴乙氧基)四氢吡喃 (1.07 g, 5.13 mmol), 25 ℃搅拌 16 小时。反应液加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **37-3**。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 333.19, 实测值 333.0。

第四步

将化合物 **37-3** (150 mg, 0.45 mol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入盐酸水溶液 (0.90 mL, 0.90 mmol, 1 mol/L), 反应液在 25 ℃搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 20-30%, 保留时间: 8.8-10.3 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **37**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.28-3.21 (m, 4H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 249.13, 实测值 249.0。

实施例 38

合成路线：



第一步

将化合物**38-1** (2.00 g, 9.30 mmol) 溶于1,2-二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入三乙胺 (1.88 g, 18.6 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (3.04 g, 14.0 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶(114 mg, 0.93 mmol), 25 ℃搅拌 4 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (40 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 5/1, v/v) 纯化得到化合物 **38-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H)。

第二步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **38-2** (400 mg, 1.60 mmol), (2R)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (500 mg, 1.59 mmol), 无水碳酸钠 (339 mg, 3.20 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (398 mg, 1.60 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (17.6 mg, 0.080 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (21.5 mg, 0.080 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (18.0 mg, 0.016 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (5 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **38-3**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 406.21, 实测值 406.1。

第三步

将化合物 **38-3** (880 mg, 2.17 mol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL), 乙醇 (5 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (455 mg, 10.9 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **38-4**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.89 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 306.15, 实测值 306.5。

第四步

将化合物 **38-4** (560 mg, 1.83 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入氢化钠 (87.8 mg, 2.20 mmol, 60%纯度), 0 ℃搅拌 0.5 小时, 加入对甲苯磺酰氯 (419 mg, 2.20 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **38-5**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.24 (s, 9H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 460.16, 实测值 460.2。

第五步

将化合物 **38-5** (630 mg, 1.37 mmol) 溶于 1,2-二氯甲烷 (6 mL) 中, 0 ℃下缓慢加入三氟乙酸 (2.0 mL, 26.9 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **38-6**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 360.11, 实测值 360.0。

第六步

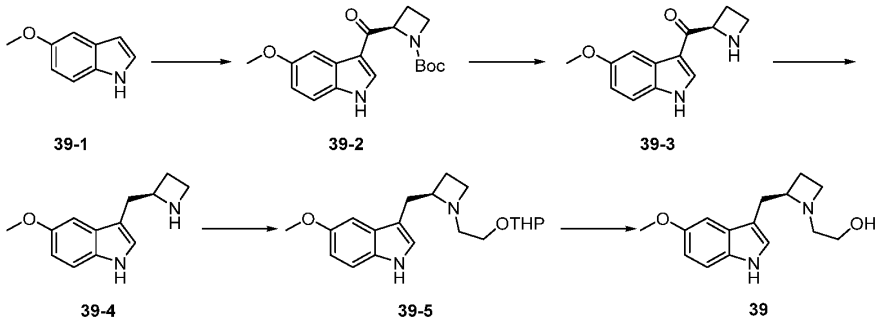
将化合物 **38-6** (200 mg, 0.56 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺 (220 mg, 1.68 mmol) 和多聚甲醛 (18.5 mg, 0.62 mmol), 25 ℃搅拌 0.5 小时。加入氰基硼氢化钠 (35.5 mg, 0.57 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **38-7**。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 374.13, 实测值 374.0。

第七步

将化合物 **38-7** (150 mg, 0.40 mol) 溶解于四氢呋喃 (1 mL), 甲醇 (1 mL) 和水 (0.4 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (83.9 mg, 2.00 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 20-30%, 保留时间: 8.3-9.1 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **38**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.78 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 220.12, 实测值 220.0。

实施例 39

合成路线：



第一步

将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (1.98 g, 9.83 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (0.683 mL, 11.8 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (72.0 mg, 1.04 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **39-1** (1.00 g, 6.79 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (3.23 mL, 6.45 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **39-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 331.16, 实测值 331.0。

第二步

将化合物 **39-2** (2.99 g, 9.05 mmol) 溶于 1,2-二氯甲烷 (40 mL) 中, 0 ℃下缓慢加入三氟乙酸 (10 mL), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-spherical-C18-20μm, 100A, 330g, 流动相: 乙腈-0.5%的甲酸水溶液, 梯度: 11-20%, 保留时间: 16-27 min, 运行时间: 40 min) 纯化得到化合物 **39-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.33 (s, 1H), 8.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 4H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 231.11 , 实测值: 231.0。

第三步

将化合物 **39-3** (3.00 g, 13.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (90 mL) 中, 0 ℃下滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (52.1 mL, 130 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 3 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (5.2 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (5.2 mL) 和水 (15.6 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-spherical-C18-20μm, 100A, 220g, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液, 梯度: 15-25%, 保留时间: 20-35 min, 运行时间: 50 min) 纯化得到化合物 **39-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 217.13, 实测值 217.0。

第四步

将化合物 **39-4** (200 mg, 0.92 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (12 mL) 和乙腈(12 mL) 中, 加入碳

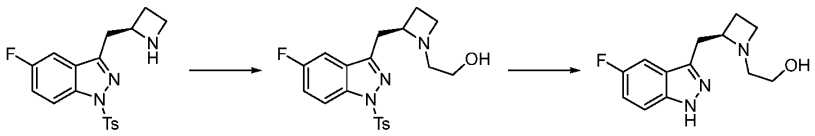
酸钾 (381 mg, 2.76 mmol) 和 2-(2-溴乙氧基)四氢吡喃 (577 mg, 2.76 mmol), 25 ℃搅拌 24 小时。反应液加入水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **39-5**。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 345.21, 实测值 345.1。

第五步

将化合物 **39-5** (150 mg, 0.44 mol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入盐酸水溶液 (0.88 mL, 0.88 mmol, 1 mol/L), 反应液在 25 ℃搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.04%氨水+7.5mmol/L 碳酸氢铵的水溶液, 梯度: 30-40%, 保留时间: 6.0-7.8 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **39**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.59 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 261.16, 实测值 261.1。

实施例 40

合成路线:



38-6 **40-1** **40**

第一步

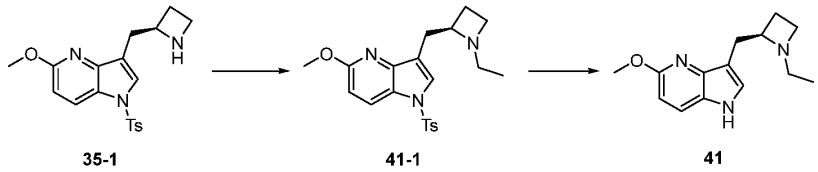
将化合物 **38-6** (400 mg, 1.11 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (460 mg, 3.33 mmol), 2-溴乙醇 (416 mg, 3.33 mmol) 和碘化钾 (18.4 mg,0.11 mmol), 70 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **40-1**。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 404.14, 实测值 404.0。

第二步

将化合物 **40-1** (220 mg, 0.55 mol) 溶解于四氢呋喃 (1 mL), 甲醇 (1 mL) 和水 (0.4 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (115 mg, 2.75 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.1%的甲酸水溶液, 梯度: 5-10%, 保留时间: 5.9-7.7 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **40** 的一甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 250.13, 实测值 250.0。

实施例 41

合成路线：



第一步

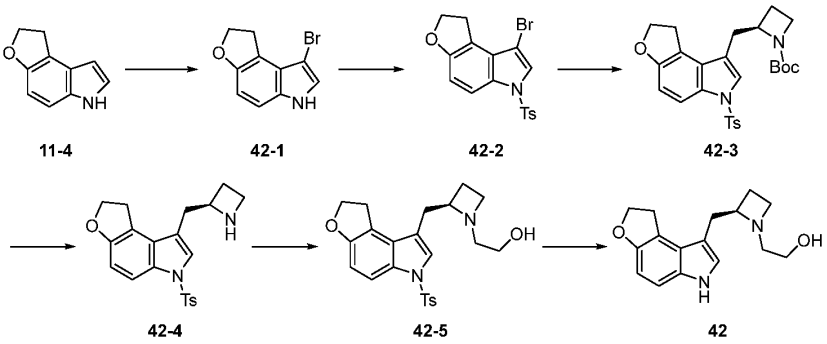
将化合物 **35-1** (250 mg, 0.67 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (260 mg, 2.01 mmol) 和乙醛 (118 mg, 1.34 mmol), 25 ℃搅拌 0.5 小时。加入氰基硼氢化钠 (42.5 mg, 0.68 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **41-1**。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 400.16, 实测值 400.6。

第二步

将化合物 **41-1** (160 mg, 0.40 mol) 溶解于四氢呋喃 (1.5 mL), 甲醇 (1.5 mL) 和水 (0.6 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (83.9 mg, 2.00 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液, 梯度: 17-30%, 保留时间: 7.2-9.0 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **41**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.97-1.73 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 246.15, 实测值 246.0。

实施例 42

合成路线：



第一步

将化合物 **11-4** (1.60 g, 10.1 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (1.88 g, 10.6 mmol), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液加入碳酸氢钠水溶液 (100 mL), 乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **42-1**。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.26 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

第二步

将化合物 **42-1** (2.19 g, 9.20 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (35 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入氢化钠 (442 mg, 11.0 mmol, 60% 纯度), 0 ℃搅拌 0.5 小时。加入对甲苯磺酰氯 (3.51 g, 18.4 mmol), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液加入氯化铵水溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 4/1, v/v) 纯化得到化合物 **42-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)。

第三步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **42-2** (300 mg, 0.76 mmol), (2R)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (285 mg, 1.14 mmol), 无水碳酸钠 (161 mg, 1.52 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (283 mg, 1.14 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (8.35 mg, 0.038 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (10.2 mg, 0.038 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (8.53 mg, 0.008 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (4 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **42-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H-100]^+$ = 383.19, 实测值 383.1。

第四步

将化合物 **42-3** (377 mg, 0.78 mmol) 溶于二氯甲烷 (12 mL) 中, 0 ℃下缓慢加入三氟乙酸 (4 mL), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 剩余物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **42-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 383.14 , 实测值: 383.0。

第五步

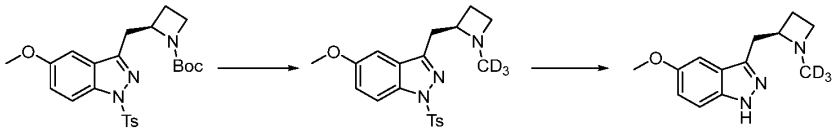
将化合物 **42-4** (317 mg, 0.83 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (344 mg, 2.49 mmol), 2-溴乙醇 (311 mg, 2.49 mmol) 和碘化钾 (13.8 mg,0.083 mmol), 70 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **42-5**。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 427.16, 实测值 427.0。

第六步

将化合物 **42-5** (150 mg, 0.35 mmol) 溶解于无水甲醇 (1.5 mL) 和水 (1.5 mL) 中, 加入氢氧化钾 (196 mg, 3.50 mmol), 反应液在 60 ℃搅拌 4 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.04%氨水溶液+7.5 mol/L 的碳酸氢铵水溶液, 梯度: 25-35%, 保留时间: 7.0-8.3 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **42**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.59 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.27-3.19 (m, 4H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 273.15, 实测值 273.0。

实施例 43

合成路线:



第一步

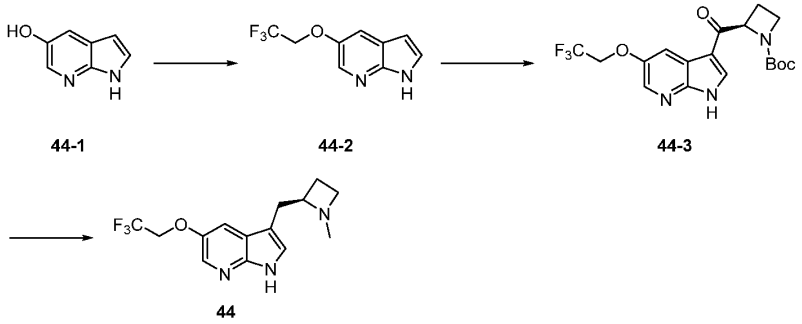
将化合物 **34-2** (167 mg, 0.35 mmol) 溶于四氢呋喃 (16 mL) 中, 0 ℃下加入氘代氢化铝锂 (118 mg, 2.80 mmol), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 1 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (1 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (1 mL) 和水 (3 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **43-1**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 389.16, 实测值 389.1。

第二步

将化合物 **43-1** (130 mg, 0.33 mmol) 溶解于四氢呋喃 (3 mL), 乙醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (69.2 mg, 1.65 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.1%的甲酸水溶液, 梯度: 8-18%, 保留时间: 7.0-9.5 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **43** 的一甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 235.16, 实测值 235.0。

实施例 44

合成路线:



44-1 44-2 44-3 44

第一步

将化合物 **44-1** (5.00 g, 37.3 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 中, 缓慢加入碳酸钾 (7.73 g, 55.9 mmol) 和 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯 (13.0 g, 55.9 mmol), 60 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (80 mL), 乙酸乙酯 (80 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 5/1, v/v) 纯化得到化合物 **44-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.59 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.79 (q, J = 9.2 Hz, 2H)。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 217.05, 实测值 217.1。

第二步

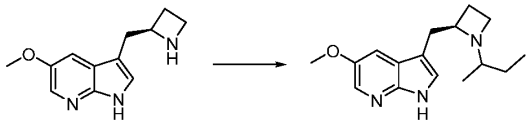
将 (*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸 (1.98 g, 9.83 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 0 ℃下滴加草酰氯 (0.683 mL, 11.8 mmol), 反应液 0 ℃下搅拌 10 分钟, 缓慢加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (72.0 mg, 1.04 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品中间态。将化合物 **44-2** (2.00 g, 9.25 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加乙基溴化镁 (4.86 mL, 9.71 mmol, 2 mol/L), 0 ℃搅拌 0.5 小时。将粗品中间态溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 ℃滴加至反应液, 反应液在 0 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入饱和柠檬酸水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **44-3**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 400.14, 实测值 400.0。

第三步

将化合物 **44-3** (230 mg, 0.58 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 0 ℃下滴加氢化铝锂的四氢呋喃溶液 (2.32 mL, 5.80 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 8 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.23 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.23 mL) 和水 (0.69 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产物经过高效液相色谱 (Waters-SunFire-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 25-35%, 保留时间: 8.6-10.0 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **44**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.30 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 300.12, 实测值 300.0。

实施例 45

合成路线：



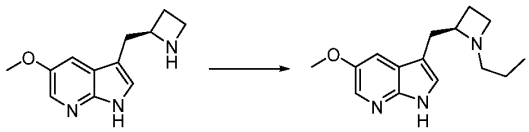
22-2 45

第一步

将化合物 **22-2** (250 mg, 1.15 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (450 mg, 3.45 mmol) 和 2-丁酮 (415 mg, 5.75 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (108 mg, 1.72 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.5%的氨水水溶液, 梯度: 30-50%, 保留时间: 8.5-10.0 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **45**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.17 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.48-1.31 (m, 1H), 1.26-1.04 (m, 1H), 1.02-0.80 (m, 6H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 274.18, 实测值 274.0。

实施例 46

合成路线：



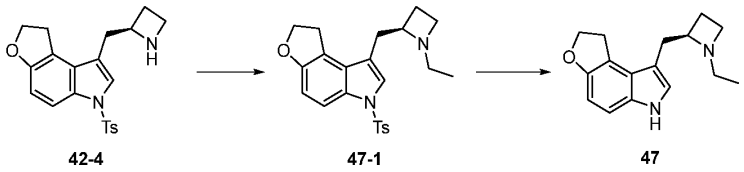
22-2 46

第一步

将化合物 **22-2** (248 mg, 1.14 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (440 mg, 3.42 mmol) 和丙醛 (415 mg, 5.75 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (108 mg, 1.72 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 的碳酸氢铵+0.04% 氨水水溶液, 梯度: 26-36%, 保留时间: 8.7-10.8 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **46**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 260.17, 实测值 260.1。

实施例 47

合成路线：



第一步

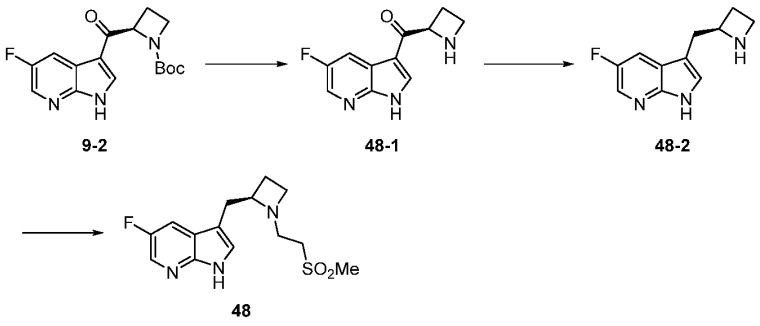
将化合物 **42-4** (205 mg, 0.54 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺 (210 mg, 1.62 mmol) 和乙醛 (48.1 mg, 1.08 mmol), 25 ℃搅拌 0.5 小时。加入氰基硼氢化钠 (34.3 mg, 0.55 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **47-1**。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 411.17, 实测值 411.0。

第二步

将化合物 **47-1** (90.0 mg, 0.22 mmol) 溶解于无水甲醇 (1.5 mL) 和水 (1.5 mL) 中, 加入氢氧化钾 (123 mg, 2.20 mmol), 反应液在 60 ℃搅拌 4 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液, 梯度: 20-35%, 保留时间: 8.0-9.7 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **47**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.59 (s, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 257.16, 实测值 257.0。

实施例 48

合成路线：



第一步

将化合物 **9-2** (5.00 g, 15.7 mmol) 溶于 1,2-二氯甲烷 (50 mL) 中, 0 ℃下缓慢加入三氟乙酸 (17 mL), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-spherical-C18-20μm, 100A, 330g, 流动相: 乙腈-0.5%的甲酸水溶液, 梯度: 11-20%, 保留时间: 16-27

min, 运行时间: 40 min) 纯化得到化合物 **48-1**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.11 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.25 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 5.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 220.08 , 实测值: 220.0。

第二步

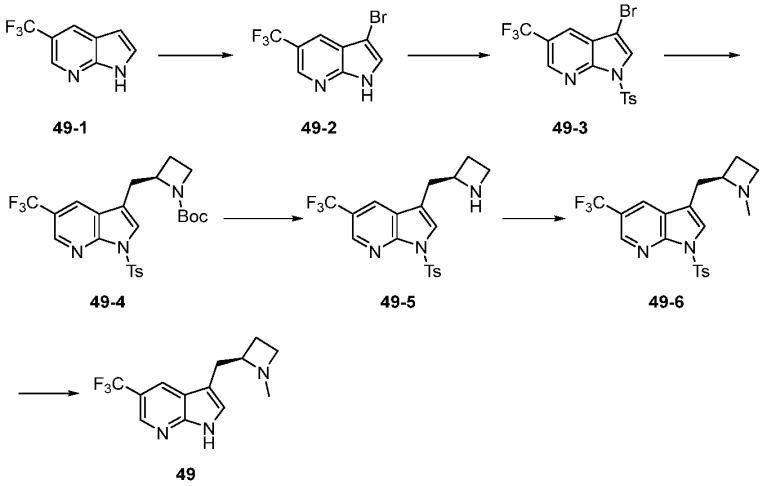
将化合物 **48-1** (4.80 g, 21.9 mmol) 溶于四氢呋喃 (90 mL) 中, 0 ℃下滴加氢化铝锂的四氢呋喃溶液 (87.6 mL, 219 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 6 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (8.4 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (8.4 mL) 和水 (25.2 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 经过高效液相色谱 (Waters-spherical-C18-20μm, 100A, 220g, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液, 梯度: 7.8-25%, 保留时间: 15-35 min, 运行时间: 50 min) 纯化得到化合物 **48-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 206.10, 实测值: 206.1。

第三步

将化合物 **48-2** (114 mg, 0.56 mmol) 溶于乙醇 (3.0 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (217 mg, 1.68 mmol) 和甲基乙烯砜 (178 mg, 1.68 mmol), 25 ℃搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液, 梯度: 25-35%, 保留时间: 7.4-8.2 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **48**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.51 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 312.11, 实测值 312.0。

实施例 49

合成路线：



第一步

将化合物 **49-1** (2.50 g, 13.4 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (25 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (2.51 g, 14.1 mmol), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液加入碳酸氢钠水溶液 (100 mL),

乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **49-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 264.95 和 266.95, 实测值 264.9 和 266.9。

第二步

将化合物 **49-2** (3.00 g, 11.3 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入氢化钠 (543 mg, 13.6 mmol, 60% 纯度), 0 ℃搅拌 0.5 小时。加入对甲苯磺酰氯 (4.32 g, 22.6 mmol), 25 ℃搅拌 0.5 小时。反应液加入氯化铵水溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 4/1, v/v) 纯化得到化合物 **49-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)。

第三步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **49-3** (200 mg, 0.48 mmol), (2R)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (180 mg, 0.72 mmol), 无水碳酸钠 (110 mg, 0.96 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (179 mg, 0.72 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (5.27 mg, 0.024 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (6.44 mg, 0.024 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (5.39 mg, 0.005 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (4 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **49-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 510.16, 实测值 510.1。

第四步

将化合物 **49-4** (310 mg, 0.61 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 0 ℃下缓慢加入三氟乙酸 (1 mL), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 剩余物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **49-5**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 410.11 , 实测值: 410.0。

第五步

将化合物 **49-5** (290 mg, 0.71 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺 (280 mg, 2.13 mmol) 和多聚甲醛 (23.5 mg, 0.78 mmol), 25 ℃搅拌 0.5 小时。加入氰基硼氢化钠 (45.1 mg, 0.72 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **49-6**。ESI-MS 理论计算: $[M+H]^+$ = 424.12, 实测值 424.1。

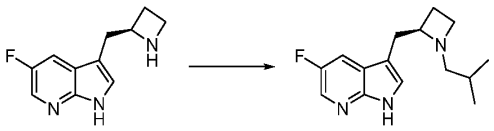
第六步

将化合物 **49-6** (80.0 mg, 0.19 mmol) 溶解于四氢呋喃 (0.5 mL), 甲醇 (0.5 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 加入氢氧化钠 (38.0 mg, 0.95 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10

mmol/L 的碳酸氢铵水溶液, 梯度: 20-35%, 保留时间: 8.0-9.7 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **49**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.98 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 270.11, 实测值 269.9。

实施例 50

合成路线：



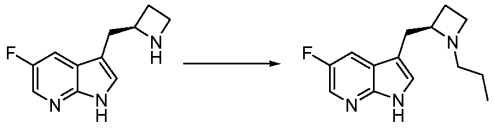
48-2 **50**

第一步

将化合物 **48-2** (150 mg, 0.58 mmol) 溶于甲醇 (1.5 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (225 mg, 1.74 mmol) 和异丁醛 (125 mg, 1.74 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (36.5 mg, 0.58 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 30-45%, 保留时间: 8.6-10.8 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **50**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.48 (s, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 6H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 262.16, 实测值 262.1。

实施例 51

合成路线：



48-2 **51**

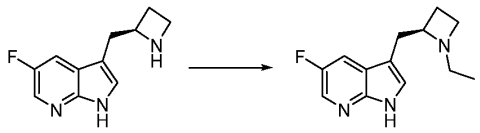
第一步

将化合物 **48-2** (150 mg, 0.58 mmol) 溶于甲醇 (1.5 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (225 mg, 1.74 mmol) 和丙醛 (101 mg, 1.74 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (36.5 mg, 0.58 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 25-35%, 保留时间: 7.7-9.8 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **51**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.49 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.25-

3.17 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 248.15, 实测值 248.0。

实施例 52

合成路线：



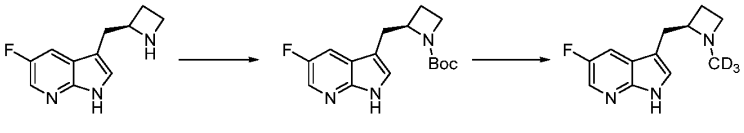
48-2 **52**

第一步

将化合物 **48-2** (150 mg, 0.58 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (225 mg, 1.74 mmol) 和乙醛 (76.7 mg, 1.74 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (36.5 mg, 0.58 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 20-30%, 保留时间: 7.4-9.2 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **52**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.48 (s, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 234.13, 实测值 234.0。

实施例 53

合成路线：



48-2 **53-1** **53**

第一步

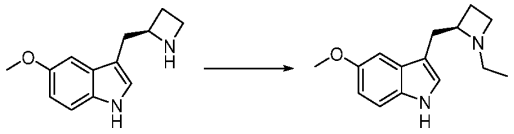
将化合物 **48-2** (800 mg, 3.12 mmol) 溶于 1,2-二氯甲烷 (8 mL) 中, 加入三乙胺 (950 mg, 9.36 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (820 mg, 3.74 mmol), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (40 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **53-1**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 306.15, 实测值 306.0。

第二步

将化合物**53-1** (90.0 mg, 0.25 mmol) 溶于四氢呋喃 (9 mL) 中, 0 ℃下分批加入氘代氢化铝锂 (84.0 mg, 2.00 mmol), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 1 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.8 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.8 mL) 和水 (2.4 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产物经过高效液相色谱 (Waters- XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 15-25%, 保留时间: 8.6-9.9 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **53**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.49 (s, 1H), 8.15-8.14 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 223.14, 实测值 223.0。

实施例 54

合成路线：



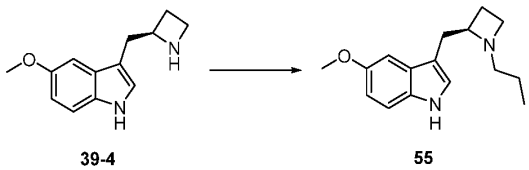
39-4 **54**

第一步

将化合物 **39-4** (150 mg, 0.69 mmol) 溶于甲醇 (1.5 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (268 mg, 2.07 mmol) 和乙醛 (91.2 mg, 2.07 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (43.4 mg, 0.69 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 28-38%, 保留时间: 8.5-9.7 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **54**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.59 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 245.16, 实测值 245.1。

实施例 55

合成路线：



39-4 **55**

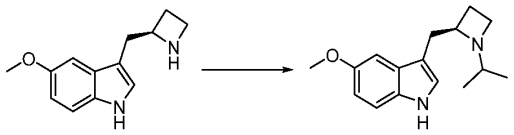
第一步

将化合物 **39-4** (150 mg, 0.69 mmol) 溶于甲醇 (1.5 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (268 mg, 2.07 mmol) 和丙醛 (120 mg, 2.07 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (43.4 mg, 0.69 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20

mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 32-42%, 保留时间: 8.0-9.0 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **55**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.59 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 259.17, 实测值 259.1。

实施例 56

合成路线：



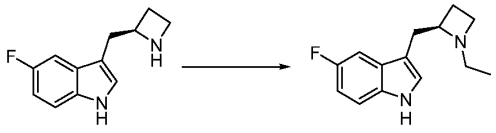
39-4 **56**

第一步

将化合物 **39-4** (100 mg, 0.46 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 向反应液内加入碳酸钾 (191 mg, 1.38 mmol) 和碘丙烷 (157 mg, 0.92 mmol), 反应液在 70 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加入水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 25-40%, 保留时间: 7.3-8.9 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **56**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.60 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 259.17, 实测值 259.1。

实施例 57

合成路线：



37-2 **57**

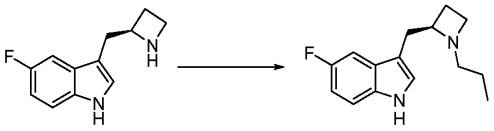
第一步

将化合物 **37-2** (150 mg, 0.73 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (377 mg, 2.92 mmol) 和乙醛 (161 mg, 3.65 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (45.9 mg, 0.73 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液,

梯度: 23-35%, 保留时间: 6.9-8.2 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **57**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H),7.31-7.28 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 0.86 (t, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 233.14, 实测值 233.0。

实施例 58

合成路线：



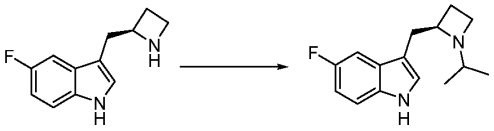
37-2 **58**

第一步

将化合物 **37-2** (150 mg, 0.73 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (377 mg, 2.92 mmol) 和丙醛 (127 mg, 2.19 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (45.9 mg, 0.73 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 32-42%, 保留时间: 8.0-9.0 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **58**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.17- 3.13 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 0.82 (t, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 247.15, 实测值 247.0。

实施例 59

合成路线：



37-2 **59**

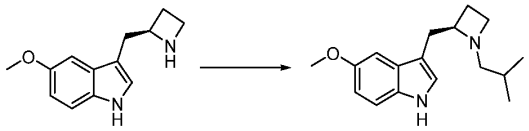
第一步

将化合物 **37-2** (120 mg, 0.59 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 向反应液内加入碳酸钾 (245 mg, 1.77 mmol) 和 2-碘丙烷 (201 mg, 1.18 mmol), 反应液在 70 ℃搅拌 4 小时。反应液冷却至室温, 加入水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 15-40%, 保留时间: 7.8-9.4 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **59**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.89 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.91-

6.86 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 247.15, 实测值 247.0。

实施例 60

合成路线：



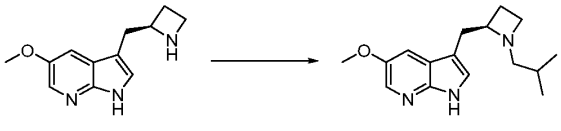
39-4 60

第一步

将化合物 **39-4** (100 mg, 0.46 mmol) 溶于甲醇 (1 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (178 mg, 1.38 mmol) 和异丁醛 (99.5 mg, 1.38 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (28.9 mg, 0.46 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 35-45%, 保留时间: 7.7-9.6 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **60**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.59 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 0.85-0.82 (m, 6H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 273.19, 实测值 273.1。

实施例 61

合成路线：



22-2 61

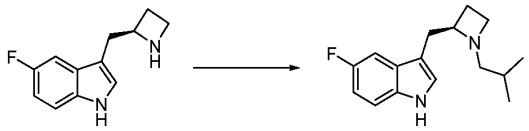
第一步

将化合物 **22-2** (100 mg, 0.46 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (178 mg, 1.38 mmol) 和异丁醛 (99.5 mg, 1.38 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (28.9 mg, 0.46 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 35-45%, 保留时间: 5.0-7.3 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **61**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.15 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.04-

2.00 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 0.84-0.77 (m, 6H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 274.18, 实测值 274.0。

实施例 62

合成路线：



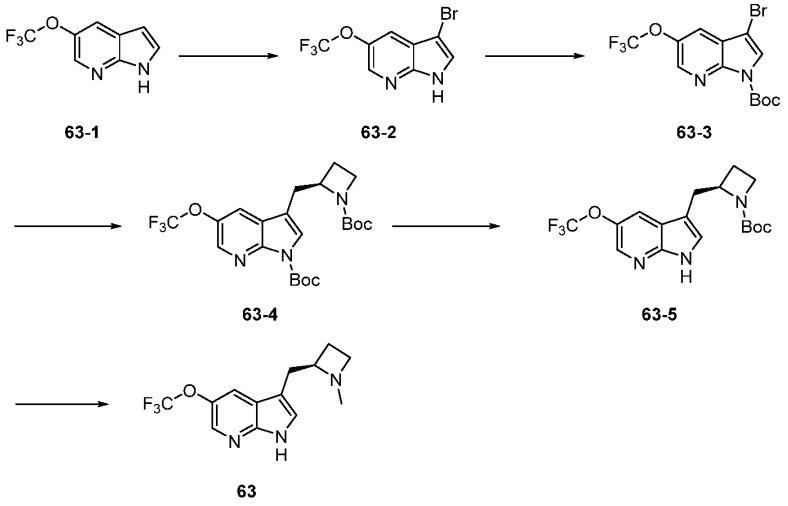
37-2 62

第一步

将化合物 **37-2** (150 mg, 0.73 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 向反应液内加入二异丙基乙胺 (377 mg, 2.92 mmol) 和异丁醛 (158 mg, 2.19 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠 (45.9 mg, 0.73 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-XBridge-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 44-60%, 保留时间: 6.7-9.4 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **62**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H), 0.83-0.80 (m, 6H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 261.17, 实测值 261.1。

实施例 63

合成路线：



63-1 63-2 63-3 63-4 63-5 63

第一步

将化合物 **63-1** (1.00 g, 4.95 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (25 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (925 mg, 5.20 mmol), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液加入碳酸氢钠水溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **63-2**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 280.95 和 282.95, 实测值 280.8 和 282.8。

第二步

将化合物 **63-2** (1.66 g, 5.91 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺 (1.15 g, 8.87 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (1.93 g, 8.87 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (220 mg, 1.77 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入氯化铵水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 5/1, v/v) 纯化得到化合物 **63-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H)。

第三步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **63-3** (200 mg, 0.52 mmol), (2R)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (260 mg, 1.04 mmol), 无水碳酸钠 (110 mg, 1.04 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (259 mg, 1.04 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (5.71 mg, 0.026 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (6.98 mg, 0.026 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (5.83 mg, 0.0052 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (4 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **63-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 472.20, 实测值 472.2。

第四步

将化合物 **63-4** (731 mg, 1.55 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL), 乙醇 (5 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (325 mg, 7.75 mmol), 反应液在 60 ℃搅拌 2 小时。加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **63-5**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 372.15 , 实测值: 372.1。

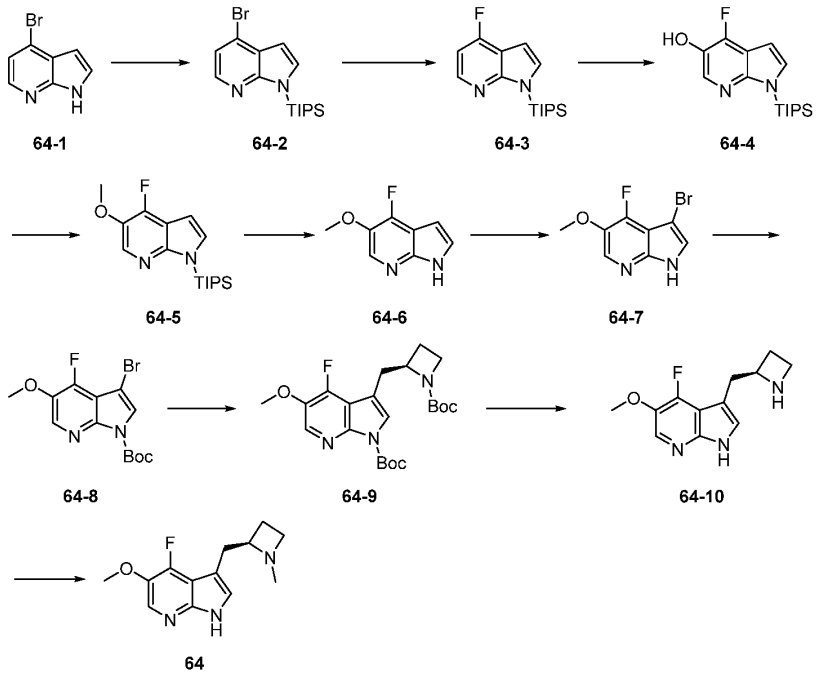
第五步

将化合物 **63-5** (210 mg, 0.57 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 0 ℃下滴加氢化铝锂的四氢呋喃溶液 (2.28 mL, 5.70 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.25 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.25 mL) 和水 (0.75 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产物经过高效液相色谱 (Waters-SunFire-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 27-42%, 保留时间: 8.2-9.8 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **63**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.72 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.93-1.88

(m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 286.11, 实测值 285.9。

实施例 64

合成路线：



第一步

将氢化钠 (9.50 g, 238 mmol, 60% 纯度) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (380 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入化合物 **64-1** (36.0 g, 183 mmol), 0 ℃搅拌 0.5 小时。加入对三异丙基氯硅烷 (52.8 g, 274 mmol), 70 ℃搅拌 3 小时。反应液冷却至室温, 加入氯化铵水溶液 (500 mL), 乙酸乙酯 (500 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (500 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1, v/v) 纯化得到化合物 **64-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.90-1.83 (m,3H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 18H)。

第二步

将化合物 **64-2** (5.00 g, 14.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 氮气氛围下, -78 ℃下缓慢滴加正丁基锂 (11.3 mL, 28.3 mmol, 2.5 mol/L 正己烷溶液), -78 ℃搅拌 0.5 小时。加入 *N*-氟代双苯磺酰胺 (4.91 g, 15.6 mmol), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液加入氯化铵水溶液 (100 mL), 乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1, v/v) 纯化得到化合物 **64-3**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.89-1.81 (m, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 18H)。

第三步

将化合物 **64-3** (2.30 g, 7.86 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 氮气氛围下, -78 ℃下缓慢滴加仲丁基锂 (13.3 mL, 17.3 mmol, 1.3 mol/L 正己烷溶液), -78 ℃搅拌 1 小时。加入(1*R*)-(-)-10-樟脑磺唑嗪 (4.51 g, 19.7 mmol), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液滴加到氯化铵水溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **64-4**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 18H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 309.17, 实测值 309.0。

第四步

将化合物 **64-4** (1.20 g, 3.89 mmol) 和三苯基膦 (1.33 g, 5.06 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (1.02 g, 5.06 mmol), 0 ℃搅拌 0.5 小时。加入甲醇 (1.17 g, 36.6 mmol), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液滴加到氯化铵水溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0, v/v) 纯化得到化合物 **64-5**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 323.19, 实测值 323.0。

第五步

将化合物 **64-5** (800 mg, 2.48 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢滴加四丁基氟化铵 (4.96 mL, 17.3 mmol, 1.0 mol/L 四氢呋喃溶液), 25 ℃搅拌 1.5 小时。反应液加入水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **64-6**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.80 (s, 1H), 8.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 6.47-6.45 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 167.05, 实测值 167.0。

第六步

将化合物 **64-6** (3.80 g, 22.9 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (4.07 g, 22.9 mmol), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液加入碳酸氢钠水溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **64-7**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.18 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

第七步

将化合物 **64-7** (5.16 g, 21.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (60 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺 (4.08 g, 31.6 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (6.89 g, 31.6 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (772 mg, 6.32 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (50 mL), 二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油

醚/二氯甲烷, 5/1, v/v) 纯化得到化合物 **64-8**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。

第八步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **64-8** (304 mg, 0.88 mmol), (2R)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (220 mg, 0.88 mmol), 无水碳酸钠 (187 mg, 1.76 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (219 mg, 0.88 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (9.67 mg, 0.044 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (11.8 mg, 0.044 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (9.87 mg, 0.0088 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (4 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **64-9**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 436.22, 实测值 436.1。

第九步

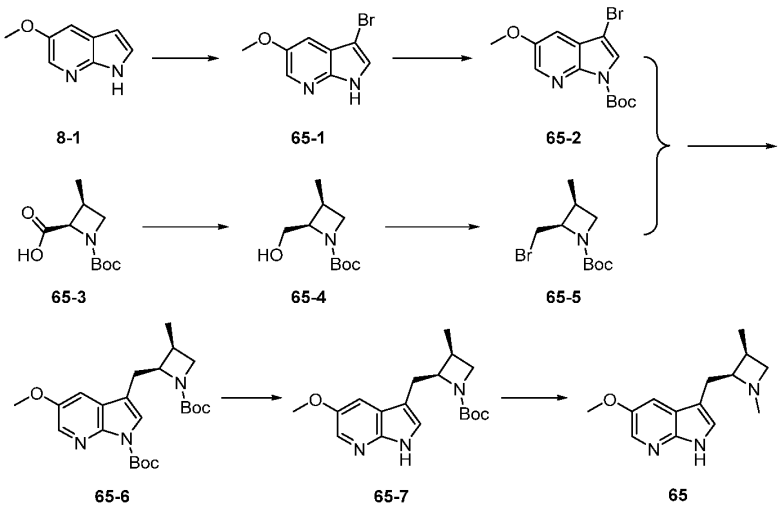
将化合物 **64-9** (350 mg, 0.80 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 0 ℃下缓慢加入三氟乙酸 (0.6 mL), 25 ℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 剩余物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **64-10**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 236.11 , 实测值: 236.0。

第十步

将化合物 **64-10** (110 mg, 0.55 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺 (180 mg, 1.41 mmol) 和 37%甲醛水溶液 (15.5 mg, 0.52 mmol), 25 ℃搅拌 0.5 小时。加入氰基硼氢化钠 (29.8 mg, 0.47 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-SunFire-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液, 梯度: 10-40%, 保留时间: 8.4-9.8 min, 运行时间: 17 min) 纯化得到化合物 **64**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.47 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 250.13, 实测值 250.0。

实施例 65

合成路线：



第一步

将化合物 **8-1** (5.00 g, 33.8 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (6.55 g, 36.8 mmol), 0 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (100 mL), 乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **65-1**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.96 (s, 1H), 8.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)。

第二步

将化合物 **65-1** (6.27 g, 27.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (90 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下缓慢加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺 (7.13 g, 55.2 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (9.03 g, 41.4 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (340 mg, 2.76 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL), 二氯甲烷 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/二氯甲烷, 1/1, v/v) 纯化得到化合物 **65-2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。

第三步

将化合物 **65-3** (1.70 g, 7.90 mmol) 溶于乙酸异丙酯 (5 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下加入硼氢化钠 (480 mg, 12.6 mmol) 和三氟化硼乙醚 (2.24 g, 15.8 mmol), 0 ℃搅拌 3 小时。反应液加入 0.5 mol/L 氢氧化钠水溶液 (12 mL), 50 ℃搅拌 0.5 小时。反应液冷却至室温, 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **65-4**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.11-4.06 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

第四步

将化合物 **65-4** (1.20 g, 5.96 mmol) 溶于乙腈 (12 mL) 中, 氮气氛围下, 加入三苯基膦 (1.72 g, 6.56 mmol), 0 ℃下滴加四溴化碳 (2.17 g, 6.56 mmol) 的乙腈 (4 mL) 溶液, 25 ℃搅拌 12 小时。反应液加入

饱和氯化铵水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **65-5**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.45-4.39 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

第五步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **65-2** (203 mg, 0.62 mmol), **65-5** (163 mg, 0.62 mmol), 无水碳酸钠 (131 mg, 1.24 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (154 mg, 0.62 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (6.81 mg, 0.031 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (8.32 mg, 0.031 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (6.96 mg, 0.0062 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (4 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **64-6**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 432.24, 实测值 432.2。

第六步

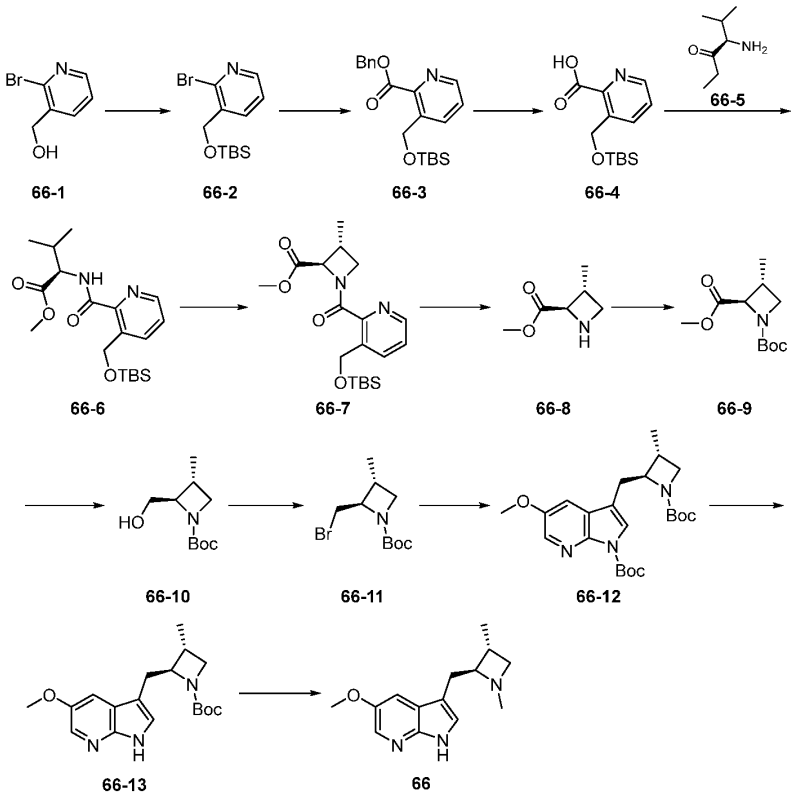
将化合物 **65-6** (680 mg, 1.58 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL), 乙醇 (5 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (331 mg, 7.90 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **65-7**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.22 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (s 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.08 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 332.19, 实测值 332.1。

第七步

将化合物 **65-7** (215 mg, 0.65 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 0 ℃下缓慢滴加四氢铝锂的四氢呋喃溶液 (2.6 mL, 6.50 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.3 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.3 mL) 和水 (0.9 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-SunFire-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-0.05%的氨水, 梯度: 13-23%, 保留时间: 9.0-11.0 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **65**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69-2.66 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 246.15, 实测值 246.0。

实施例 66

合成路线：



第一步

将化合物 **66-1** (25.0 g, 133 mmol) 溶于二氯甲烷 (250 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下加入咪唑 (27.2 g, 399 mmol) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (26.1 g, 173 mmol), 25 ℃搅拌 12 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL), 二氯甲烷 (200 mL) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **66-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26-8.25 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

第二步

将化合物 **66-2** (5.00 g, 16.5 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 (35 mL) 中, 氮气氛围下, 加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (1.21 g, 1.65 mmol), 苄醇(8.94 g, 82.7 mmol) 和三乙胺 (8.37 g, 82.7 mmol), 一氧化碳气体置换三次, 在一氧化碳氛围中 100 ℃搅拌 12 小时。反应液加入水 (150 mL), 乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (150 mL x 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **66-3**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.64-8.61 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 358.18, 实测值 358.0。

第三步

将化合物 **66-3** (6.00 g, 16.8 mmol) 溶于乙酸乙酯 (80 mL) 中, 氩气氛围下, 加入 10%的湿钯/碳

(700 mg), 氢气置换三次, 在氢气氛围中 25 ℃搅拌 12 小时。反应液通过硅藻土过滤, 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 洗涤滤饼, 滤液减压浓缩得到化合物**66-4**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 268.13, 实测值 268.0。

第四步

将化合物 **66-4** (4.40 g, 16.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 氮气氛围下, 加入二异丙基乙胺 (7.44 g, 57.6 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐 (7.82 g, 20.6 mmol) 和化合物 **65-5** (2.62g, 15.6 mmol), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液加入水 (100 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **66-6**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.72-8.69 (m, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.64 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 381.21, 实测值 381.1。

第五步

将化合物 **66-6** (600 mg, 1.58 mmol) 溶于甲苯 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 加入碘苯二乙酸 (1.27 g, 3.95 mmol), 醋酸钯 (17.7 mg, 0.079 mmol) 和冰乙酸 (200 mg, 3.33 mmol), 微波反应器中 110 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **66-7**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 379.20, 实测值 379.1。

第六步

将化合物 **66-7** (2.60 g, 6.87 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入盐酸的二氧六环溶液 (20 mL, 80.0 mmol, 4.0 mol/L), 25 ℃搅拌 2 小时。反应液减压浓缩得到化合物 **66-8** 的一盐酸盐。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 130.08, 实测值 130.1。

第七步

将化合物 **66-8** 的一盐酸盐 (1.40 g, 8.45 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入碳酸钠 (4.60 g, 43.4 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (4.73 g, 21.7 mmol), 25 ℃搅拌 4 小时。反应液加入水 (30 mL), 乙酸乙酯 (60 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **66-9**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

第八步

将化合物 **66-9** (1.40 g, 6.11 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 氮气氛围下, 0 ℃下分批加入硼氢化钠 (2.31 g, 61.1 mmol), 0 ℃搅拌 1 小时, 25 ℃搅拌 3 小时。反应液加入水 (100 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 4/1, v/v) 纯化得到化合物 **66-10**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.00-3.96 (m, 1H), 3.88 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 2.35-2.25 (m,

1H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

第九步

将化合物 **66-10** (1.10 g, 5.47 mmol) 溶于乙腈 (12 mL) 中, 氮气氛围下, 加入三苯基膦 (1.58 g, 6.02 mmol), 0 ℃下滴加四溴化碳 (2.00 g, 6.02 mmol) 的乙腈 (4 mL) 溶液, 25 ℃搅拌 12 小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **66-11**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.94-3.89 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

第十步

在充满氮气的手套箱中, 将化合物 **65-2** (203 mg, 0.62 mmol), **66-11** (163 mg, 0.62 mmol), 无水碳酸钠 (131 mg, 1.24 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (154 mg, 0.62 mmol), 氯化镍二甲氧基乙烷 (6.81 mg, 0.031 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (8.32 mg, 0.031 mmol) 和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱二(六氟磷酸)盐 (6.96 mg, 0.0062 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (4 mL) 中。将反应液置于 34 W 蓝色 LED (420 nm) 照射 25 ℃搅拌 16 小时。反应完成后, 关闭蓝光灯, 反应液加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 3/1, v/v) 纯化得到化合物 **66-12**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 432.24, 实测值 432.1。

第十一步

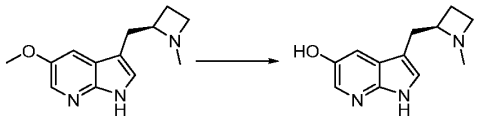
将化合物 **66-12** (580 mg, 1.34 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL), 乙醇 (5 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (281 mg, 6.70 mmol), 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 20/1, v/v) 纯化得到化合物 **66-13**。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 332.19, 实测值 332.1。

第十二步

将化合物 **66-13** (150 mg, 0.45 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 0 ℃下缓慢滴加四氢铝锂的四氢呋喃溶液 (1.8 mL, 4.50 mmol, 2.5 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 60 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加入冰水 (0.18 mL) 淬灭, 加入 15%氢氧化钠水溶液 (0.18 mL) 和水 (0.54 mL), 过滤, 滤液减压浓缩得到有目标化合物的粗品, 经过高效液相色谱 (Waters-SunFire-C18-10μm-19*250mm, 流动相: 乙腈-10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 梯度: 13-38%, 保留时间: 8.2-10.0 min, 运行时间: 16 min) 纯化得到化合物 **66**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 4H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 246.15, 实测值 246.0。

实施例 67

合成路线：

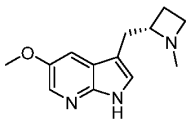


8 67

将化合物 **8** (100 mg, 0.432 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 0 ℃下缓慢滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液 (2.16 mL, 2.16 mmol, 1.0 mol/L), 氮气氛围下, 反应液在 25 ℃搅拌 2 小时。反应液冷却至 0 ℃, 缓慢滴加甲醇 (5 mL) 淬灭, 反应液在 25 ℃搅拌 0.5 小时, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 10/1, v/v) 纯化得到化合物 **67**。^{11}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.31 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 218.12, 实测值 218.0。

实施例 68

结构式：

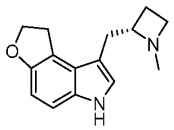


68

参考实施例 8 的合成路线和方法，将(*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸替换为(*S*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸，可制备得到化合物 **68**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.17 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 232.14, 实测值 232.0。

实施例 69

结构式：

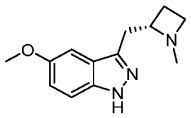


69

参考实施例 11 的合成路线和方法，将(*R*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸替换为(*S*)-*N*-羧酸叔丁酯-氮杂环丁烷-2-羧酸，可制备得到化合物 **69**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.58 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 243.14, 实测值 243.0。

实施例 70

结构式：

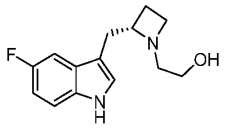


70

参考实施例 14 的合成路线和方法，将(2*R*)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯替换为(2*S*)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯，可制备得到化合物 **70**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.50 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H),2.10 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H)。ESI-MS 理论计算值: $[M+H]^+$ = 232.14, 实测值 232.0。

实施例 71

结构式：



71

参考实施例 3 和实施例 37 的合成路线和方法，将(2*R*)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯替换为(2*S*)-2-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯，可制备得到化合物 **71**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.28-3.22 (m, 4H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H)。ESI-MS 理论计算值: [M+H]+ = 249.13, 实测值 249.0。

效果实施例 1 化合物对 5-HT$_{2A}$ 受体的钙流激动活性评价

实验目的：

利用表达人源 5-HT$_{2A}$ 受体的稳转系细胞 (HEK293 细胞)，测定化合物对 5-HT$_{2A}$ 受体的活性。

实验试剂和耗材见表 1：

表 1

试剂和耗材	供应商	货号
不含谷氨酰胺的 DMEM	Gibco	11960
胎牛血清（FBS）	Biosera	FB1058
MatiGel®基质	BD Bioscience	356234
二甲基亚砜	Sigma	D8799
10 厘米培养皿	Corning	430167
低温保存管	Corning	430289

384 孔板	Greiner-BioOne	781091

实验仪器见表 2:

表 2

仪器和设备	供应商	货号
细胞存活分析仪	Beckman Coulter	Vi-CELL XR
CO2 孵化箱	Thermo Scientific	HERACELL 240i
生物安全柜	AIRTECH	BSC-160411A2
倒置显微镜	Nikon	ECLIPSE Ts2
液体处理系统	Agilent	Bravo V11
板阅读器	PerkinElmer	Envision

实验操作：

第一天：细胞接种和化合物制备

使用 DMSO 将测试化合物稀释成 384 孔 LDV 板上的化合物测试最高浓度的 400 倍浓度的储备溶液。然后将化合物溶液转移到 384 孔板中。

使用 DMEM 培养基（10% FBS）培养 HEK-293/5-HT_{2A} 细胞，当细胞达到 80%的密度时，使用 0.25% Trypsin-EDTA 将细胞分离。

测量细胞密度，并使用 DMEM（10% FBS）将细胞进行稀释。

使用 Multidrop 在 Matrigel 涂层的 384 孔板的每个孔中加入 30 微升的细胞（每孔 25000 个细胞），并在 37℃，5% CO_2 条件下培养 20-24 小时。

第二天：细胞基础实验步骤

从细胞板中移除培养基，向细胞板中的每个孔中加入 40 微升的荧光染料（AAT bioquest（货号：21080））。在 37℃，5% CO_2 的黑暗条件下孵育 0.5 小时。

向化合物板中的每个孔中加入 20 微升的实验缓冲液（1X HBSS+20mM HEPES+0.1% BSA），以准备 5 倍浓度的激动剂工作溶液，用于钙信号读数。编程将 10 微升的化合物加入细胞板（10 微升+40 微升）以收集激活数据。

使用指定设置在室温下使用 FLIPR 读取并保存数据。

数据分析：

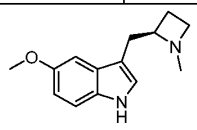
化合物稀释是从 20 mmol 二甲基亚砜（DMSO）储备液中制备的。在荧光成像平板阅读器上进行了化合物的加入，并监测了反映钙离子释放的荧光变化，每隔 1 秒进行一次，共持续 130 秒（激发波长=470-495 纳米，发射波长=515-575 纳米）。数据以每个孔最大荧光和最小荧光之间的差异形式导出。使用非线性回归计算结果，确定相对的 EC_{50} 和 Emax 值（使用 XL-fit 和 Graphpad Prism 软件）。

实验结果见表 3：

表 3

实施例终产物	EC_{50} (μM)	Emax
实施例 1	0.138	34.9%
实施例 2	0.031	73.5%
实施例 3	0.109	36.5%
实施例 5	0.197	38.7%
实施例 6	0.063	20.8%
实施例 7	0.046	72.8%
实施例 8	0.030	49.8%
实施例 9	0.006	23.7%
实施例 10	0.038	72.0%
实施例 11	0.001	56.3%
实施例 12	0.009	41.6%
实施例 13	0.107	92.0%
实施例 14	0.065	40.8%
实施例 16	0.017	37.1%
实施例 17	0.003	81.8%
实施例 18	0.121	36.0%
实施例 19	0.008	65.3%
实施例 21	0.140	77.1%
实施例 22	0.071	40.0%
实施例 25	0.007	21.4%
实施例 26	0.006	39.3%
实施例 27	0.092	24.5%
实施例 29	0.017	52.7%
实施例 30	0.045	13.6%
实施例 33	0.082	58.8%
实施例 34	0.133	30.1%
实施例 35	0.065	41.9%
实施例 36	0.160	63.7%
实施例 37	0.012	52.3%
实施例 38	0.100	39.6%
实施例 39	0.010	81.5%
实施例 41	0.004	66.8%

实施例 42	0.014	64.8%
实施例 43	0.071	73.5%
实施例 46	0.045	65.2%
实施例 47	0.004	59.2%
实施例 48	0.042	14.9%
实施例 50	0.113	32.7%
实施例 51	0.020	30.2%
实施例 52	0.011	22.8%
实施例 53	0.014	35.6%
实施例 54	0.005	77.4%
实施例 55	0.008	79.8%
实施例 56	0.024	34.8%
实施例 57	0.008	53.6%
实施例 58	0.014	71.0%
实施例 59	0.012	15.8%
实施例 60	0.082	54.2%
实施例 62	0.109	28.8%
实施例 64	0.188	20.7%
实施例 67	0.020	78.3%
实施例 68	0.220	16.1%
已公开的化合物	0.152	58.0%

已公开的化合物结构：

实验结论：

实验样品（化合物）由相应实施例制得，结果如上表所示，本申请化合物在该试验体系中，对 5-HT_{2A} 受体显示出激动活性。

效果实施例 2 化合物对 5-HT_{2B} 受体的钙流激动活性评价

实验目的：

利用表达人源 5-HT_{2B} 受体的稳转系细胞 (HEK293 细胞)，测定化合物对 5-HT_{2B} 受体的活性。

实验试剂和耗材见表 4：

表 4

试剂和耗材	供应商	货号

不含谷氨酰胺的 DMEM	Gibco	11960
胎牛血清（FBS）	Biosera	FB1058
MatiGel®基质	BD Bioscience	356234
二甲基亚砜	Sigma	D8799
10 厘米培养皿	Corning	430167
低温保存管	Corning	430289
384 孔板	Greiner-BioOne	781091

实验仪器见表 5:

表 5

仪器和设备	**供应商**	**货号**
细胞存活分析仪	Beckman Coulter	Vi-CELL XR
CO2 孵化箱	Thermo Scientific	HERACELL 240i
生物安全柜	AIRTECH	BSC-160411A2
倒置显微镜	Nikon	ECLIPSE Ts2
液体处理系统	Agilent	Bravo V11
板阅读器	Molecular Device	FLIPR Penta

实验操作：

第一天：细胞接种和化合物制备

使用 DMSO 将测试化合物稀释成 384 孔 LDV 板上的化合物测试最高浓度的 400 倍浓度的储备溶液。然后将化合物溶液转移到 384 孔板中。

使用 DMEM 培养基（10% FBS）培养 HEK-293/5-HT_{2b} 细胞，当细胞达到 80%的密度时，使用 0.25% Trypsin-EDTA 将细胞分离。

测量细胞密度，并使用 DMEM（10% FBS）将细胞进行稀释。

使用 Multidrop 在 Matrigel 涂层的 384 孔板的每个孔中加入 30 微升的细胞（每孔 25000 个细胞），并在 37℃，5% CO_2 条件下培养 20-24 小时。

第二天：细胞基础实验步骤

从细胞板中移除培养基，向细胞板中的每个孔中加入 40 微升的荧光染料（AAT bioquest（货号：21080））。在 37℃，5% CO_2 的黑暗条件下孵育 0.5 小时。

向化合物板中的每个孔中加入 20 微升的实验缓冲液（1X HBSS+20mM HEPES+0.1% BSA），以准备 5 倍浓度的激动剂工作溶液，用于钙信号读数。仪器程序将 10 微升的化合物加入细胞板（10 微升+40 微升）以收集激活数据。

使用指定设置在室温下使用 FLIPR 读取并保存数据。

数据分析：

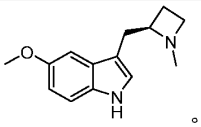
化合物稀释是从 20 mmol 二甲基亚砜（DMSO）储备液中制备的。在荧光成像平板阅读器上进行了化合物的加入，并监测了反映钙离子释放的荧光变化，每隔 1 秒进行一次，共持续 130 秒（激发波长=470-495 纳米，发射波长=515-575 纳米）。数据以每个孔最大荧光和最小荧光之间的差异形式导出。使用非线性回归计算结果，确定相对的 EC_{50} 和 Emax 值（使用 XL-fit 和 Graphpad Prism 软件）。

实验结果见表 6：

表 6

实施例终产物	EC_{50} (μM)	Emax
实施例 1	>10	/
实施例 2	2.412	67.4%
实施例 3	>10	/
实施例 5	>10	/
实施例 6	>10	/
实施例 8	>10	/
实施例 9	>10	/
实施例 10	2.241	39.9%
实施例 11	>10	/
实施例 12	>10	/
实施例 13	>10	/
实施例 14	>10	/
实施例 17	3.498	34.4%
实施例 18	>10	/
实施例 21	>10	/
实施例 25	>10	/
实施例 26	>10	/
实施例 27	>10	/
实施例 29	>10	/
实施例 33	>10	/
实施例 34	>10	/
实施例 37	>10	/
实施例 38	>10	/
实施例 39	>10	/
实施例 42	>10	/
实施例 46	>10	/

实施例 47	>10	/
实施例 49	>10	/
实施例 50	>10	/
实施例 51	>10	/
实施例 52	>10	/
实施例 54	>10	/
实施例 55	>10	/
实施例 57	>10	/
实施例 58	>10	/
实施例 60	>10	/
实施例 62	>10	/
已公开的化合物	>10	/

已公开的化合物结构：。

“/”表示无相应数值。

实验结论：

实验样品（化合物）由相应实施例制得，结果如上表所示，本申请化合物在该试验体系中，对 5-HT_{2B} 受体显示出无激动活性。

效果实施例 3 化合物对 5-HT_{2C} 受体的钙流激动活性评价

实验目的：

利用表达人源 5-HT_{2C} 受体的稳转系细胞 (HEK293 细胞)，测定化合物对 5-HT_{2C} 受体的活性。

实验试剂和耗材见表 7：

表 7

试剂和耗材	供应商	货号
不含谷氨酰胺的 DMEM	Gibco	11960
胎牛血清（FBS）	Biosera	FB1058
MatiGel®基质	BD Bioscience	356234
二甲基亚砜	Sigma	D8799
10 厘米培养皿	Corning	430167
低温保存管	Corning	430289
384 孔板	Greiner-BioOne	781091

实验仪器见表 8:

表 8

仪器和设备	供应商	货号
细胞存活分析仪	Beckman Coulter	Vi-CELL XR
CO2 孵化箱	Thermo Scientific	HERACELL 240i
生物安全柜	AIRTECH	BSC-160411A2
倒置显微镜	Nikon	ECLIPSE Ts2
液体处理系统	Agilent	Bravo V11
板阅读器	Molecular Device	FLIPR Penta

实验操作：

第一天：细胞接种和化合物制备

使用 DMSO 将测试化合物稀释成 384 孔 LDV 板上的化合物测试最高浓度的 400 倍浓度的储备溶液。然后将化合物溶液转移到 384 孔板中。

使用 DMEM 培养基（10% FBS）培养 HEK-293/5-HT_{2C} 细胞，当细胞达到 80%的密度时，使用 0.25% Trypsin-EDTA 将细胞分离。

测量细胞密度，并使用 DMEM（10% FBS）将细胞进行稀释。

使用 Multidrop 在 Matrigel 涂层的 384 孔板的每个孔中加入 30 微升的细胞（每孔 25000 个细胞），并在 37℃，5% CO_2 条件下培养 20-24 小时。

第二天：细胞基础实验步骤

从细胞板中移除培养基，向细胞板中的每个孔中加入 40 微升的荧光染料（AAT bioquest（货号：21080））。在 37℃，5% CO_2 的黑暗条件下孵育 0.5 小时。

向化合物板中的每个孔中加入 20 微升的实验缓冲液（1X HBSS+20mM HEPES+0.1% BSA），以准备 5 倍浓度的激动剂工作溶液，用于钙信号读数。仪器程序将 10 微升的化合物加入细胞板（10 微升+40 微升）以收集激活数据。

使用指定设置在室温下使用 FLIPR 读取并保存数据。

数据分析：

化合物稀释是从 20 mmol 二甲基亚砜（DMSO）储备液中制备的。在荧光成像平板阅读器上进行了化合物的加入，并监测了反映钙离子释放的荧光变化，每隔 1 秒进行一次，共持续 130 秒（激发波长=470-495 纳米，发射波长=515-575 纳米）。数据以每个孔最大荧光和最小荧光之间的差异形式导出。使用非线性回归计算结果，确定相对的 EC_{50} 和 Emax 值（使用 XL-fit 和 Graphpad Prism 软件）。

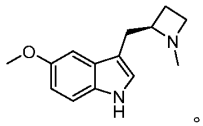
实验结果见表 9：

表 9

实施例终产物	EC_{50} (μM)	Emax

实施例 1	0.019	54.0%
实施例 2	0.015	80.5%
实施例 3	0.003	34.8%
实施例 5	0.344	22.8%
实施例 6	0.081	56.1%
实施例 8	>10	/
实施例 9	0.122	12.8%
实施例 10	0.113	37.1%
实施例 11	0.002	16.9%
实施例 12	0.026	42.1%
实施例 13	>10	/
实施例 14	>10	/
实施例 16	0.019	34.6%
实施例 17	>10	/
实施例 18	0.113	70.2%
实施例 19	0.010	70.8%
实施例 21	>10	/
实施例 25	>10	/
实施例 26	>10	/
实施例 27	>10	/
实施例 29	0.423	20.9%
实施例 33	0.078	61.1%
实施例 34	>10	/
实施例 37	0.004	20.9%
实施例 38	>10	/
实施例 39	0.011	47.3%
实施例 42	>10	/
实施例 46	>10	/
实施例 47	>10	/
实施例 49	>10	/
实施例 50	>10	/
实施例 51	>10	/
实施例 52	>10	/

实施例 54	0.050	17.6%
实施例 55	0.088	29.8%
实施例 57	>10	/
实施例 58	0.023	18.3%
实施例 60	>10	/
实施例 62	>10	/
已公开的化合物	0.015	54.8%

已公开的化合物结构：。

“/”表示无相应的数值。

实验结论：

实验样品（化合物）由相应实施例制得，结果如上表所示，该试验体系中，本申请部分化合物对 5-HT_{2C} 受体显示出激动活性。

效果实施例 4 化合物对 5-HT_{1A} 受体的钙流激动活性评价

实验目的：

利用表达人源 5-HT_{1A} 受体的稳转系细胞 (CHO 细胞)，测定化合物对 5-HT_{1A} 受体的激动活性。

实验试剂和耗材见表 10：

表 10

试剂和耗材	供应商	货号
F12 培养基	Sigma	N6658
胎牛血清	ExCell	FSP500
遗传霉素 G418	Gibco	10131-027
杀稻瘟菌素 S	InvivoGen	ant-bl-05
双抗（青霉素-链霉素）	Hyclone	SV30010
Fluo-4 Direct 试剂盒	Invitrogen	F10471
384 孔板	Greiner	781090
384 孔化合物板	Eakan	SVP120A-384-T

实验仪器见表 11：

表 11

仪器和设备	供应商	货号
细胞计数仪	Beckman	Vi-CELL XR
CO2 孵化箱	Thermo	371GP

声波移液系统	Labcyte	ECHO555
FLIPR	Molecular Devices	Penta

实验操作：

第一天：细胞铺板

使用培养基培养 CHO/5-HT_{1A} 细胞，当细胞达到 80-90%的密度时，通过胰酶消化细胞，再加入适量培养基终止消化。细胞于室温 1000 转，离心 5 分钟。弃上清后用培养基重悬细胞，取出 1 毫升用于细胞计数，用细胞计数仪计数并测定活力。用培养基将细胞稀释至 1×10^6/mL，加入 20 μL/孔细胞悬液到 384 孔细胞板中（约 20000 细胞/孔）。细胞置于 37℃，5% CO_2 培养过夜。

第二天：FLIPR 实验

通过 Echo 将化合物进行 3 倍 10 个点梯度稀释，并转移 750 nL 化合物至化合物板，双复孔。

从细胞板中移除培养基，向细胞板中的每个孔中加入 20 微升的缓冲液和 20 微升的染料，在 37℃，5% CO_2 的黑暗条件下孵育 50 分钟，室温孵育 10 分钟。

向化合物板中的每个孔中加入 30 微升的实验缓冲液（1× HBSS+20 mM HEPES+0.5% BSA），以准备 5 倍浓度的激动剂工作溶液，用于钙信号读数。通过 FLIPR 将 10 微升的化合物加入细胞板（10 微升+40 微升）以收集激活数据。

使用指定设置在室温下使用 FLIPR 读取并保存数据。

数据分析：

化合物稀释是从 20 mmol 二甲基亚砜（DMSO）储备液中制备的。在荧光成像平板阅读器上进行了化合物的加入，并监测了反映钙离子释放的荧光变化，每隔 1 秒进行一次，持续 60 秒；然后每隔 6 秒进行一次，持续 30 秒（激发波长=470-495 纳米，发射波长=515-575 纳米）。数据以每个孔最大荧光和最小荧光之间的差异形式导出。使用非线性回归计算结果，确定相对的 EC_{50} 和 Emax 值（使用 XL-fit 或 Graphpad Prism 软件）。

实验结果见表 12：

表 12

实施例终产物	**EC_{50} (μM)**	**Emax**
实施例 8	>10	/
实施例 11	>10	/
实施例 14	1.88	65.0%
实施例 37	>10	/

“/”表示无相应的数值。

实验结论：

实验样品（化合物）由相应实施例制得，结果如上表所示，该试验体系中，本申请部分化合物对 5-HT_{1A} 受体未显示出激动活性。

效果实施例 5 化合物对 5-HT_{2A} 受体亲和力评价

实验目的：

本实验的主要目的是展示通过放射性结合实验检测待测样本对人 5-HT2A 的亲和力。

实验试剂和耗材见表 13：

表 13

试剂名称	供应商	货号
30% PEI (Poly ethyleneimine)	TCI	P0381
Microscint 20 cocktail	Revvity	6013329
Unifilter-96 GF/C filter plates	Revvity	6055690
96 well conical polypropylene plates	Agilent	267280 181876

实验仪器见表 14:

表 14

仪器名称	供应商	型号
细胞收集器	PerkinElmer	96-well harvester
Liquid flash counter	PerkinElmer	MicroBeta2

实验操作：

将化合物进行 3 倍 10 个点梯度稀释，并转移 1 μL 化合物至化合物板，双复孔。向反应板中每孔加入 100 μL 5μg/well 5-HT_{2A} 细胞膜，向反应板中每孔加入 100 μL 0.5nM ^{3}H-LSD 同位素。用封板膜将反应板密封，然后室温孵育 1 小时。将 GF/C 过滤板用 50 μL 0.3% PEI 浸板液浸泡，浸泡时间至少 0.5 小时。反应板孵育完毕后用细胞收集器将反应液收集到 GF/C 过滤板上，冷的洗板缓冲液冲洗 4 次，50 ℃烘箱干燥 1 小时。把干燥好的 GF/C 过滤板底部封膜，每孔加入 50 μL 闪烁液，并密封。使用 Microbeta2 读数。

数据分析：

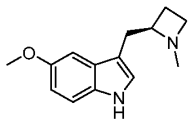
运用 Microsoft Excel 软件计算活性百分比，公式：%抑制率=（1-（样品孔信号 - High Control 信号平均值）/（Low Control 信号平均值 - High Control 信号平均值））×100

运用 XLfitXL-FIT 按照四参数拟合模型计算得出各检测样品的 IC_{50} 值和 Ki 值。

实验结果见表 15：

表 15

实施例终产物	**IC_{50} (μM)**	**Ki(μM)**
实施例 8	0.304	0.246
实施例 11	0.026	0.021
实施例 14	0.958	0.775
实施例 37	0.165	0.133
已公开的化合物	0.056	0.046

已公开的化合物结构：

实验结论：

实验样品（化合物）由相应实施例制得，结果如上表所示，该试验体系中，本申请化合物对 5-HT_{2A} 受体显示亲和力。

效果实施例 6 通过 beta-arrestin 2 募集作用评价化合物对 5-HT_{2A} 受体的激动作用

实验目的

本实验主要目的是显示化合物在 5-HT2A 受体/beta-arrestin 2 募集途径中的活性。

实验试剂和耗材见表 16：

表 16

试剂名称	供应商	货号
DMEM 培养基	Corning	10-013-CV
胎牛血清	Excell	FSP500
Puromycin dihydrochloride	Beyotime	ST551-50mg
杀稻瘟菌素 S	Beyotime	ST018-1mL
Opti-MEM	Gbico	31985-070
Furimazine	Aladdin	F302511
384 孔板	Greiner	781090

实验仪器见表 17:

表 17

仪器名称	供应商	型号
细胞计数仪	Beckmann	Vi Cell counter
CO2 孵化箱	Thermo Scientific	HEPA CLASS 100
液体工作站	Agilent	Bravo
声波移液系统	Labcyte	Echo655
酶标仪	PerkinElmer	Envision

实验操作：

使用培养基培养 5-HT2A/ARRB2 OE HEK293T 细胞，通过胰酶消化细胞，再加入适量培养基终止消化。细胞于室温 1000 转，离心 5 分钟。弃上清后用 Opti-MEM 重悬细胞，取出 1 毫升用于细胞计数，用细胞计数仪计数并测定活力。细胞稀释至 0.75×106/mL，加入 40 μL/孔细胞悬液到 384 孔细胞板中。细胞置于 37°C，5% CO2 培养过夜。

通过 Echo 将化合物进行 3 倍 10 个点梯度稀释，并转移 200 nL 化合物至化合物板，双复孔。每

个孔中加入 20 微升的 Opti-MEM，以准备 10 倍浓度的激动剂工作溶液。

向细胞板中的每个孔中加入 5 微升发光底物（Furimazine）和 5 微升的化合物。在 37℃，5% CO_2 下孵育 30-40 分钟，通过 Envision 读取化学发光信号。

数据分析：

XL-FIT 按照四参数拟合模型计算每个测试样品在每个板上的 EC50。

效应 (%活性) = 100 × (原始信号值-低信号对照孔平均信号值) / (高信号对照孔平均信号值-低信号对照孔平均信号值)。

参考标准或样品的信号比=最大剂量原始数据平均值/ 最小剂量原始数据平均值。

实验结果见表 18：

表 18

化合物	EC_{50} (μM)	Emax
实施例 8	0.014	85.5%
实施例 11	0.0009	88.7%
实施例 14	0.092	78.3%
实施例 37	0.006	75.8%

实验结论:

供试品由相应实施例制得，结果如上表所示，本申请化合物在该试验体系中，对 5-HT_{2A} 受体显示出激动活性。

效果实施例 7 化合物对大鼠原代皮层神经元树突作用的检测

实验目的：

评估化合物对原代大鼠皮层神经元树突发生（树突生长与分支）的影响，通过高内涵成像及 Sholl 分析法进行量化分析。

实验材料见表 19：

表 19

试剂和耗材	供应商	货号
多聚-D-赖氨酸氢溴酸盐	Sigma	P6407
小鼠层粘连蛋白	Sigma	L2020
Neurobasal™培养基	Gibco	21103049
MAP2 抗体（AP20）	Invitrogen	MA5-12823
Alexa Fluor™ 568 二抗	Invitrogen	A-11004

实验仪器见表 20：

表 20

仪器和设备	供应商

Envision®多功能酶标仪	Perkin Elmer
Vi-Cell™ XR 细胞计数仪	贝克曼
ECLIPSE Ts2 倒置显微镜	尼康
CellVoyager™ CQ1 高内涵成像系统	横河电机

实验操作：

原代神经元分离

解剖取材：

处死孕 18 天 SD 大鼠，用预冷解剖液（DMEM＋10%胎牛血清 ＋1%双抗）快速取脑。分离皮层并剪切成 1 mm^3组织块。

酶消化：

使用胶原酶 A（2 mg/mL）＋DNase I（100 μg/mL）37℃消化 45 分钟。以 TrypLE™ Express 终止消化，洗涤后重悬于 Neurobasal 完全培养基。

培养板制备

96 孔板包被多聚赖氨酸（100 μg/mL）+层粘连蛋白（10 μg/mL），孵育 4 小时，然后过夜。紫外线灭菌后，以 7,500 细胞/孔的密度接种。

化合物处理

培养第 5 天（DIV5）：加入空白对照和测试化合物（1 μM），每组 3 复孔。培养第 12 天（DIV12）：固定细胞并进行 MAP2/DAPI 免疫荧光染色。

成像与分析

使用 20 倍物镜在 CellVoyager™ CQ1 系统采集图像。

ImageJ 插件分析：Simple Neurite Tracer：追踪树突形态。

Sholl 分析：计算 5 至 40 μm 半径范围内的交叉点曲线下面积（AUC）。

实验结果如表 21 所示。

表 21

组别	**5 至 40 μm 半径范围内的交叉点曲线下面积（AUC）**
空白对照	276
1μM 化合物 8	335**
1μM 化合物 11	359***
1μM 化合物 37	352**
1μM 化合物 65	337*

在 Sholl 分析中，计算神经元树突与半径 5 μm 至 40 μm 半径范围内的交叉点曲线下面积（AUC）。数据由 Graphpad Prism 8.3 和 Excel 处理。经 One-way ANOVA 分析，进行组与组之间的统计学差异分析，与空白对照组相比，差异的显著性以 $p < 0.05$ 为差异显著，$p < 0.01$，$p < 0.001$ 为差异非常显著。

*代表为 $p < 0.05$，**代表为 $p < 0.01$，***代表为 $p < 0.001$。

实验结论：供试品由相应实施例制得，结果显示，与空白对照组相比半径范围内的交叉点曲线下面积升高，供试品可以促进原代大鼠皮层神经元细胞生长，具有调节神经元树突神经可塑性的能力。

效果实施例 8：化合物在小鼠、大鼠、犬、猴和人肝微粒体中代谢稳定性的研究

实验步骤

1. 孵育步骤

测试化合物或阳性对照（包括睾酮、双氯芬酸和普罗帕酮）以 1.0 μM（溶剂为乙腈）单次孵育，与终浓度为 0.5 mg/mL（100 mM 磷酸钾缓冲液（PB Buffer））的肝微粒体（来自 Corning、Xenotech 或其他可信供应商，每个物种的微粒体均来源于多个供体的混合）孵育。

混合物将在 37°C 预热 10 分钟，通过加入辅因子系统（1.0 mM NADPH）启动反应。在 37°C 下与肝微粒体孵育但不加入辅因子系统的测试化合物将作为阴性对照反应。

2. 采样

反应样品将在多个时间点（如 0, 5, 15, 30, 45 和 60 分钟）取样，而不含辅因子系统的样品（NCF）将在 60 分钟取样。所有样品将立即与含有内标（IS）的预冷乙腈混合，以终止反应。

3. 单点测试

每个测试条件进行单次测定（n=1）。

4. 样品分析

样品将使用 LC-MS/MS 分析；根据分析物/内标（IS）的峰面积比（不需要标准曲线）评估测试化合物的消失。

5. 数据总结

提供 Excel 数据总结，包括计算的内在清除率和半衰期（$T_{1/2}$）值。

6. 微粒体清除率计算

使用以下公式计算微粒体清除率：

$$\text{剩余率}(\%)=\frac{\text{任一时间点化合物与内标的峰面积比值}}{\text{0 分钟时化合物与内标的峰面积比值}}\times 100$$

$$C_t=C_0\times e^{-k_e\times t}$$

$$\text{当 } C_t=\frac{1}{2}C_0$$

$$T_{1/2}=\frac{Ln2}{k_e}=\frac{0.693}{k_e}$$

C_t: 表示在时间 t 时的药物浓度;

C_0: 表示初始时刻（t=0）的药物浓度;

e: 是自然对数的底数，约等于 2.71828;

k_e: 表示消除速率常数，描述药物从体内消除的速度;

t：表示时间。

肝脏重量：40 g/kg（大鼠），30 g/kg（猴子），32 g/kg（犬），20 g/kg（人类）和 88 g/kg（小鼠）。

使用 $CL_{int(mic)}$计算肝脏清除率：

微粒体蛋白质/肝重量：45 mg/g（适用于 5 个物种）。

实验结果如表 22 所示：

表 22

化合物	CL_{int}（种属：人，小鼠，大鼠，犬，猴。单位：mL/min/kg）
化合物 8	<8.6, 54.1, 69.4, 33.1, 54.1
化合物 9	<8.6, <38.0, 31.3, 25.4, 21.9
化合物 11	<8.6, <38.0, 75.1, <13.8, 13.1
化合物 14	<8.6, 58.3, 204.5, 14.9, 57.5
化合物 37	<8.6, <38.0, 212.5, 37.4, 59.4
化合物 42	<8.6, <38.0, 97.3, 18.2, 29.7

实验结论：

结果显示，本申请化合物具有肝微粒体清除率较低，代谢稳定性较好的性质。

效果实施例 9：化合物对 hERG 钾离子通道抑制活性的评价

实验目的：

利用全细胞手动膜片钳检测本发明实施例对 hERG（人 ether-à-go-go 相关基因）钾离子通道的抑制作用。

实验步骤：

细胞培养和处理：

稳定表达 hERG 的 CHO 细胞培养于直径 35 mm 的细胞培养皿中，置于 37℃，5% CO2 的培养箱培养，每 48 小时按 1:5 比例进行传代，培养基配方：90% F12 (Invitrogen)，10% 胎牛血清 (Gibco)，100 μg/mL G418 (Invitrogen)和 100 μg/mL Hygromycin B (Invitrogen)。试验当天，吸走细胞培养液，用细胞外液淋洗一遍后加入 0.25% Trypsin-EDTA (Invitrogen)溶液，在室温下消化 3-5 分钟。吸走消化液，用细胞外液重悬后将细胞转移到用于电生理记录的实验皿中备用。

化合物准备：

测试当天，将化合物用 DMSO 配置成 20 mM 母液，再用 DMSO 进行 3 倍连续稀释成中间浓度，然后用细胞外液 500 倍稀释得到需要测试的最终浓度。

阳性对照化合物 cisapride 准备：取 150 μM 的 cisapride DMSO 母液 10 μL，加入到 4990 μL 细胞外液中，500 倍稀释得到需要测试的最终浓度 300 nM。

最终测试浓度中的 DMSO 含量不超过 1%，此浓度的 DMSO 对 hERG 钾通道没有影响。

电生理记录过程：

稳定表达 hERG 钾通道的 CHO 细胞，在室温下用全细胞电压钳技术记录 hERG 钾通道电流。玻璃微电极由玻璃电极毛胚（BF150-86-10，Sutter）经拉制仪拉制而成，灌注电极内液后的尖端电阻为 2-5 MΩ 左右，将玻璃微电极插入放大器探头即可连接至膜片钳放大器。钳制电压和数据记录由 pClamp 软件通过电脑控制和记录，采样频率为 10 kHz，滤波频率为 2 kHz。在得到全细胞记录后，细胞钳制在-100 mV，诱发 hERG 钾电流（I hERG）的步阶电压从-100 mV 给予一个 2 s 的去极化电压到+20 mV，再复极化到-50 mV，持续 1 s 后回到-100 mV。每 5 s 给予此电压刺激，确定 hERG 钾电流稳定后（1 分钟）开始给药过程。化合物每个测试浓度至少给予 1 分钟至作用稳态或最长 3 分钟，每个浓度至少测试 2 个细胞（n≥2）。

数据处理：

数据分析处理采用 pClamp，GraphPad Prism 8 和 Excel 软件。不同化合物浓度对 hERG 钾电流（-50 mV 时诱发的 hERG 尾电流峰值）的抑制程度用以下公式计算：

Inhibition % = [1 – (I / Io)]×100%

其中，Inhibition %代表化合物对 hERG 钾电流的抑制百分率，I 和 Io 分别表示在加药后和加药前 hERG 钾电流的幅度。

化合物 IC_{50} 使用 GraphPad Prism 8 软件通过以下方程拟合计算得出：

Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogIC50-X)*HillSlope))

其中，X 为供试品检测浓度的 Log 值，Y 为对应浓度下抑制百分率，Bottom 和 Top 分别为最小和最大抑制百分率。

实验结果如表 23 所示：

表 23

化合物	hERG IC_{50} (μM)
化合物 8	>30
化合物 11	18.6
化合物 14	27.6
化合物 42	>30

实验结论：

本发明实施例对 hERG 钾离子通道的抑制作用结果如上表所示。可见，本发明的化合物对 hERG 钾离子通道的抑制风险小，甚至达到在 10μM 以上。

效果实施例 10 化合物在小鼠体内药代动力学性质评价

实验目的：

评价本发明实施例在 CD-1 小鼠体内的药代动力学性质。

实验材料见表 24：

表 24

材料	供应商	货号
CD-1 小鼠 (雄性, 20-40 g, 6-9 周龄)	上海必凯科翼生物科技有限公司	20230009014679
EDTA2K 抗凝管	江苏康健医疗用品有限公司	KJ201

实验操作：

以标准方案测试化合物静脉注射和口服灌胃给药后啮齿类动物的药代动力学特征。实验中候选化合物用指定溶媒配置成澄清溶液或混悬液，分别给予三只小鼠单次静脉注射和口服灌胃给药。静脉注射和口服灌胃给药的溶媒均为 10%磺丁基-β-环糊精水溶液。收集 8 小时内全血样品至商品化的 EDTA2K 抗凝管中，离心得到上层血浆样品，加入含内标的乙腈溶液沉淀蛋白，离心取上清液加入等体积的水，再离心后取上清液进样，以 LCMS/MS 分析方法定量分析血药浓度、计算药代动力学参数。

给药方式见表 25：

表 25

供试品	剂量
实施例化合物	静脉注射：1.0 mg/kg 口服灌胃：5.0 mg/kg

实验结果见表 26：

表 26

供试品	达峰浓度 C_{max}，口服灌胃 (ng/mL)	半衰期 $T_{1/2}$，口服灌胃 (hr)	组织分布 Vd_{ss} (L/kg)	清除率 Cl (mL/min/kg)	药时曲线下面积 $AUC_{0\text{-}last}$，口服灌胃 (hr*ng/mL)	生物利用度 F，口服灌胃 (%)
实施例 1	534	4.82	3.19	46.5	2033	111
实施例 2	686	3.77	1.70	50.7	1803	112
实施例 5	283	4.97	4.90	56.1	1333	91.4
实施例 8	568	1.01	2.12	90.1	1038	111
实施例 9	853	3.95	1.46	27.8	2389	119
实施例 11	423	1.71	2.22	82.8	769	75.8
实施例 14	313	1.66	2.93	76.1	595	54.8
实施例 19	394	1.55	2.00	56.7	691	46.8
实施例 21	231	3.29	6.83	85.4	832	87.1
实施例 29	274	1.55	2.52	61.5	584	43.3
实施例 37	368	0.804	2.46	94.4	488	56.0

实施例 42	407	1.21	3.71	114	582	88.2
实施例 57	406	1.04	2.62	86.9	868	113

实验结论:

供试品由相应实施例制得，结果显示，本发明实施例在小鼠体内具有良好的药代动力学性质。

效果实施例 11 化合物在大鼠体内药代动力学性质评价

实验目的：

评价本发明实施例所得化合物在 SD 大鼠体内的药代动力学性质。

实验材料见表 27：

表 27

材料	供应商	货号
SD 大鼠(雄性, 150-400 g, 6-9 周龄)	北京维通利华	DMPK-RPK202411-19
EDTA2K 抗凝管	江苏康健医疗用品有限公司	江苏康健-KJ202

实验操作：

以标准方案测试化合物静脉注射和口服给药后啮齿类动物的药代动力学特征。实验中候选化合物用指定溶媒配置成澄清溶液或混悬液, 分别给予三只大鼠单次静脉注射及口服给药。静脉注射的溶媒和口服给药的溶媒为 10%磺丁基-β-环糊精水溶液。收集 24 小时内全血样品至商品化的 EDTA2K 抗凝管中, 离心得到上层血浆样品, 加入含内标的乙腈溶液沉淀蛋白, 离心取上清液加入等体积的水, 再离心后取上清液进样, 以 LCMS/MS 分析方法定量分析血药浓度、计算药代动力学参数。

给药方式见表 28：

表 28

供试品	剂量
实施例化合物	静脉注射：2.0 mg/kg 口服灌胃：5.0 mg/kg

实验结果见表 29：

表 29

供试品	达峰浓度 C_{max}, 口服灌胃 (ng/mL)	半衰期 $T_{1/2}$, 口服灌胃 (hr)	组织分布 Vd_{ss} (L/kg)	清除率 Cl (mL/min/kg)	药时曲线下面积 $AUC_{0\text{-}last}$, 口服灌胃 (hr*ng/mL)	生物利用度 F, 口服灌胃 (%)
实施例 8*	664	0.735	2.91	102	1246	77.6
实施例 11	271	2.49	4.66	115	1051	145

*：口服灌胃剂量：10.0 mg/kg

实验结果：

供试品由相应实施例制得，结果显示，本申请化合物在大鼠体内具有良好的药代动力学性质。

活性测试 12 化合物在犬体内药代动力学性质评价

实验目的：

评价本发明实施例化合物在比格犬体内的药代动力学性质。

实验材料见表 30：

表 30

材料	供应商	货号
比格犬 (雄性, 5-12 kg, ≥5 月龄)	江苏玛斯	24000072XP
EDTA2K 抗凝管	江苏康健医疗用品有限公司	KJ202

实验操作：

以标准方案测试化合物静脉注射和口服给药后比格犬的药代动力学特征。实验中候选化合物用指定溶媒配置成澄清溶液或混悬液, 分别给予两只比格犬单次静脉注射及口服给药。静脉注射的溶媒为 10%磺丁基-β-环糊精水溶液，口服给药的溶媒为 10%磺丁基-β-环糊精水溶液。收集 24 小时内全血样品至商品化的 EDTA2K 抗凝管中, 离心得到上层血浆样品, 加入含内标的乙腈溶液沉淀蛋白, 离心取上清液加入等体积的水, 再离心后取上清液进样, 以 LCMS/MS 分析方法定量分析血药浓度、计算药代动力学参数。

供试品由相应实施例制得，本申请化合物表现出良好的药代动力学性质。

效果实施例 13 化合物诱导的小鼠摆头反应模型

实验目的：

通过小鼠头部摆动模型（Head Twitch Response，HTR）评价化合物对 C57BL6/J 小鼠摆头次数的变化，评估本发明实施例化合物的致幻作用。

实验材料见表 31：

表 31

材料	供应商	货号或型号
C57BL/6J 小鼠 (雄性, 7-8 周龄)	上海灵畅生物科技有限公司	20230003016759
分析天平	METTLER TOLEDO	MS205DU
摇头实验记录桶	-	高*直径：25cm*10cm
体重天平	常州科源电子仪器	YH20002

多通道生理记录仪	AD Instruments	PLC01
Instrument Interface	AD Instruments	PLC1

实验操作：

动物到达动物房设施后，将适应 3 天。

根据动物的体重，给予动物 Zoletil 50（20 mg/kg，腹腔注射）和盐酸赛拉嗪（5 mg/kg，腹腔注射）。在动物麻醉（轻压爪子时，动物没有撤回反应）后，将其打开头皮的上部，并在其头皮下植入磁性珠（直径：5 mm，高度：2 mm）。HTR 测试将在动物从手术中恢复后 3 到 7 天进行。

测试当天，将根据动物体重使用 Excel 随机分组表进行分组分组情况如下表 32 所示：

表 32

组别	供试品 (给药方式, 剂量)
1 (溶媒组)	10%磺丁基-β-环糊精水溶液 (灌胃)
2 (参照组)	赛洛西宾 (腹腔注射, 1 毫克/千克)
3 (给药组)	实施例化合物 8 (灌胃, 1 毫克/千克)
4 (给药组)	实施例化合物 8 (灌胃, 3.2 毫克/千克)
5 (给药组)	实施例化合物 8 (灌胃, 10 毫克/千克)
6 (给药组)	实施例化合物 11 (灌胃, 3 毫克/千克)
7 (给药组)	实施例化合物 11 (灌胃, 10 毫克/千克)
8 (给药组)	实施例化合物 11 (灌胃, 30 毫克/千克)
9 (给药组)	实施例化合物 14 (灌胃, 3 毫克/千克)
10 (给药组)	实施例化合物 14 (灌胃, 10 毫克/千克)
11 (给药组)	实施例化合物 14 (灌胃, 30 毫克/千克)

实验测试：

实验测试前，将动物放在测试房间适应 1 小时。赛洛西宾组给药后立即用 Noldus software 记录 60 分钟的甩头行为，溶媒组或化合物组给药 30 分钟后用 Noldus software 记录 60 分钟的摆头行为。设置峰值阈值，分析小鼠摆头次数，并记录每 10 分钟的累计次数。

数据分析：

使用 Excel 收集数据，使用 GraphPad Prism 进行数据分析和绘图。采用单因素方差分析和/或双因素方差分析附加事后多重比较分析，分析各组动物在不同药物治疗下的摆头次数。相对于溶媒组，****p<0.0001 被认为具有统计学显著差异。**实验结果如表 33 所示。**

表 33

组别	**小鼠摆头次数**
溶媒组	6.0
1mg/kg 赛洛西宾	35.7****
1mg/kg 化合物 8	5.0

3.2mg/kg 化合物 8	4.0
10mg/kg 化合物 8	3.3
3mg/kg 化合物 11	3.0
10mg/kg 化合物 11	2.0
30mg/kg 化合物 11	0.3
3mg/kg 化合物 14	10.7
10mg/kg 化合物 14	6.0
30mg/kg 化合物 14	2.7

实验结论:

供试品由相应实施例制得，结果显示，赛洛西宾会显著增加小鼠头部摆头次数。本申请化合物不会增加小鼠头部摆头次数，不具有致幻性。

效果实施例 14 化合物对小鼠活动量的影响试验

实验目的：

研究本发明实施例化合物单次灌胃给予 C57BL/6J 小鼠后 24 h 内对动物活动量的影响。

实验材料见表 34：

表 34

材料	供应商	货号或型号
C57BL/6J 小鼠 (雄性, 6-8 周龄)	浙江维通利华实验动物技术有限公司	20250324Abzz06190000043
Phenotyper 实验箱	Noldus	Pheno Typer 3000
EthovisionXT 视频分析软件	Noldus	Ethovision XT 15

实验分组：

实验动物提前 5 天进入动物房饲养，根据体重相近原则随机分组，每组 8 只，均为雄性。实验前产生随机分组序列，并在实验当天依据随机分组序列分配动物。分组情况如表 35 所示：

表 35

组别	供试品 (给药方式, 剂量)
1 (溶媒组)	10%磺丁基-β-环糊精水溶液 (灌胃)
2 (给药组)	实施例化合物 8 (灌胃, 30 毫克/千克)
3 (给药组)	实施例化合物 11 (灌胃, 100 毫克/千克)
4 (给药组)	实施例化合物 14 (灌胃, 10 毫克/千克)
5 (给药组)	实施例化合物 37 (灌胃, 30 毫克/千克)

实验操作：

溶媒对照组灌胃给予溶媒对照品，供试品组灌胃给予不同的供试品。

动物给药后立即测试，测试药后 24 h 内活动量。将小鼠放入 Phenotyper 家居箱中，自由活动 24 h，使用 EthovisionXT 视频分析软件拍摄视频，测定分析动物的中央区域停留时间和总活动路程。检测指标：中央区域停留时间（s）。

测试结束后，取出动物，用 75%酒精擦拭清理 Phenotyper 家居箱。

数据分析：

方案要求测定的和观察的数据结果需要手记到适当的表格上或计算机直接采集数据。然后进行统计分析，计量资料以平均值+标准差来表示，所有数据统计均采用 SPSS19.0 或 Graphpad prism8.0 统计学软件进行。**实验结果如表 36 所示。**

表 36

组别	总活动路程（cm）
溶媒组	126291
10mg/kg 化合物 8	119256
10mg/kg 化合物 11	114826
10mg/kg 化合物 14	116580
10mg/kg 化合物 37	118105

。

实验结论：

供试品由相应实施例制得，结果显示，申请化合物与溶媒对照组的小鼠相比总运动路程无明显差异，对小鼠的自发活动无影响。

效果实施例 15 化合物在小鼠强迫游泳模型中的抗抑郁药效评价

实验目的：

评价本发明实施例在 C57BL/6J 小鼠强迫游泳模型中的抗抑郁药效。

实验材料见表 37：

表 37

材料	**供应商**	**货号或型号**
C57BL/6J 小鼠 (雄性, 20-25 g, 6-8 周龄)	斯贝福（北京）生物技术有限公司	0000251112
强迫游泳测试架及分析软件	Vistrack	XR-VT

实验分组见表 38：

动物适应实验环境 7 天；实验前记录动物体重并随机分组。分组情况如下表：

表 38

组别	供试品 (给药方式, 剂量)
1 (溶媒组)	10%磺丁基-β-环糊精水溶液 (灌胃)

2 (赛洛西宾)	对照化合物 (腹腔注射, 5 毫克/千克)
3 (给药组)	实施例化合物 8 (灌胃, 5 毫克/千克)
4 (给药组)	实施例化合物 11 (灌胃, 5 毫克/千克)
5 (给药组)	实施例化合物 14 (灌胃, 5 毫克/千克)

实验操作：

在小鼠圆柱形游泳桶中加入已调好温度的水，水位高度在圆柱形桶的三分之二处；将小鼠放入圆柱形游泳桶中，使其预游泳 10min；取出小鼠并烘干，放回笼中，隔天进行正式检测。

第二天，在小鼠圆柱形游泳桶中加入已调好温度的水；调试小鼠强迫游泳装置与摄像机的位置，连接电脑录制实验视频；给药 1h 后将小鼠从饲养笼中轻轻取出，安抚 1min 后待动物不紧张时，将其放入水中，并立即离开视频拍摄范围。

通过软件记录小鼠 6 min 内的游泳视频。测试结束，将小鼠取出彻底烘干并放回笼中，重复以上过程直至全部小鼠测试完毕。

实验结束后，所有动物进行安乐死处理。

数据分析人员通过视频评价小鼠的静止不动行为, 分析小鼠在测试阶段第 2-6min 的不动时长，并记录小鼠在该时间段出现不动的潜伏期；小鼠不动时间越长表明抑郁程度越重。

数据分析：

所有原始数据录入 Excel，使用 GraphPad Prism 9.0 进行统计分析，以 Mean±S.E.M.表示，经 One-way ANOVA 分析，进行组与组之间的统计学差异分析，与溶媒组相比，差异的显著性以 $p < 0.05$ 为差异显著，$p < 0.01$，$p < 0.001$ 为差异非常显著。*代表为 $p < 0.05$，**代表为 $p < 0.01$，***代表为 $p < 0.001$。

实验结果如表 39 所示：

表 39

组别	不动时间（s）
溶媒组	125
0.5mg/kg 赛洛西宾	102^{*}
5mg/kg 化合物 8	77^{***}
5mg/kg 化合物 11	87^{**}
5mg/kg 化合物 14	102^{*}

。

实验结论:

供试品由相应实施例制得，结果显示，本申请化合物能够显著减少强迫游泳小鼠的不动时间, 在 C57BL/6J 小鼠强迫游泳模型中展现出良好的抗抑郁药效。

效果实施例 16 化合物在小鼠习得性无助抑郁模型中的药效评价

实验目的：

评价本发明实施例在 C57BL/6J 习得性无助抑郁模型中的药效。

实验材料见表 40：

表 40

材料	供应商	货号或型号
C57BL/6J 小鼠 (雄性, 20-25 g, 6-8 周龄)	浙江维通利华实验动物技术有限公司	生产许可证号：SCXK（浙）2020-0002
可调移液器	Eppendorf	J61188J
恒温磁力搅拌器	上海司乐仪器有限公司	85-1
漩涡仪	Titan Scientific Lab	Vortex Mixer T1
电刺激箱及分析软件	上海吉量软件科技有限公司	JLBehv-STG-4

实验操作：

1.电击训练造模：

试验小鼠放入电刺激穿梭箱中，接受连续 8 天，每天 1 次，每次包含 120 次不可预测和逃避的足底电击（电流强度 0.3 mA，单次电击持续时间随机 1-3 s，每两次电击随机间隔 1-15s，每次电击前/电击时不给予光或声音刺激提示信号）。

2.电击逃避测试和分组：

在末次电击训练结束 24 小时后，试验小鼠进行 30 次的可穿梭逃避电击测试。每次以 5s 长的光刺激开始，然后进行持续 10 秒，强度为 0.3 mA 的足底电击，间隔时间为 30 s；电击过程中当小鼠由电击一侧穿梭至无电击一侧时，则电击终止。在光刺激提示下，电击期间主动逃脱记为逃避成功，电击期间未成功逃脱记为逃避失败。在 30 次测试中，逃避失败次数超过 15 次被定义为 LH。最后对确认 LH 行为的动物进行随机分组，每组 8 只，确保每组动物的逃避失败次数的均值相似，在统计学上没有显著差异。分组情况如下表 41 所示：

表 41

组别	供试品 (给药方式, 剂量)
1 (模型组)	10%磺丁基-β-环糊精水溶液 (灌胃)
2 (赛洛西宾)	对照化合物 (腹腔注射, 3 毫克/千克)
3 (S-氯胺酮)	对照化合物 (腹腔注射, 10 毫克/千克)
4 (给药组)	实施例化合物 8 (灌胃, 5 毫克/千克)
5 (给药组)	实施例化合物 11 (灌胃, 5 毫克/千克)

3.给药测试：

筛选分组 24 小时后，依据分组给药信息进行给药，并在给药后 1h 和 24h 分别进行可穿梭逃避电击测试（方法同上）。实验结束后，妥善收纳保管实验装置，小鼠进行安乐死处理。

数据分析：

所有数据分析采用 GraphPad prism 10.0 软件进行统计学分析和作图，结果以平均值±标准误（Mean±SEM）表示。给药后数据采用 Two way-ANOVA 进行分析，组间比较采用 Fisher's LSD 法。与溶媒组进行比较，p<0.05 认为具有显著性差异，$p < 0.01$，$p < 0.001$ 为差异非常显著。*代表为 $p < 0.05$，**代表为 $p < 0.01$，***代表为 $p < 0.001$。

实验结果如表 42 所示。

表 42

组别	逃避失败次数	
	给药后 1h	给药后 24h
模型组	22.25	17.00
3mg/kg 赛洛西宾	11.25^{**}	1.13^{***}
10mg/kg S-氯胺酮	5.88^{***}	5.88^{**}
5mg/kg 化合物 8	4.13^{***}	3.38^{***}
5mg/kg 化合物 11	3.88^{***}	3.25^{***}

。

实验结论:供试品由相应实施例制得，结果显示，本申请化合物给药 1h 和 24h 能够明显降低了在习得性无助实验中动物的逃避失败次数，缓解抑郁样行为，在 C57BL/6J 习得性无助抑郁模型中展现出良好的抗抑郁药效。

效果实施例 17 化合物在小鼠慢性不可预知温和应激抑郁模型中的药效评价

实验目的：

构建了小鼠慢性不可预知温和应激抑郁模型（Chronic Unpredictable Mild Stress，CUMS），并通过糖水偏好测试（Sucrose Preference Test，SPT）和强迫游泳测试（Forced Swim Test，FST），评价本发明实施例抑郁模型中的药效。

实验材料见表 43：

表 43

材料	供应商	货号或型号
C57BL/6J 小鼠 (雄性, 20-25 g, 6-8 周龄)	上海灵畅生物科技有限公司	20230003015489
称重天平	常州科源电子仪器有限公司	YH20002 型-2212703
电子天平	Sartorius	SQP 型 SECURA225D-1CN-1189301
大华视频记录仪	浙江大华技术有限公司	8F03D09PAZ8CBA6
Noldus software	诺达思(北京)信息技术有限责任公司	EV170-08974-AAMI

实验操作：

1.适应

动物适应环境 7 天，期间动物每天进行适应性抚摸抓取等处理 1-2 分钟，连续 5 天。

2.糖水偏好基线测试

实验测试前，将小鼠单笼饲养，放在实验室中适应 24 小时。第一天双瓶普通水适应，第二天进行两瓶 1%糖水 [a,b] 适应，第三天进行一瓶 1%糖水和一瓶普通水的适应，第四天下午 5:00 称量糖水，记录原始水瓶重量，第五天上午 9：30 称量糖水，记录消耗后的水瓶重量；如果偏好水平不高（各组糖水偏好指数均值需在 0.85 及以上） 则继续第五天下午 5:00 及第六天上午 9：30 继续测试糖水偏好。每次称量后交换糖水与普通水位置，防止形成位置偏好。

注：a、糖水偏好指数（Sucrose Preference Index）=糖水摄取量/(糖水摄取量+普通饮用水摄取量)。b、1%糖水：0.01g/mL 蔗糖水溶液。

3.分组

依据糖水偏好基线测试结果，将受试动物随机分成正常溶媒组、模型组、阳性对照药组和实施例化合物组。

4.造模

依据造模前糖水偏好基线测试结果随机分组后，除正常溶媒对照组外，其余组别动物每天随机给予温和应激源，连续进行 4 周。每周应激训练结束后动物进行糖水偏好测试和称重。当测试的糖水偏好指数≤0.70，认为小鼠形成快感缺乏样抑郁行为，CUMS 造模成功。依据第四周糖水偏好试验结果和小鼠体重结果，对正常溶媒对照组外其余组别重新分组，每组 12 只，分组情况如下表 44 所示：

表 44

组别	供试品 (给药方式、剂量)
1 (溶媒组)	10%磺丁基-β-环糊精水溶液 (灌胃)
2 (模型组)	10%磺丁基-β-环糊精水溶液 (灌胃)
3 (氯胺酮)	对照化合物 (腹腔注射, 20 毫克/千克)
4 (给药组)	实施例化合物 8 (灌胃, 5 毫克/千克)
5 (给药组)	实施例化合物 11 (灌胃, 5 毫克/千克)
6 (给药组)	实施例化合物 14 (灌胃, 5 毫克/千克)

5.给药测试

第一天给药后 1 小时进行 FST 测试，完成 FST 测试后进行 SPT 测试；连续给药七天，第七天给药后 1 小时进行行为学测试，同第一天测试顺序，期间继续随机给予动物温和应激。

数据分析：

使用 Excel 软件收集数据。使用 Prism 10.1.2 (Graph pad software, Inc.) 软件进行数据分析和作图，糖水偏好和强迫游泳的数据作柱状图。各组动物数据比较使用单因素方差分析 One-way ANOVA，LSD 多重比较检验数据。与模型组相比，$p<0.05$ 认为是有显著性差异，$p<0.01$，$p<0.001$ 和 $p<0.0001$ 为

差异非常显著。*代表为 $p < 0.05$，**代表为 $p < 0.01$，***代表为 $p < 0.001$，****代表为 $p < 0.0001$。

实验结果如表 45 所示。

表 45

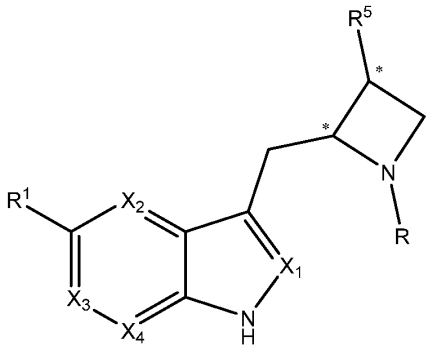
组别	给药第一天		给药第七天	
	糖水偏爱指数	不动时间（s）	糖水偏爱指数	不动时间（s）
溶媒组	0.84^{***}	82^{*}	0.85^{****}	84^{*}
模型组	0.54	126	0.36	117
20mg/kg 氯胺酮	0.84^{***}	70^{***}	0.81^{****}	43^{****}
5mg/kg 化合物 8	0.68	93^{*}	0.72^{****}	56^{***}
5mg/kg 化合物 11	0.79^{**}	24^{****}	0.78^{****}	19^{****}
5mg/kg 化合物 14	0.74^{*}	41^{****}	0.72^{****}	50^{****}

实验结论:供试品由相应实施例制得，结果显示，与模型组相比单次或连续 7 天经口灌胃给予本申请化合物均显著改善模型小鼠的绝望和快感缺失等抑郁样行为（糖水偏好试验评价动物快感缺失程度，强迫游泳试验评价动物行为绝望程度），在小鼠 CUMS 模型中表现出良好的抗抑郁疗效。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种如式（II）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物：



(II)

其中，

标注“*”的碳原子的构型为 R 构型、S 构型或它们的混合物；

R 为 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、C_2-C_6 炔基或被一个或多个 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基；

R^a 为 D、OH、C_3-C_6 环烷基、氰基、卤素或-$S(=O)_2C_1$-C_6 烷基；

X_1 为 N 或 CH；

X_2 为 N 或 CR^2；

R^2 为 H 或卤素；

R^1 为 H、羟基、卤素、CN、C_1-C_6 烷基、-$S(=O)_2C_1$-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_6 环烷基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素；

或者，R^1 与 R^2 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子选自 N、O 和 S 的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

X_3 为 N 或 CR^3；

R^3 为 H 或卤素；

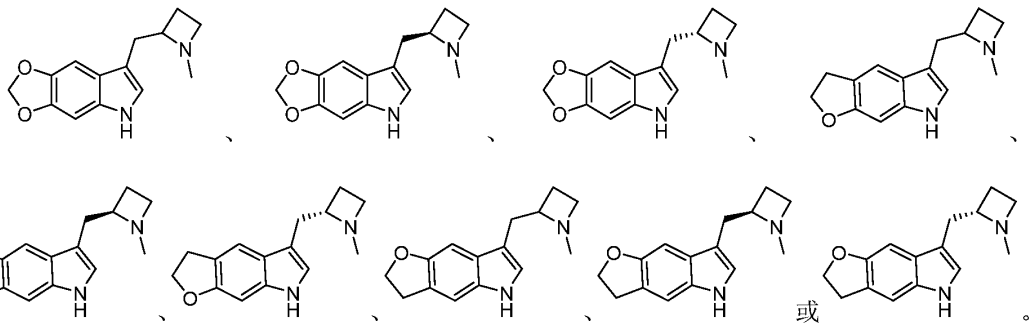
或者，R^3 与 R^1 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子选自 N、O 和 S 的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

X_4 为 N 或 CR^4；

R^4 为 H 或卤素；

R^5 为 H 或 C_1-C_6 烷基；

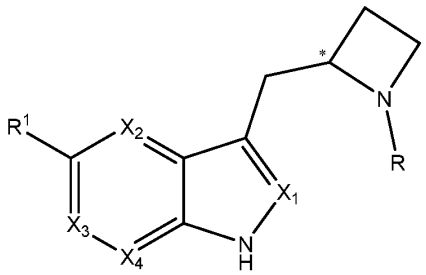
所述的如式（I）所示的化合物不为以下任一化合物：



2. 如权利要求 1 所述的如式（II）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，

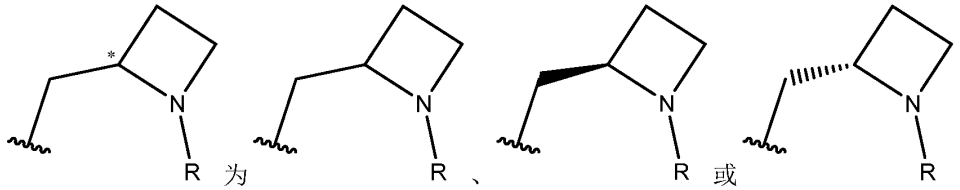
R^1 为 H、卤素、CN、C_1-C_6 烷基、-S(=O)$_2$$C_1$-$C_6$ 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_6 环烷基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的化合物为如式（I）所示的化合物：



(I)

其中，



为 、 或 ；优选为 ；

R 为 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、C_2-C_6 炔基或被一个或多个 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基；

R^a 为 D、OH、C_3-C_6 环烷基、氰基、卤素或-S(=O)$_2$$C_1$-$C_6$ 烷基；

X_1 为 N 或 CH；

X_2 为 N 或 CR^2；

R^2 为 H 或卤素；

R^1 为 H、卤素、CN、C_1-C_6 烷基、-S(=O)$_2$$C_1$-$C_6$ 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_6 环烷基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素；

或者，R^1 与 R^2 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子选自 N、O 和 S 的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

X_3 为 N 或 CR^3；

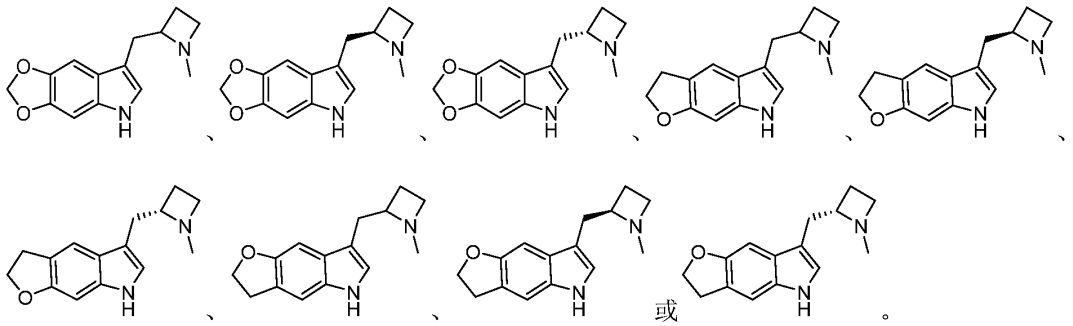
R^3 为 H 或卤素；

或者，R^3 与 R^1 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子选自 N、O 和 S 的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

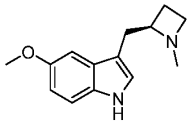
X_4 为 N 或 CR^4；

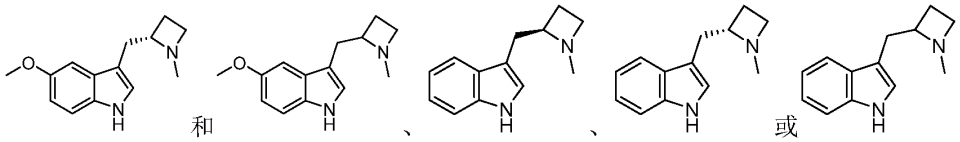
R^4 为 H 或卤素；

所述的如式（I）所示的化合物不为以下任一化合物：



4. 如权利要求 1-3 至少一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的化合物还不为以下任一化合物：





5. 如权利要求 1-4 至少一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

（1）每一“卤素”各自独立地为 F、Cl、Br 或 I，例如 F；

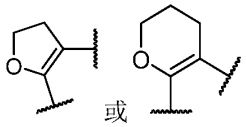
（2）每一“C_1-C_6 烷氧基”各自独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基、乙氧基或异丙氧基；

（3）每一“C_1-C_6 烷基”各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或

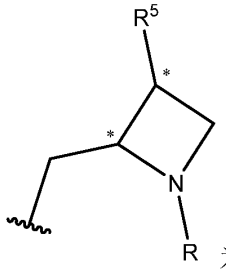
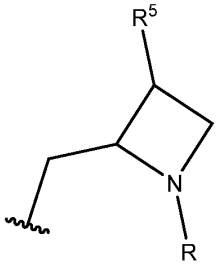
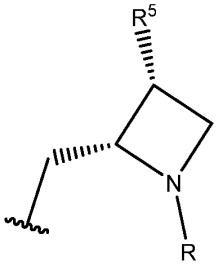
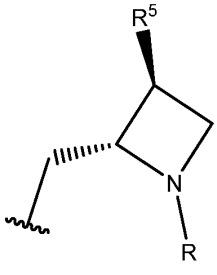
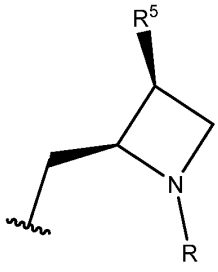
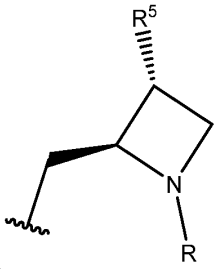
叔丁基，例如甲基、乙基、异丙基或异丁基；

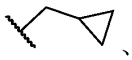
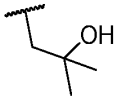
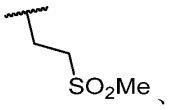
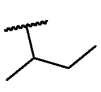
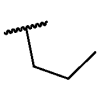
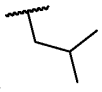
（4）每一“C_2-C_6炔基”各自独立地为乙炔基、丙炔基或炔丙基，例如乙炔基；

（5）每一“C_3-C_6环烷基”各自独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基；

（6）每一“5-6 元杂环烯”各自独立地为杂原子为 O，杂原子的个数为 1 个或 2 个的 5-6 元杂环烯，例如二氢呋喃环或二氢吡喃环，进一步例如  或 。

6. 如权利要求 1-4 至少一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

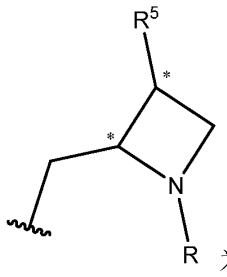
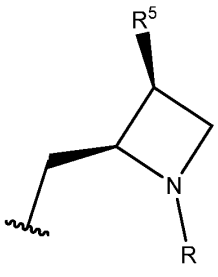
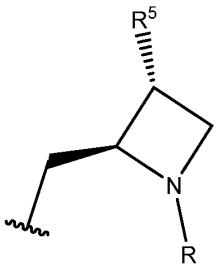
（1）  为  、  、  、  或  ；

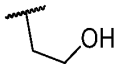
（2）R 为-CH_3、-CD_3、-CH_2CH_3、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；

（3）R^5为-H 或-CH_3；

（4）R^1为 C_1-C_6烷氧基或卤素。

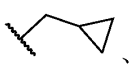
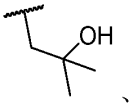
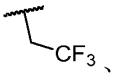
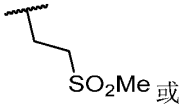
7. 如权利要求 1-4 至少一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

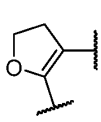
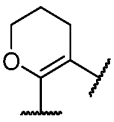
（1）  为  或  ；

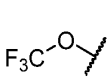
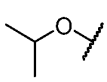
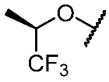
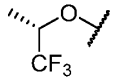
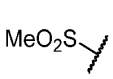
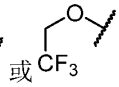
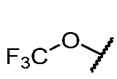
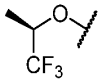
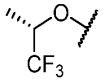
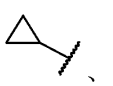
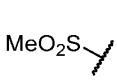
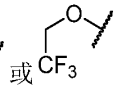
（2）R 为-CH_3 或  ；

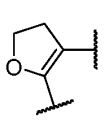
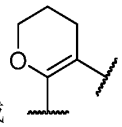
（3）R^1 为甲氧基或 F。

8. 如权利要求 1-4 至少一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

（1）R 为-CH_3、-CD_3、-CH_2CH_3、、、、、、、或 ，例如-CH_3；

（2）R^2 为 H 或 F，或者，R^1 和 R^2 与它们连接的原子共同形成  或  ；

（3）R^1 为-H、-F、-CN、-CH_3、-CF_3、-OCH_3、、、、、、或 ，优选为-H、-F、-CN、-CF_3、-OCH_3、、、、、、或 ，

或者，R^1 和 R^2 与它们连接的原子共同形成  或  ；

（4）R^3 为 H 或 F；

（5）R^4 为 H 或 F。

9. 如权利要求 1-4 至少一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受

的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

（1）R 为 C_1-C_6 烷基；

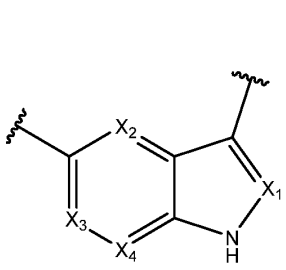
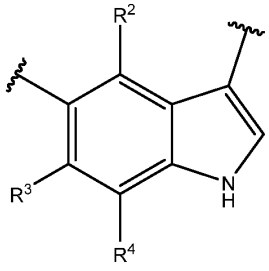
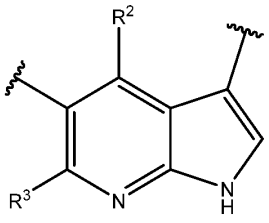
（2）R^2 为 H；

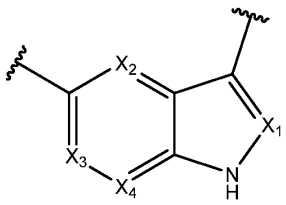
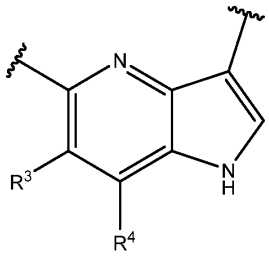
（3）R^1 为 C_1-C_6 烷氧基，例如甲氧基；

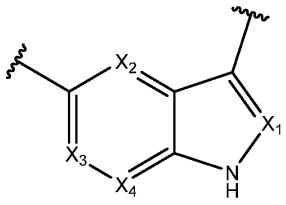
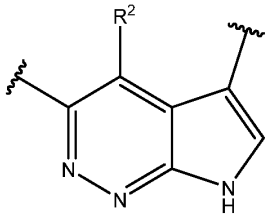
（4）R^3 为 H；

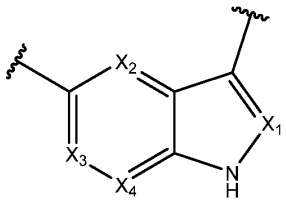
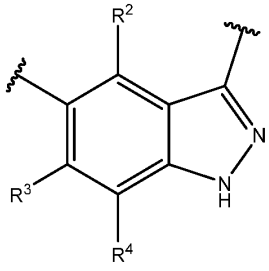
（5）R^4 为 H。

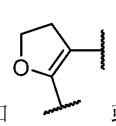
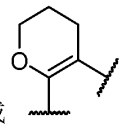
10. 如权利要求 1-9 至少一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的任一种：

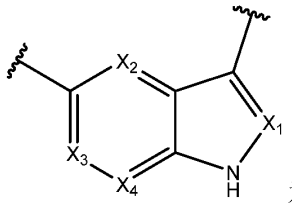
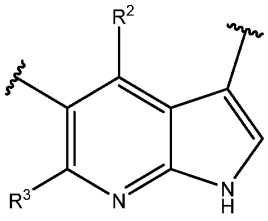
（1）  为  或 ；

（2）  为 ；

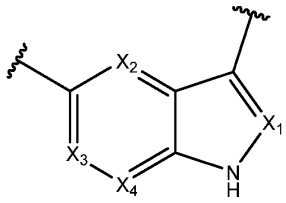
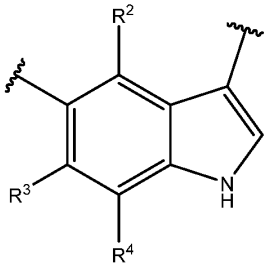
（3）  为 ；

（4）  为 ；

（5）X_2为CR^2，R^1与R^2与它们连接的原子共同形成5-6元杂环烯，例如或。

11. 如权利要求1-9至少一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，为。

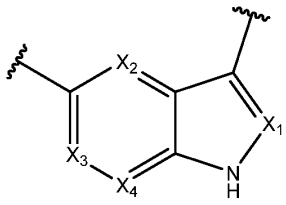
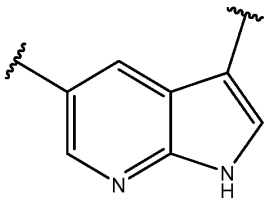
12. 如权利要求1-4至少一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的化合物为以下情况中的任一种：

情况1：为；

R为C_1-C_6烷基或被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基；

R^1为卤素或C_1-C_6烷氧基；

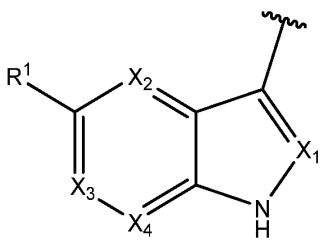
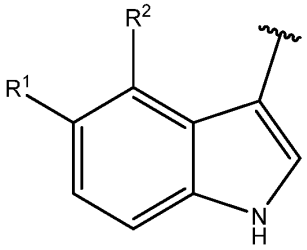
R^2、R^3和R^4各自独立地为H或卤素；

情况2：为；

R^1为卤素或C_1-C_6烷氧基；

R为C_1-C_6烷基；

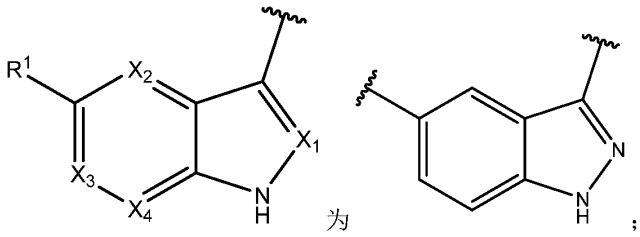
情况3：

为；

R^1 与 R^2 与它们连接的原子共同形成 5-6 元杂环烯，所述的 5-6 元杂环烯中，杂原子为 O，杂原子的个数为 1 个；

R 为 C_1-C_6 烷基或被一个或多个羟基取代的 C_1-C_6 烷基；

情况 4：



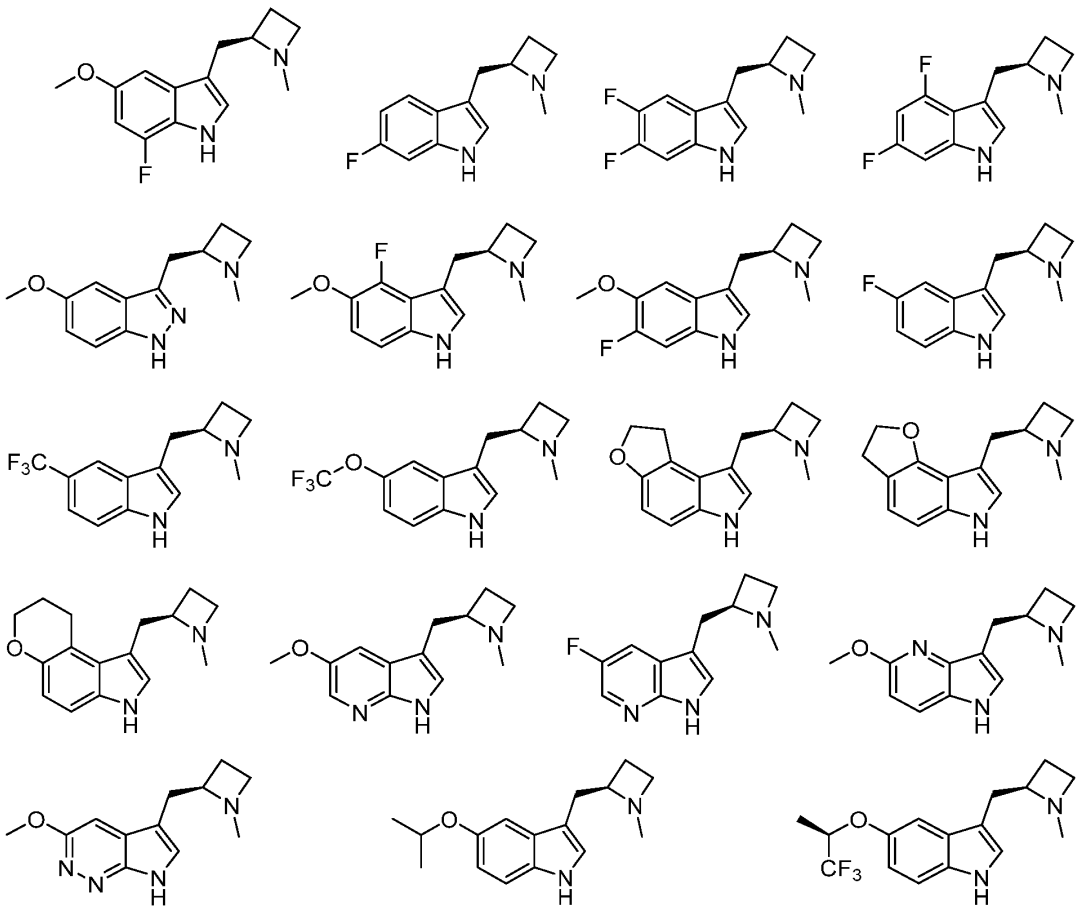
为

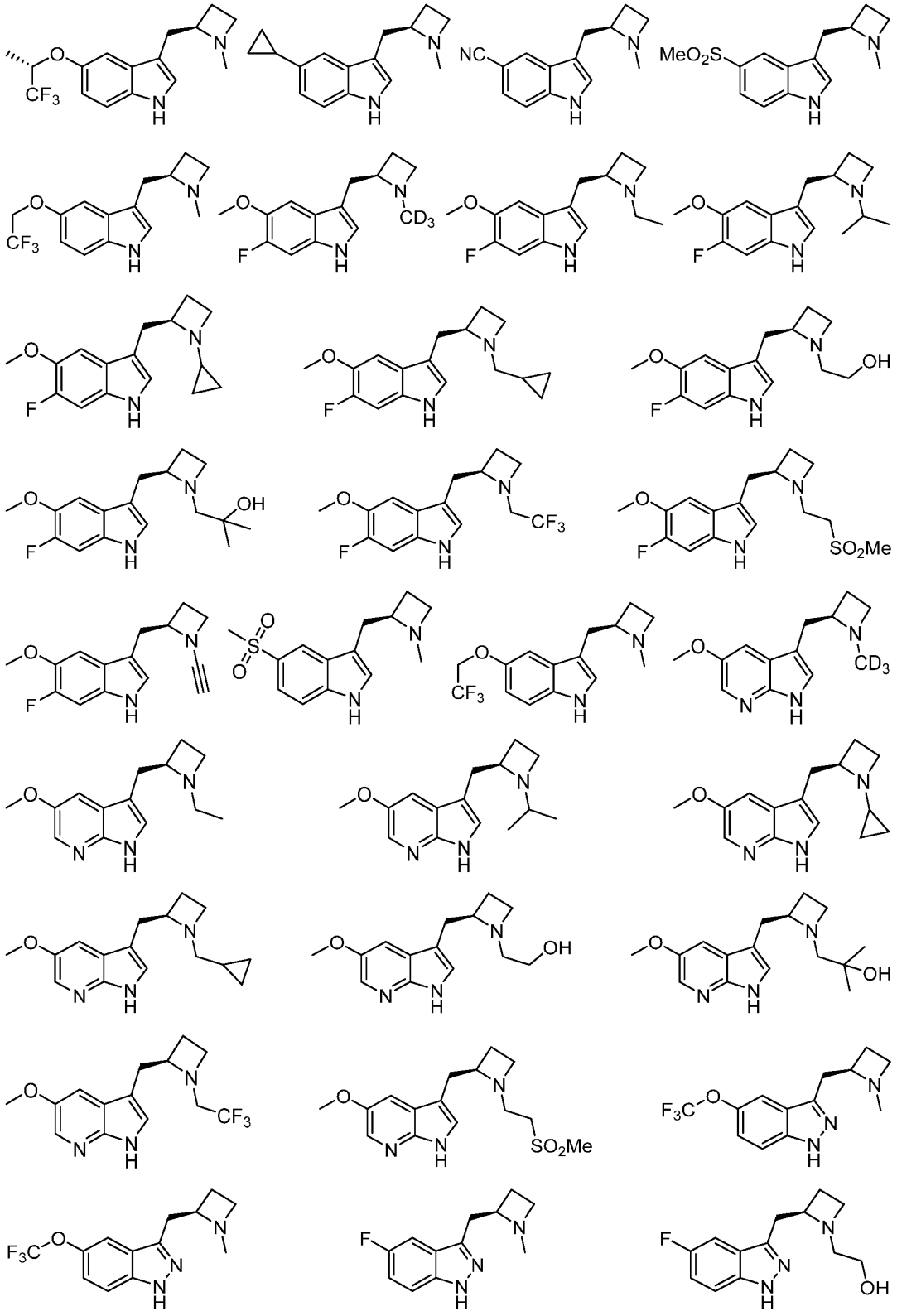
；

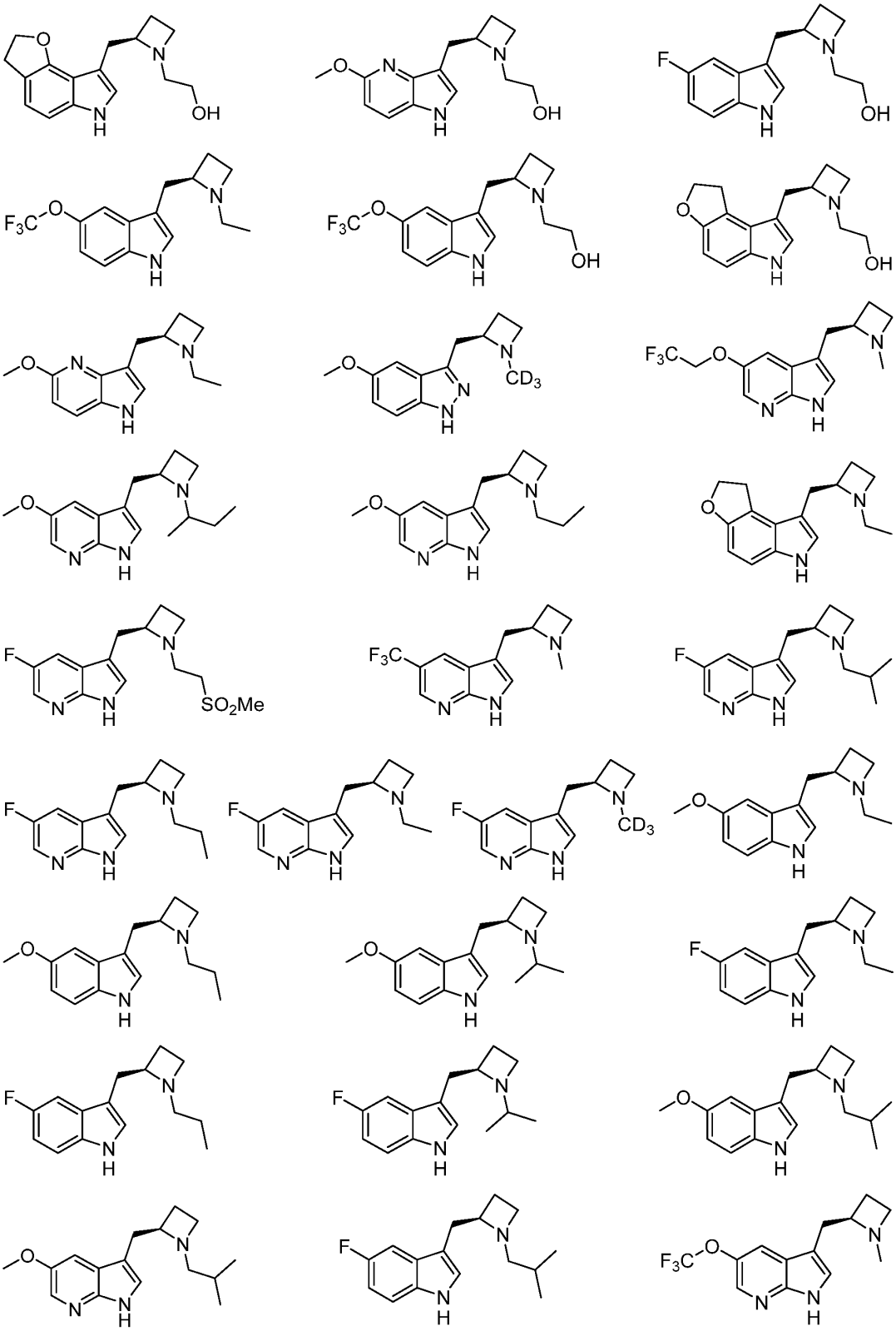
R^1 为 C_1-C_6 烷氧基；

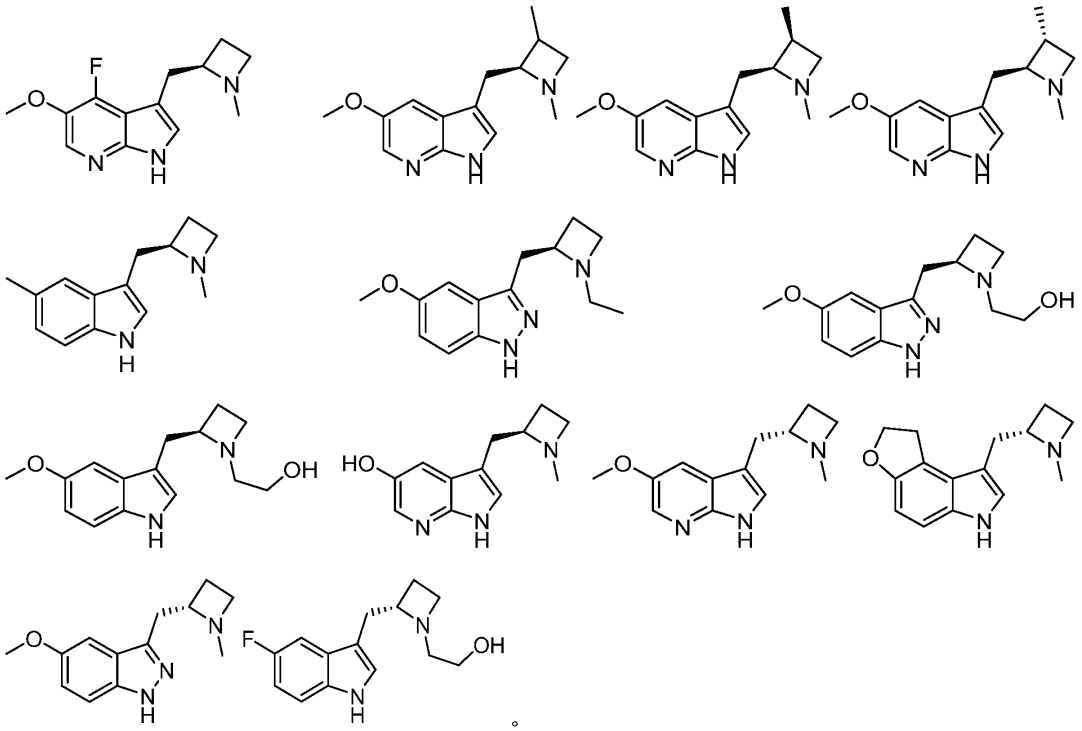
R 为 C_1-C_6 烷基。

13. 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的化合物为以下化合物中的任一种：









。

14. 一种药物组合物，其包含如权利要求 1-13 至少一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，和药物上可接受的辅料。

15. 一种如权利要求 1-13 至少一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或如权利要求 14 所述的药物组合物的应用，所述的应用选自以下一种或多种：

（1）在制备调控神经元可塑性的药物中的应用；

（2）在制备预防和/或治疗抑郁症、精神分裂症、焦虑或创伤后应激障碍的药物中的应用；

（3）在制备 5-HT_{2A} 受体激动剂中的应用；较佳地，所述的 5-HT_{2A} 受体激动剂为 5-HT_{2A} 选择性受体激动剂，例如相对于 5-HT_{2B}，对 5-HT_{2A} 的选择性受体激动剂；

（4）在制备预防和/或治疗与 5-HT_{2A} 受体相关的疾病的药物中的应用；较佳地，所述的与 5-HT_{2A} 受体相关的疾病为抑郁症、精神分裂症、焦虑或创伤后应激障碍。